



Multidisciplinary Respiratory Medicine

Official Journal of  AIMAR – Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease

Editors-in-Chief

F. De Benedetto
C.F. Donner
C.M. Sanguinetti



P. Howard

Perspective on long term oxygen therapy

N. Ambrosino

Can high-quality palliative care for respiratory patients be improved?

G. Ferrante, S. La Grutta

Reasons for inadequate asthma control in children: an important contribution from the “French 6 Cities Study”

R. W. Dal Negro, S. Tognella, L. Bonadiman, P. Turco

Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment

M. Vitacca, L. Comini

How do patients die in a rehabilitative unit dedicated to advanced respiratory diseases?

I. Annesi Maesano, C. Sterlin, D. Caillaud, F. de Blay, F. Lavaud, D. Charpin, C. Raheissou

Factors related to under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma in metropolitan France

Abstracted/ Indexed in: PubMed Central, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Embase, Journal Citation Reports/Science Edition and SCOPUS

Multidisciplinary Respiratory Medicine

www.mrmjournal.com

AIMS AND SCOPE

Multidisciplinary Respiratory Medicine is a peer-reviewed, open access journal encompassing all aspects of respiratory medicine. It has a particular focus on interdisciplinary and translational research. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* is the official journal of the Italian scientific society AIMAR www.aimarnet.it.

The journal aims to provide a forum for the publication and free access of high quality original scientific articles, reviews and position papers documenting clinical and experimental advances in respiratory medicine, and related fields.

Given the journals interdisciplinary character, the target readership is wider than respiratory medicine, embracing numerous related disciplines (allergology, immunology, internal medicine, geriatrics, infectious diseases, intensive care, etc) and health professionals.

COPYRIGHT AND LICENSE AGREEMENT

All articles published on the online version by *Multidisciplinary Respiratory Medicine* are made freely and permanently accessible online immediately upon publication, without subscription charges or registration barriers at <http://www.mrmjournal.com>. Further information about open access can be found at <http://www.biomedcentral.com/about/charter>.

Authors of articles published on the online version of the Journal are the copyright holders of their articles and have granted to any third party, in advance and in perpetuity, the right to use, reproduce or disseminate the article, according to the BioMed Central copyright and license agreement (see <http://www.biomedcentral.com/authors/license> for more information).

PRODUCTION ONLINE VERSION

BioMed Central
236 Gray's Inn Road
London WC1X 8HB
United Kingdom
Tel.: +44-(0)20-31922009
e-mail: editorial@mrmjournal.com (Editorial enquiries); info@biomedcentral.com (Technical support and any other enquiries)

PRODUCTION PRINT VERSION AND ADVERTISING

Paola Teti
Springer
Via Decembrio 28, 20137 Milan, Italy
Tel.: +39-02-54259765
e-mail: paola.teti@springer.com

EDITORIAL OFFICE

Lilia Giannini
Via Monsignor Cavigioli 10, 28021 Borgomanero (NO), Italy
Tel.: +39-0322-846549
Fax: +39-0322-843222
e-mail: lilia.giannini@aimarnet.it

MANAGING DIRECTOR - DIRETTORE RESPONSABILE

Claudio M. Sanguinetti, Rome, Italy

SUBSCRIPTION INFORMATION

Annual subscription rate for the print version (3 issues plus eventual supplements) € 90.00.

For AIMAR members subscription to the journal is included in the membership dues of the Association.

For further information, contact Novamedia srl, tel. +39-0322-846549, editorialoffice1@aimarnet.it.

ISSN 1828-695X

INFORMATION TO THE READER

Notification in accordance with art. 13, legislative decree 196/2003. Subscribers' information is utilized, also in electronic mode, for the purpose of journal delivery as required and for related activities.

Data treatment is owned by Novamedia srl, Via Cavigioli 10, 28021 Borgomanero (NO), Italy. The categories of persons responsible for data treatment for the above purpose are those involved in the registration, modification, elaboration and printing of data, in the production and delivery of the journal, in the call centers, and in the administration and economic management.

As at art.7, legis. decree 196/2003, it is possible to exercise one's right to consult, modify, update or cancel one's information by applying to Novamedia srl, at the above address, who, on request, will provide a list of the responsible persons.

TYPESETTER

IKONA, Milan, Italy

PRINTER

GECA Industrie Grafiche, Cesano Boscone (MI), Italy

Registered at the Court of Novara n. 120/05 on 11/11/05.

Distribution in Italy occurs according to the Italian Law 196/2003

OWNERSHIP

Novamedia Srl, Viale Marazza 30, 28021 Borgomanero (NO), Italy



Multidisciplinary Respiratory Medicine

Official Journal of  AIMAR – Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease

Editors-in-Chief

Fernando De Benedetto SS. Annunziata Hospital, Chieti, Italy

Claudio F Donner Mondo Medico Clinic, Borgomanero, Italy

Claudio M Sanguinetti Quisisana Clinical Center, Rome, Italy

Deputy Editors

Stefano Nardini Vittorio Veneto General Hospital, Vittorio Veneto, Italy

Mario Polverino High Speciality Regional Centre, Salerno, Italy

Editorial Board

- **Nicolino Ambrosino** University Hospital Pisa, Pisa, Italy
- **Isabella Annesi-Maesano** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France
- **Sabina Antoniu** University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania
- **Antonio Anzueto** University of Texas, San Antonio, USA
- **Peter Barnes** Imperial College London, London, UK
- **Panagiotis Behrakis** Henry Dunant Hospital, Athens, Greece
- **Alberto Braghiroli** Scientific Institute of Veruno, Veruno, Italy
- **Peter Calverley** University of Liverpool, Liverpool, UK
- **Mauro Carone** Scientific Institute of Cassano Murge, Cassano Murge, Italy
- **Richard Casaburi** UCLA Medical Center, Los Angeles, USA
- **Lucio Casali** University of Perugia, Perugia, Italy
- **Mario Cazzola** University of Rome, Rome, Italy
- **Bartolome Celli** Brigham and Women's Hospital, Boston, USA
- **Stefano Centanni** University of Milan, Milan, Italy
- **Alexander A Chuchalin** Russian Medical State University, Moscow, Russian Federation
- **George Cremona** Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy
- **Ronald Dahl** Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
- **Roberto W Dal Negro** Orlandi Hospital, Bussolengo, Italy
- **Filippo De Marinis** San Camillo-Forlanini High Specialization Hospital, Rome, Italy
- **Andrew Farmer** University of Oxford, Oxford, UK
- **Roger Goldstein** University of Toronto, Toronto, Canada
- **Peter Howard** University of Sheffield, Sheffield, UK
- **Francesco Ioli** Scientific Institute of Veruno, Veruno, Italy
- **Günseli Kilinc** University of Istanbul, Istanbul, Turkey
- **Giovanni Paolo Ligia** R. Binaghi Hospital, Cagliari, Italy
- **Marc Miravittles** Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain
- **Riccardo Pela** C. e G. Mazzoni Hospital, Ascoli Piceno, Italy
- **David J Pierson** University of Washington, Seattle, USA
- **Stephen I Rennard** University of Nebraska, Omaha, USA
- **Luca Richeldi** University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
- **Josep Roca** Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain
- **Yogesh Saini** University of North Carolina, Chapel Hill, USA
- **Gianfranco Sevieri** Viareggio, Lucca, Italy
- **Nikolaos Sifakakos** University of Crete, Heraklion, Greece
- **Samy Suissa** McGill University, Montreal, Canada
- **Martin Tobin** University of Chicago, Maywood, USA
- **Philip Tønnesen** Gentofte University Hospital, Copenhagen, Denmark
- **Roberto Torchio** S. Luigi Hospital, Orbassano, Italy
- **Jadwicha Wedzicha** University College London, London, UK
- **Robert West** University College, London, UK
- **Emiel FM Wouters** University Hospital Maastricht, Maastricht, Netherlands
- **Jan Zielinski** University of Warsaw, Warsaw, Poland
- **Richard Zuwallack** University of Connecticut, Hartford, USA



FISAR Fondazione Italiana Salute Ambiente e Respiro ONLUS, impresa sociale

Campagna 5x1000 anno 2012

Chi siamo

La Fondazione Italiana Salute Ambiente e Respiro (FISAR) nasce nel giugno 2006 per iniziativa di autorevoli esponenti del mondo scientifico nel settore della Medicina Respiratoria. Le sue finalità sono orientate a sviluppare iniziative, sia in campo scientifico, che formativo, che realizzativo di servizi ed attività assistenziali a favore dei pazienti affetti da patologie dell'apparato respiratorio. Tali finalità potranno essere realizzate anche attraverso iniziative finalizzate alla prevenzione delle patologie respiratorie come degli infortuni sul lavoro e malattie professionali legate a problematiche di tipo respiratorio.

La Fondazione Italiana Salute, Ambiente e Respiro ONLUS si propone nel mondo dell'assistenza al paziente respiratorio come un preciso punto di riferimento, candidandosi a svolgere un ruolo che, all'insegna del perseguimento dello sviluppo delle conoscenze scientifiche e della qualità ed appropriatezza dei percorsi assistenziali, stabilisca un ponte solido e duraturo tra il mondo scientifico e le realizzazioni concrete finalizzate alla soddisfazione dei bisogni di salute.

5 PER MILLE A FISAR ONLUS

Memorizzate questo numero: 02173420692

È il codice fiscale/partita iva della Fondazione FISAR. Di persona o attraverso il proprio commercialista potrete sottoscriverlo nella prossima dichiarazione dei redditi alla voce 5 per mille.

Ci permetterete così di destinare questi fondi alla ricerca sulle malattie polmonari.

Istruzioni per la compilazione della sezione dedicata:

"Sulla base della scelta effettuata dai contribuenti, una quota pari al cinque per mille della loro imposta sul reddito delle persone fisiche è destinata:

- al sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale (ONLUS) di cui all'art. 10 del D. Lgs. 4 dicembre 1997, n. 460, e successive modificazioni, nonché delle associazioni di promozione sociale iscritte nei registri nazionale, regionali e provinciali previsti dall'art. 7, commi 1, 2, 3 e 4 della legge 7 dicembre 2000, n. 383, e delle associazioni e fondazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, comma 1 lett. a) del D. Lgs. 4 dicembre 1997, n. 460;
- al finanziamento della ricerca scientifica e dell'università;
- al finanziamento della ricerca sanitaria;
- ad attività sociali svolte dal comune di residenza del contribuente.

Per esprimere la scelta dovete apporre la vostra firma nel riquadro corrispondente ad una soltanto delle quattro finalità destinatarie della quota del cinque per mille dell'IRPEF. Tale scelta non determina maggiori imposte da pagare. Grazie per l'attenzione!

Editorials

- Perspective on long term oxygen therapy** 7
Peter Howard
- Intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy, a reflection** 9
Franco Pasqua
- Can high-quality palliative care for respiratory patients be improved?** 11
Nicolino Ambrosino
- Reasons for inadequate asthma control in children: an important contribution from the “French 6 Cities Study”** 13
Giuliana Ferrante, Stefania La Grutta

Original research articles

- Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment** 15
Roberto W. Dal Negro, Silvia Tognella, Luca Bonadiman, Paola Turco
- Rationale and clinical benefits of an intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy: preliminary report** 23
Filippo Lococo, Alfredo Cesario, Silvia Sterzi, Giovanni Magrone, Valentina Dall'Armi, Francesca Mattei, Francesco Varone, Venanzio Porziella, Stefano Margaritora, Pierluigi Granone
- How do patients die in a rehabilitative unit dedicated to advanced respiratory diseases?** 29
Michele Vitacca, Laura Comini
- Factors related to under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma in metropolitan France** 35
Isabella Annesi-Maesano, Carla Sterlin, Denis Caillaud, Frédéric de Blay, François Lavaud, Denis Charpin, Chantal Raheerisson

Case reports

- Analysis of two cases with bronchopulmonary neurofibromatosis** 47
Ting Yuan, Bai-ling Luo, Qi-hua Gu, Ji Yao
- Propylthiouracil-induced lupus-like or vasculitis syndrome** 51
Cuneyt Tetikkurt, Mehmet Yuruyen, Seza Tetikkurt, Nihal Bayar, Imran Ozdemir
- Aspiration of tracheoesophageal prosthesis in a laryngectomized patient** 55
Sergio C. Conte, Elena De Nardi, Federico Conte, Stefano Nardini
- Iatrogenic Cushing's syndrome with inhaled steroid plus antidepressant drugs** 59
Ozlem Celik, Mutlu Niyazoglu, Hikmet Soylu, Pinar Kadioglu

Anti-reflux procedure for difficult-to-treat asthmatic children, case report and literature review	63
Zhi-Wei Hu, Zhong-Gao Wang, Ji-Min Wu, Song-Tao Tan	

Articoli originali

Are antibiotics effective in treating children with acute moist cough? A retrospective study vs symptomatic therapy	I
Alessandro Zanasi, Salvatore Cazzato, Alfredo Aprile, Massimiliano Mazzolini, Corrado Zenezini, Paolo Pandolfi	
L'assistenza domiciliare respiratoria: modello operativo di alta intensità di cura	VII
Giuseppe Vitobello, Emmanuele Tupputi, Giuseppe Coratella, Francesca Monterisi, Natalina Colasuonno	

Casi clinici

A proposito di asma e rinite	XIII
AA.VV.	

Rubriche

Notiziario AIMAR	XLI
Stefano Nardini, Mario Polverino	
Aggiornamento sui progetti AIMAR	XLIV
Stefano Nardini, Alberto Visconti	
Notiziario CFC	XLVII
Redazione	
Comunicazioni	XLIX
Redazione	
L'Angolo della Cultura (non solo Medicina...)	
Il sangue di Nelson	LI
Francesco Iodice	
Gli ori di Gaia Veneria	LIV
Francesco Iodice	
L'attimo fatale	LVII
Lilia Giannini	
Meeting calendar	LVIII

Perspective on long term oxygen therapy

Peter Howard*

The paper by Dal Negro *et al.* [1] raises a number of interesting issues. Patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were ranked according to hemoglobin in a program of monitored long term domiciliary oxygen therapy (LTOT). Good therapeutic compliance (mean 17 hours/24 hour day) using liquid oxygen at a flow rate of 2.3 L per minute, presumably through nasal cannulae, was achieved. This is remarkable: few schemes achieve such good adherence. Patients were mostly male, ex-smokers of mean age 71.4 years, of average body weight with few markedly over- or underweight.

Blood hemoglobin ranged from moderately anaemic levels to frankly polycythemic. Anemic patients tended to be under weight raising the issues, as the authors discuss, of the consequences of systemic inflammatory disease, in some cases of advanced emphysematous COPD.

The most interesting finding in this small study was the striking improvement not only in PaO₂ but in PaCO₂ with a trend to continuing benefit throughout the period. Similarly, hemoglobin crept in from the extreme limits to a normal middle range. Whilst it would not be surprising for polycythemia to redress, the idea that systemic inflammation might be reversible, indicated by a rising hemoglobin in response to LTOT in advanced COPD with emphysema, is notable.

It is approaching 40 years since the original domiciliary oxygen therapy trials [2,3] were conducted in the UK and USA. It is worth comparing the type of patients enrolled in those trials with those treated today. In the UK, the mean age of the patients was in the early 50's compared with over 70 years today. They suffered advanced COPD, were generally overweight, very edematous, polycythemic with hypoxemia and hypercapnia, the latter often severe. Hypercapnia limited the application of supplementary oxygen by its increase under oxygen administration. There was an increase in survival in the oxygen treated group through relief of extreme hypoxemia with no evidence to suggest attenuation or

improvement of progressive COPD. The net result was an extension of life for two to three years.

Since then, the natural history of COPD has changed. The time course of the pathological features has extended. Whilst death from COPD remains a major health issue, it is now a disorder predominantly of the over-70 years of age. Respiratory failure develops some 20–30 years later than it used to.

Is it the same disease? There is now less extreme hypercapnia [4], obesity, edema, polycythemia but more underweight, extreme dyspnea, anemia and systemic markers of inflammation. It is still considered an inevitably progressive disorder for which current therapies provide amelioration rather than reversal of the destructive processes.

This paper raises the question as to whether there is a therapeutic window during the now prolonged natural history to end-stage disease and death when therapeutic interventions such as well controlled LTOT might further attenuate outcome. This study is too small to reply to this question, but provides a challenge to the authors to engage in a much bigger, probably multi-center, study.

Received: 5 July 2012 Accepted: 17 July 2012
Published: 17 July 2012

References

1. Dal Negro RW, Tognella S, Bonadiman L, Turco P: Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment. *Multidiscip Resp Med* 2012, **7**. in press.
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981, **1**:681–686.
3. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Int Med* 1980, **93**:391–398.
4. Calverley PM: Oxygen induced hypercapnia revisited. *Lancet* 2000, **356**:1538–1539.

doi:10.1186/2049-6958-7-16

Cite this article as: Howard: Perspective on long term oxygen therapy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:16.

Correspondence: dr.howard@btconnect.com
Former Reader in Medicine, University of Sheffield, 3 Sandygate Park,
Sheffield, UK

EDITORIAL

Open Access

Intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy, a reflection

Franco Pasqua*

There is body of evidence regarding the efficacy of Pulmonary Rehabilitation (PR) in the comprehensive management of patients with respiratory disease, and PR programs are practiced worldwide. Positive results in terms of improvement in dyspnoea, exercise capacity and Quality of Life (QoL) are recognized in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). However PR is beneficial in other forms of chronic respiratory diseases, like asthma, cystic fibrosis, restrictive thoracic disease etc. Moreover, PR is becoming a crucial component of the overall treating strategy in high risk surgical patients (i.e. lung volume reduction surgery [LVRS] and lung transplantation), and in the pre- and post-operative period of patients who are candidates or have undergone lung resection (LR) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Pulmonary function is commonly altered after surgery, particularly in patients with COPD, current or ex smokers, who have had chest or upper abdominal surgery. The physiological changes observed are directly related to anesthesia (general or regional) and to the type of incision and surgical technique employed, and are reflected by decreases in total pulmonary capacity and pulmonary volumes and by a parallel reduction of PaO₂. These functional alterations are in turn implicated in the development of postoperative pulmonary complications (PPC), which are the main causes of morbidity and mortality among surgical patients.

Therefore, the recovery of a good physical and respiratory function, the improvement of dyspnoea and quality of life are an important outcome in the post-operative management of these patients. Breathing exercises have commonly been used to increase pulmonary volumes and improve gas exchange and ventilation distribution. Diaphragmatic, segmental, and costal respiratory exercises, as well as sustained maximal inspiration, may alleviate surgically induced alterations such as

diminished diaphragmatic mobility and restrictive pulmonary changes.

On the other hand a comprehensive program of pulmonary rehabilitation is able to improve dyspnoea, exercise capacity and quality of life of surgical patients, and it is now known that a better preoperative fitness is inversely related to postoperative complications. Also, the functional recovery in surgical patients is faster and complications are reduced after pulmonary rehabilitation.

Surgery for oesophageal cancer is a serious life-event, which may be accompanied by significant morbidity that may influence the patient's quality of life. Common post-operative symptoms include dysphagia, weight loss and change in eating patterns. In addition, these patients experience, particularly in the first year after oesophageal resection, pain, fatigue, dyspnoea, depression and impaired quality of life, symptoms that are associated with increased risk of shorter survival. Among various postoperative complications after oesophagectomy, the pulmonary ones occur in approximately 30 % of cases and they are major causes of postoperative morbidity and mortality [1,2].

Despite these considerations, little evidence is currently available on the effectiveness of a comprehensive program of pulmonary rehabilitation on these symptoms, particularly the QoL, in subjects who have undergone surgery for oesophageal cancer [3].

The paper "Rationale and clinical benefits of an intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy: preliminary report", by Lococo and colleagues, published in this journal, is interesting because it is, to our knowledge, the first devoted to this particular issue [4].

The authors retrospectively analyzed data from two groups of patients with a recent surgery for esophageal cancer, who underwent a standard rehabilitation therapy (control group) or a four weeks outpatient comprehensive program of pulmonary rehabilitation (treated group).

Correspondence: franco_pasqua@fastwebnet.it
Department of Pulmonary Rehabilitation "IRCCS San Raffaele", Rome, Italy

The results show a significant improvement in lung function (Total Lung Capacity, Forced Expiratory Volume and Forced Vital Capacity), in the treated group compared to the control group.

Similar improvements were found in terms of six minute walking distance (6MWD), dyspnoea, measured with the Visual Analog Scale (VAS) and Borg Scale, and Bartel Disability Index.

Considering that the deterioration of postoperative lung function is associated with a worse quality of life, the authors hypothesized that an improvement in lung function and exercise capacity may improve this outcome.

We think that the idea for the study is very interesting, but the methods and results are not clear. First, it is not acceptable that the authors did not use any questionnaire or investigations to measure QoL, while they did stress several times its role in patients who underwent oesophagectomy for cancer. Then, they do not clearly describe the rehabilitation protocol used in treated group; and finally the study was conducted retrospectively.

In our opinion, further prospectively planned studies would be necessary to investigate the effectiveness of pulmonary rehabilitation not only after, but also before the surgery, because pre-operative training programs may lead to a reduction of hospital stay and post-operative complications.

Received: 11 July 2012 Accepted: 11 July 2012

Published: 30 July 2012

References

1. Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Mason R, Lagergren J: **Surgical complications and long-term survival after esophagectomy for cancer in a nationwide Swedish cohort study.** *Eur J Surg Oncol* 2012, Epub ahead of print.
2. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Dhar DK, Nakamoto T, Nagasue N: **Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy.** *J Surg Oncol* 2004, **88**:71–77.
3. Dettling DS, van der Schaaf M, Blom RL, Nollet F, Busch OR, van Berge Henegouwen MI: **Feasibility and Effectiveness of Pre-operative Inspiratory Muscle Training in Patients Undergoing Oesophagectomy: A Pilot Study.** *Physiother Res Int* 2012, doi:10.1002/pri.1524.
4. Lococo F, Cesario A, Sterzi S, Magrone G, Dall'Armi V, Mattei F, Varone F, Porziella V, Margaritora S, Granone P: **Rationale and clinical benefits of an intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy: preliminary report.** *Multidiscip Resp Med* 2012, **7**. in press.

doi:10.1186/2049-6958-7-22

Cite this article as: Pasqua: Intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy, a reflection. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:22.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



EDITORIAL

Open Access

Can high-quality palliative care for respiratory patients be improved?

Nicolino Ambrosino^{1,2*}

Respiratory diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), are major causes of mortality worldwide [1], therefore high-quality palliative care for these patients is an important priority and a relevant component in the comprehensive management of these patients. Unfortunately, there is evidence that compared with cancer, patients with end-stage respiratory diseases receive poor-quality palliative care [2]. Among the reasons there is a bad or late patient-physician communication about end-of-life care.

In this issue of the Journal Vitacca and Comini [3] analyze the characteristics of respiratory patients who die in a pulmonary rehabilitation Unit dedicated to advanced care, evaluating the organizational support related to the process of dying and quality of care in the last days and hours of life. Among other interesting results, the authors report that despite patient-doctor communication was deemed to be good in the majority of the cases, and patient's and family wishes to improve their relation were obtained in an high percentage, only a minority of patients' relatives reported to have had a discussion about end-of-life care with their physicians.

Understanding and improving patient-clinician communication about end-of-life care is the key to high-quality palliative care [4]. Usually the quality of this communication is likely to be poor and current models for training students, physicians, nurses and non professional care-givers in communication about end-of-life care are inadequate. Therefore the need to improve such training is maybe even greater than the need for better technical skills. Improvement in communication among doctors, nurses, patients and family may contribute to a perception of better quality of care and help the patients to fit with disease and its management leading to better satisfaction and even clinical outcomes. Communication skills for appropriate communication and facing

emotional challenges may vary among persons and within the same person according to different levels of cognitive and emotional competence but can be learned. Understanding the barriers to this communication may be an important step to improving.

Anxiety and depression may be important obstacles for frank and clear discussion on palliative and end-of-life care. In the frame of end-of-life care programs treatment of depression with drugs and/or psychological education, behavioural therapy, group and individual counselling may be useful.

According to ethical and deontological principles in the frame of a medicine driven by agreed choices, doctors should respect patient's willingness on the basis of either an informed consent or advanced directives. Advance directives and good advance care planning may represent an opportunity for improving the quality of palliative care for these patients. Nevertheless this mark of civilization is not available in all countries and somewhere patients are left at the mercy of doctors concerned more not to shorten life than to improve quality of life/death.

Hospice and palliative care services represent an important opportunity for improving end-of-life care. Such services are again not available in all countries, and may be differently located within the same country. Furthermore clinicians caring for patients with chronic pulmonary disease not always know the best ways to utilize these services.

In conclusion clinical decisions on end-of-life care must take into consideration the patient's clinical and physical circumstances, preferences and likely actions to establish what treatment choice is available. Finally, clinical expertise makes the synthesis of all these considerations and recommends the treatment that the patient prefers [5]. Therefore the patient's perception of quality of care is crucial and may be deeply influenced by media [6]. The paper by Vitacca and Comini helps us in this task.

Correspondence: n.ambrosino@ao-sa.toscana.it

¹Pulmonary Rehabilitation and Weaning Center, Auxilium Vitae, Volterra, Pisa, Italy

²Pulmonary Unit, University Hospital, Pisa, Italy

Received: 11 July 2012 Accepted: 20 July 2012
Published: 20 July 2012

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2009: *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009)*. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 2009. www.goldcopd.com.
2. Curtis JR: **Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD**. *Eur Respir J* 2008, **32**:796–803.
3. Vitacca M, Comini L: **How patients die in a rehabilitative unit dedicated to advanced respiratory diseases?** *Multidiscip Resp Med* 2012, **7**. in press.
4. Vitacca M, Clini E, Ambrosino N, Nava S: **Position paper della Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) condiviso dalla Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione Terapia Intensiva e dalla Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR)**. *Rass Patol App Resp* 2011, **26**:176–181.
5. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH: **Physicians' and patients' choices in evidence based practice**. *BMJ* 2002, **324**:1350.
6. Diem SJ, Lantos JD, Tulskey JA: **Cardiopulmonary resuscitation on television. Miracles and misinformation**. *N Engl J Med* 1996, **334**:1578–1582.

doi:10.1186/2049-6958-7-19

Cite this article as: Ambrosino: Can high-quality palliative care for respiratory patients be improved?. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:19.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



EDITORIAL

Open Access

Reasons for inadequate asthma control in children: an important contribution from the “French 6 Cities Study”

Giuliana Ferrante and Stefania La Grutta*

Asthma represents the most common chronic illness in children [1] and an important clinical and public health problem. In fact, diagnosing and treating asthma in children still remain a challenge. There is evidence that children with asthmatic symptoms are often undiagnosed and undertreated [2]. Considering the prevalence of childhood asthma and its associated burden, it is mandatory to obtain an optimal control of the disease and improving outcomes for patients [3]. To achieve this goal, guidelines were published with indications about medication use, control of the environment and health education. Unfortunately, evidence exists that guidelines recommendations are often not applied within the clinical practice [4]. Therefore, asthma control, as recommended by guidelines, has been shown to be satisfactory in less than 30% of children [1].

Diagnosis and asthma treatment depend on a complex interplay among morbidity, physician practice and access to health care [2].

Relating to morbidity, the association between asthma control and atopic disease is well known. It has been demonstrated that atopic comorbidities, such as rhinitis and eczema, are related to more severe asthma [5] and that treatment of allergic disease may improve asthma control [1].

Undoubtedly, the clinical status and the severity level of the disease are fundamental aspects relevant to asthma control, even if children who suffer from severe asthma (more frequent exacerbations, sleep disturbances, a high number of school day missed, activity limitations) could not receive a proper diagnosis and treatment, mainly due to social deprivation. In this context the contact with a doctor, through a better knowledge of the disease, could help the child with asthma to self-manage his condition. The problem of perception of symptoms by the patient and the family is strictly related. Patient's and parent's ability to

recognize asthma symptoms depend on a patient-physician partnership. Some educational programs have been shown as useful in reducing asthma morbidity in children [6]. Interventions should also take into account the environment that is an important factor relevant to asthma pathogenesis and control. It is well known that environmental triggers such as outdoor and indoor allergens, passive smoking and particulate matter can elicit and exacerbate acute attacks in asthmatic children. In particular, passive exposure to parental tobacco smoke is a risk factor for childhood wheeze [2] and is associated with poor asthma control in children [1]. Moreover, it has been demonstrated that proximity to traffic (living near heavily polluted roadways or bus stop) has a negative impact on respiratory health of children, with increased risk of wheezing, medication use and diminished lung function [3,7].

The most recent GINA guidelines underline the physician's role in asthma management and care, emphasizing that a proper control of the disease depends on doctor's ability and experience in recognizing symptoms (considering possible differential diagnoses), defining the severity level (also by evaluating the respiratory function, as recommended by international guidelines), prescribing the correct medication and educating the patient and his family [6]. Recent data demonstrate that physicians often ignore guidelines [4] and the importance of using asthma control tools [1].

Finally, significant disparities in health care based on patient's insurance status, education level, income and race/ethnicity are relevant to asthma under-diagnosis and under-treatment. Some reports from Europe [1] and North America [2] show that over 50% of children with asthmatic symptoms don't receive treatment according to guidelines [3] and are more likely to be hospitalized or visited in the emergency department [2].

A new study by Annesi-Maesano et al. [8] published in this issue of *Multidisciplinary Respiratory Medicine* added new evidence to this field of research. Using data from the

* Correspondence: stefania.lagrutta@ibim.cnr.it
CNR Institute of Biomedicine and Clinical Immunology, Palermo, Italy

“French 6 Cities Study” conducted on a sample of 7,798 schoolchildren, aged 9–10 yr, living in metropolitan France, the Authors identified the main risk factors associated with the presence or absence of asthma diagnosis and treatment. In particular, they considered individual, socio-demographic, clinical and environmental factors. Children underwent clinical tests while their parents completed a standardized medical questionnaire. The population-sample studied comprised 903 asthmatic children: 58% had a doctor diagnosis, only of them 67% were treated for their condition.

The evaluation of the clinical condition showed some interesting evidences. First, the asthma severity level (evaluated according to GINA guidelines) was one of the main factors that influenced diagnosis and treatment. Most of undiagnosed and untreated children were in GINA level 1. Furthermore, in line with other studies [9], treatment was related to more severe asthma (more frequent exacerbations, sleep disturbances, hospitalizations, a high number of school days missed, activity limitations). Second, according to previous observations [10], diagnosed and treated asthmatic children had more allergic concomitant diseases, such as eczema and rhinitis. Therefore, co-morbidities and asthma severity seem to increase the likelihood of treatment.

Relevant to under-treatment of asthma, the Authors also highlighted inconsistencies about the type of treatment used. In fact, most of the treated children used bronchodilators for both attacks prevention and therapy. Unexpectedly, in the sample of children without a doctor diagnosis of asthma, there was someone who took medications (bronchodilators or inhaled corticosteroids) to improve its respiratory symptoms. These observations may suggest both a poor adherence of physicians to guidelines within clinical practice [4], and a non-adherence of patients to the treatment plan. Previous studies reported that even patients with severe asthma do not follow the treatment properly. Therefore, it is necessary to improve physician's compliance to guidelines within clinical practice through educational interventions that enrich their awareness about diagnostic tools and therapy. Furthermore, it is important to identify subjects non-adherent to treatment. Since the reasons for poor adherence may vary among patients, individualized interventions that improve patient's compliance to therapy are strongly desirable [11].

In addition, Annesi-Maesano et al. [8] confirmed that a low socio-economic status still represents an important factor in asthma management and care, limiting the access to health care system and consequently the optimal control of the disease.

At last, the Authors focused on environmental factors that can affect asthma management, particularly the exposure to passive smoking and urban traffic. They found that undiagnosed children were more exposed to maternal

smoking and traffic. Moreover, they found that urban traffic (living near a bus stop) was the only environmental factor treatment-related. Proximity of an asthmatic's house to a bus stop was an indicator of asthma severity and likelihood of treatment. Confirming existing data [1,3,7], these observations underline the necessity of taking into account the physical and social environment within clinical practice to improve management and care of asthmatic children.

In summary, the study by Annesi-Maesano et al. [8] shows that childhood asthma is still under-diagnosed and under-treated in metropolitan France. The Authors, by identifying the clinical, social and environmental characteristics of undiagnosed and/or undertreated children, highlighted the main factors that can be associated with absence of asthma diagnosis and treatment. Since a poor asthma control can have detrimental effects on children's health, similar studies are warranted to understand what interventions are necessary to achieve a better management of this disease.

Received: 18 July 2012 Accepted: 18 July 2012

Published: 8 August 2012

References

1. De Blic J, Boucot I, Pribil C, Robert J, Huas D, Marguet C: Control of asthma in children: still unacceptable? A French cross-sectional study. *Respir Med* 2009, **103**:1383–1391.
2. Yeatts K, Johnston DK, Peden D, Shy C: Health consequences associated with frequent wheezing in adolescents without asthma diagnosis. *Eur Respir J* 2003, **22**:781–786.
3. Lurie N, Mitchell HE, Malveaux FJ: State of childhood asthma and future directions conference: overview and commentary. *Pediatrics* 2009, **123**: (Suppl 3)S211–S214.
4. Baldacci S, Maio S, Simoni M, Cerrai S, Sarno G, Silvi P, Di Pede F, Borbotti M, Pala AP, Bresciani M, Viegi G, ARGAs studygroup: The ARGAs study with general practitioners: impact of medical education on asthma/rhinitis management. *Respir Med* 2012, **106**:777–785.
5. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspić CK: Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005, **16**:121–125.
6. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.com.
7. Gent JF, Koutrakis P, Belanger K, Triche E, Holford TR, Bracken MB, Leaderer BP: Symptoms and medication use in children with asthma and traffic-related sources of fine particle pollution. *Environ Health Perspect* 2009, **117**:1168–1174.
8. Annesi-Maesano I, Sterlin C, Caillaud D, Blay F, Lavaud F, Charpin D, Raheerisson C: Factors related to under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma in metropolitan France. *Multidiscip Resp Med* 2012, **7**: in press.
9. Infantino A: La terapia dell'asma: cosa, quanto, quando, ma soprattutto come. *Multidiscip Resp Med* 2009, **4**(Suppl. 4):69s–71s.
10. Ruokonen M, Kaila M, Haataja R, Korppi M, Paasilta M: Allergic rhinitis in school-aged children with asthma - still under-diagnosed and under-treated? A retrospective study in a children's hospital. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, **21**:e149–e154.
11. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG: The prevalence of non-adherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, **180**: 817–822.

doi:10.1186/2049-6958-7-23

Cite this article as: Ferrante and Grutta: Reasons for inadequate asthma control in children: an important contribution from the “French 6 Cities Study”. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:23.

ORIGINAL ARTICLE

Open Access

Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment

Roberto W Dal Negro^{1*}, Silvia Tognella¹, Luca Bonadiman² and Paola Turco²

Abstract

Background: Information on the effects of long-term oxygen treatment (LTOT) on blood hemoglobin (Hb) in severe COPD are limited. The aim was to assess blood Hb values in severe COPD, and investigate the time-course of both Hb and blood gas changes during a 3-year telemetric LTOT.

Methods: A cohort of 132 severe COPD patients (94 males; 71.4 years ± 8.8 sd), newly admitted to the tele-LTOT program, was investigated. Subjects were divided according to their original blood Hb: group A: <13 g/dL; group B: ≥13 <15 g/dL; group C: ≥5 <16 g/dL; group D: ≥16 g/dL. Blood Hb (g/dL), PaO₂ and PaCO₂ (mmHg), SaO₂ (%), and BMI were measured at LTOT admission (t₀), and at least quarterly over three years (t₁-t₃). Wilcoxon test was used to compare t₀ vs. t₁ values; linear regression to assess a possible Hb-BMI relationship; ANOVA to compare changes in Hb time-courses over the 3 years.

Results: LTOT induced a systematic increase of PaO₂, and changes were significant since the first year (from 52.1 mmHg ± 6.6sd to 65.1 mmHg ± 8.7 sd, p < 0.001). Changes in SaO₂ were quite similar. Comparable and equally significant trends were seen in all subgroups (p < 0.001). PaCO₂ dropped within the first year of LTOT (from 49.4 mmHg ± 9.1sd to 45.9 mmHg ± 7.5 sd, p < 0.001): the t₀-t₁ comparison proved significant (p < 0.01) only in subgroups with the highest basal Hb, who showed a further PaCO₂ decline over the remaining two years (p < 0.001). Hb tended to normalization during LTOT only in subgroups with basal Hb > 15 g/dl (ANOVA p < 0.001); anemic subjects (Hb < 13 g/dl) ameliorated not significantly in the same period (ANOVA = 0.5). Survival was independent of the original blood Hb. Anemia and polyglobulia are differently prevalent in COPD, the latter being the most represented in our cohort. LTOT affected both conditions, but to a different extent and according to different time-courses. The most striking Hb improvement was in polyglobulic patients in whom also PaO₂, PaCO₂ and SaO₂ dramatically improved. In anemic subjects effects were smaller and slower, oxygenation being equally ameliorated by LTOT.

Conclusions: LTOT effects on Hb and PaCO₂ are regulated by an Hb-dependent gradient which seems independent of the original impairment of blood gases and of effects on oxygenation.

Keywords: Anemia, COPD, Hemoglobin, LTOT, Polyglobulia, Telemedicine

* Correspondence: rdalnego@alice.it

¹Department of Respiratory Diseases, ULSS22 Veneto Region, Orlandi Hospital, Via Ospedale 2, 37012, Bussolengo, VR, Italy
Full list of author information is available at the end of the article

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently defined as characterised by airflow limitation which is not fully reversible and able to produce systemic consequences (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [1]).

Besides its effect on lung function, the chronic impairment of the respiratory system due to COPD has long-term multi-organ consequences on the bone and liver metabolism, heart and cardiovascular system, brain, kidney, and skeletal muscles.

Many chronic diseases have been shown to affect hematopoiesis, and also COPD may be associated to this kind of disorder which represents further aspects of the multiple involvement of the disease.

Even though COPD had in the past been commonly regarded as a determinant of polyglobulia rather than of anemia [2], it is currently thought that the latter condition occurs more frequently than expected (in 10-15% of severe COPD patients) [3], and it is presumed to be associated with ongoing inflammation, altered erythropoietin function, and poor marrow production [4].

There is still limited information concerning the distribution of blood hemoglobin (Hb) concentrations in the COPD population [3,5,6], although both the direct contribution of anemia in causing breathlessness and the tendency to a secondary polyglobulia have long been accepted in severe COPD [2]. On the other hand, limited information is available concerning the effects of long-term domiciliary oxygen treatment on Hb and concomitantly on blood gases in these circumstances [7].

The present study aimed to assess the distribution of blood Hb values in a population of severe COPD patients with chronic respiratory failure, and to investigate the time course of both Hb and blood gas changes during a 3-year program of telmonitored long-term oxygen therapy (LTOT).

Methods

A cohort of 132 consecutive non-smoker (87.1% former smoker), severe COPD patients was studied (94 males; mean age 71.4 years \pm 8.8 sd). All patients had been admitted as first-time candidates to the domiciliary LTOT program over the last three years (2008-2010) and were selected from the dedicated institutional database (ISO 9001-2000 certified since 1999) [8]. In order to avoid possible bias in the study, both the selection procedures and the subsequent creation and management of the data bank were outsourced to IT professionals employed by a third party, i.e. not working in the Lung Department. All COPD patients had a requirement of LTOT according to our regional guideline; they were managed according to daily telemonitoring of vital signs (such as heart rate, SAP, DAP, oxygen saturation (SaO₂), oxygen

consumption) and compliance to oxygen therapy, by a program which has been operating in our Lung Department for a number of years (Contel System, Air Liquide – VitalAire SA, Paris, France) [9]. From the point of view of their basic pharmacological respiratory treatment (directly delivered by the Lung Department on a regular basis), 96.2% of patients (127/132) were daily assuming long-acting β_2 -adrenergics (LABA) and long-acting anti-cholinergics (LAMA), and 91.7% (121/132) were also assuming inhaled corticosteroids (ICS). All patients were also using diuretics (furosemide) and were equally supplemented with vitamins and other nutritional supports (essential amino acids) [10]. Their adherence to both oxygen (an average consumption of 2.3 L/min liquid oxygen \pm 0.8 sd, for at least 17 hours/day; range 0.5-3.0 L/min) and pharmacological treatments was assessed monthly by professional caregivers, and defined as very good (>75% of the prescribed doses in all subjects). The mean% patients' survival at three years and the mean prevalence/patient of comorbidities (e.g. due to cardiovascular, metabolic, renal, gastrointestinal and neurological causes) were also measured.

Blood Hb (g/dL), PaO₂ and PaCO₂ (mm Hg), SaO₂ (%), and BMI were measured in each patient at admission to the telmonitored LTOT program (t₀), and at least three times/year over the following three years (t₁-t₃). Each variable was expressed yearly as mean \pm sd of all measurements performed in the period.

The whole cohort was then divided into four subgroups, according to the subjects' original blood Hb: group A: < 13 g/dL; group B: \geq 13 < 15 g/dL; group C: \geq 15 < 16 g/dL; group D: \geq 16 g/dL.

For statistical analysis the Wilcoxon test was used to compare t₀ vs. t₁ values of all variables, linear regression was used to compare Hb and BMI values, and ANOVA to compare changes in Hb time courses of the entire sample and of each subgroup over the 3-year period; p < 0.05 was assumed as the minimum level of significance.

Results

Basal lung function, blood gases, and Hb measured in the whole population are reported in Table 1, while the distribution of patients within the four subgroups together with their corresponding mean blood Hb values are reported in Table 2. Mean basal Hb level was lower in females by 0.8 g/dL, and this difference was maintained during the entire survey (p = ns). In the entire cohort, 18.2% of patients (24/132; 15 males) had a mean BMI < 23 kg/m², while clearly pathological Hb levels were found in only 37.1% of patients (49/132), anemic subjects being less numerous than polyglobulic subjects (11.3% vs. 25.8%, respectively). No significant gender differences were found.

Table 1 Mean basal values ± sd for lung function, blood gases, Hb and BMI (n = 132) in the study group

	Whole sample (n = 132)	Males (n = 94)	Females (n = 38)
FEV ₁ % pred.	35.3 ± 11.8	36.6 ± 16.4	35.7 ± 14.1
FVC% pred.	60.2 ± 10.7	59.2 ± 13.5	62.5 ± 19.3
FEV ₁ /FVC%	58.3 ± 8.1	61.8 ± 7.9	57.1 ± 8.6
pH	7.41 ± 0.05	7.40 ± 0.05	7.41 ± 0.04
PaO ₂ mm Hg	52.1 ± 6.6	52.2 ± 6.5	51.8 ± 7.1
PaCO ₂ mm Hg	49.4 ± 9.1	48.9 ± 8.9	50.5 ± 9.5
HCO ₃ mmol/L	30.5 ± 4.5	30.0 ± 3.9	31.4 ± 5.5
SaO ₂ %	86.3 ± 5.7	86.5 ± 5.7	85.8 ± 6.0
Hb g/dL	15.1 ± 1.9	15.4 ± 2.0	14.5 ± 1.8
BMI	27.4 ± 6.8	27.8 ± 6.9	26.5 ± 6.8

BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; Hb, Hemoglobin; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; SaO₂, oxyhemoglobin saturation.

Trends for PaO₂, PaCO₂, SaO₂, BMI and Hb measured over the 3-year period in the whole cohort and in the four subgroups with different basal Hb levels are reported in Figures 1, 2, 3, 4, 5.

LTOT induced a systematic increase of arterial PaO₂ in all patients, and changes proved highly significant already within the first year of LTOT (from 52.1 mm Hg ± 6.6 sd to 65.1 mm Hg ± 8.7 sd, $p < 0.001$); then PaO₂ values remained unchanged over the remaining two years. The corresponding trends in each subgroup were comparable to that of the whole cohort, and the comparison between t_0 and t_1 mean values was equally statistically significant in all subgroups ($p < 0.001$) (Figure 1). A quite similar time course was observed for SaO₂ (Figure 2).

Also the great proportion of changes of arterial PaCO₂ measured in the entire cohort of patients occurred within their first year of LTOT (from 49.4 mm Hg ± 9.1 sd to 45.9 mm Hg ± 7.5 sd, $p < 0.001$). In this case, the corresponding PaCO₂ trends in each subgroup were very similar to that of the entire cohort, but the comparison between t_0 and t_1 mean values proved statistically significant only in group C and D, such as in those with the highest original Hb values (from 49.8 mm

Table 2 Distribution of subjects in the four subgroups according to their basal hemoglobin (Hb) values, and corresponding mean Hb values ± sd

Subgroups	n (%)	Hb (mean ± sd)
A (< 13 g/dL)	15/132 (11.3%)	11.7 g/dL ± 0.9
B (≥ 13 < 15 g/dL)	42/132 (31.8%)	14.1 g/dL ± 0.5
C (≥ 15 < 16 g/dL)	41/132 (31.1%)	15.4 g/dL ± 0.3
D (≥ 16 g/dL)	34/132 (25.8%)	17.5 g/dL ± 1.3

Hg ± 10.5 sd to 45.3 mm Hg ± 6.2 sd; $p < 0.05$, and from 49.9 ± 7.9 sd to 45.2 mmHg ± 6.9 sd; $p < 0.01$, respectively). Moreover, subgroup D (i.e. subjects with basal Hb > 16 g/dL) showed the highest drop in arterial PaCO₂ at t_1 , and also showed a further progressive PaCO₂ decline towards normal values over the remaining two years of LTOT ($p < 0.001$) (Figure 3).

BMI proved significantly related to Hb values in basal condition ($p < 0.03$; $r = 0.23$). The general trends of BMI for the whole population and the four different subgroups persisted without any significant change over the total 3-year control period (Figure 4).

All changes measured in Hb values are summarized in Figure 5. Differently from the time course (absolutely flat) registered in the whole cohort, peculiar trends were measured in the four subgroups. In particular, Hb values tended to drop (i.e. to normalize) since the first year of LTOT in those subgroups originally characterized by the highest mean Hb values (i.e. > 15 g/dL) (ANOVA $p < 0.001$). On the other hand, the anemic subgroup (Hb < 13 g/dL) showed a progressive but not significant (ANOVA = 0.5) increase of Hb mean values over the 3-year period; the highest change occurred within the first year also in these subjects even though the variation never reached statistical significance ($p < 0.08$).

Finally, the overall survival was 73.4% at three years: 73.3% in group A; 71.4% in group B; 73.2% in group C, and 76.5% in group D ($p = ns$), while the overall prevalence of comorbidities was 2.0/patient in the cohort: 2.2/p in group A; 1.9/p in group B; 2.0/p in group C, and 2.1/p in group D, respectively.

Discussion

Lung function and blood hemoglobin have been investigated extensively in COPD, and continuous long-term oxygen treatment (>15 hours/day) is generally regarded as of significant benefit in hypoxemic patients suffering from COPD [11].

Nevertheless, the true mechanisms underlying the improved clinical outcomes (e.g. hospitalization rate, QoL, or survival) during LTOT still have to be clarified, although it is well known since long ago that long-term oxygen decreases hematocrit values, pulmonary vascular resistances, and improves brain performance [12,13].

Anemia and polyglobulia are conditions differently represented in COPD, the latter being the most prevalent in our cohort. Several mechanisms have been suggested to explain the former condition, such as the shortening of red blood cell lifespan and sequestration of iron in macrophages, which can lead to the so-called "anemia of chronic disease" (ACD) [14,15]. ACD represents a further aspect of the multiple involvement of COPD and is presently regarded as an immune driven abnormality that occurs in many inflammatory diseases

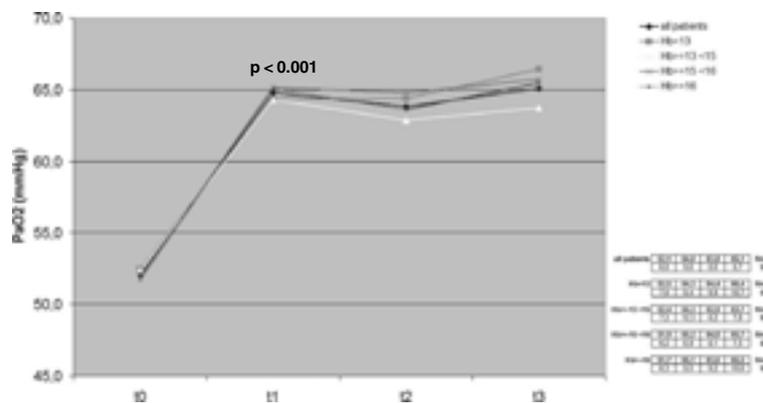


Figure 1 Time course of PaO₂ values in the whole cohort and in each subgroup: t test between t₀ and t₁. Hb, hemoglobin; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen.

[3]. It is a condition which is associated with increased morbidity and mortality in chronic renal failure [16,17], congestive heart failure [18-20], HIV and hepatitis C infection [21-23], digestive disease [3,24], and cancer [25]. Furthermore, anemia is also associated with disability, impaired physical performance, lower muscle strength in individuals over 65 yrs of age [6], and reduced health-related quality of life (HRQL). Recent reports suggest that anemia is highly prevalent in patients with COPD and associated with increased mortality [6,26].

Polyglobulia had been traditionally accepted as a secondary event due to chronic hypoxemia occurring in a great proportion of COPD patients [2,27]; nevertheless, it has been supposed that the normal values found in the majority of COPD patients are the result of a balance between the trend towards a decreased red cell mass and an opposite trend towards an increased red cell mass due to the erythropoietic effect of erythropoietin in these subjects [28].

Concerning the prevalence of these two conditions, the anemic condition was found in 11.3% while polyglobulia was found in 25.8% of patients of the present study, and these findings are in good agreement with the current literature [3,26,29,30].

LTOT proved to affect both conditions in our cohort, but to a different extent and according to different time courses. In particular, the most striking changes in Hb values were obtained in polyglobulic patients in whom >90% of the effect (i.e. a decrease) was seen within the first year of LTOT. In these patients, also PaO₂, PaCO₂ and SaO₂ dramatically improved in the same period; only PaCO₂ showed a further, progressive decrease compared to the original Hb values over the remaining two years of the survey.

On the contrary, the effect of LTOT on anemic subjects was smaller and much slower. Actually, these patients were originally characterized by a lower BMI (25.5 vs. 28.3 and 29.8 kg/m² of patients with Hb values

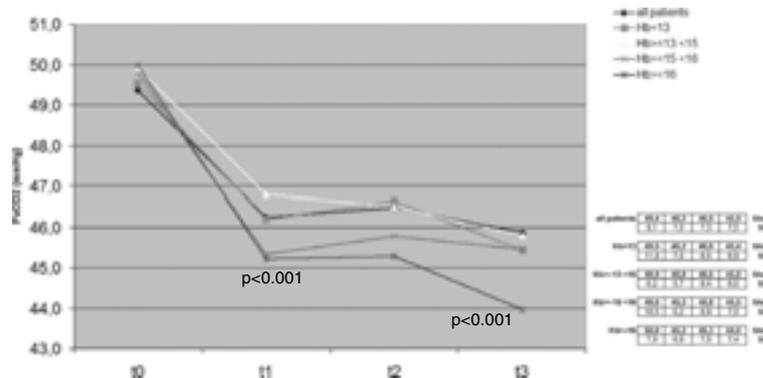


Figure 2 Time course of PaCO₂ values in the whole cohort and in each subgroup: t test between t₀ and t₁. Hb, hemoglobin; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide.

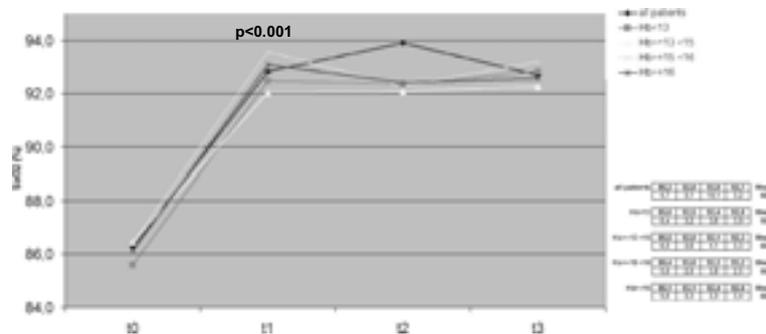


Figure 3 Time course of SaO₂ values in the whole cohort and in each subgroup: *t* test between t₀ and t₁. Hb, hemoglobin; SaO₂, oxyhemoglobin saturation.

>15 g/dL), and required a longer period (a further couple of years) for an improvement to be seen in both their Hb and BMI, thus emphasizing the crucial role of metabolic and nutritional aspects. On the other hand, the prognostic value of an improved nutritional status has been demonstrated in severe COPD to be mainly related to the increase in BMI and other related indices [31]: BMI values proved directly related to Hb values in our population during LTOT, particularly in the anemic subgroup during the third year of the survey (Figures 4 and 5), thus emphasizing the possible role of LTOT in ameliorating the nutritional status (Hb included) of anemic subjects.

Moreover, even though oxygenation resulted equally improved by LTOT in polyglobulic and anaemic patients, the latter subset of subjects obtained a smaller and delayed benefit from LTOT in terms of PaCO₂ amelioration, likely due to their original lower Hb content in blood. In other words, the present data suggest the presence of an Hb-dependent gradient in the LTOT effect on Hb, which appears to be independent of the extent of the original impairment of blood gases.

These data tend to confirm those from a previous study carried out on 13 non selected subjects in whom no benefits were obtained in terms of changes in Hb and

hematocrit in COPD patients admitted to LTOT for two years, even though their QoL and both anxiety and depression scores improved significantly [32].

The present data are not in agreement with the evidence of poorer outcomes and survival at three years in COPD patients with anemia (hematocrit <35%) when compared to those with polyglobulia (24% vs. 70%, respectively) [26]. In particular, in our cohort of 132 severe COPD patients on LTOT, mortality and the prevalence of comorbidities resulted equally distributed in polyglobulic and anemic subjects at the end of the 3-year survey (26.7% vs. 23.5%, and 2.2/patient vs. 2.1/patient, respectively).

Conclusions

Differently from earlier studies [32], the data of our survey emphasize the good results of a strict domiciliary telmonitored protocol for LTOT: Hb values tended to improve substantially in parallel to blood gases already from the first year of LTOT in the great majority of severe COPD subjects. Actually, better results were mostly achieved in polyglobulic subjects who, on the other hand, represented the most frequent picture of severe COPD in our cohort. As suggested in previous studies [26;29], these patients proved more sensitive to the

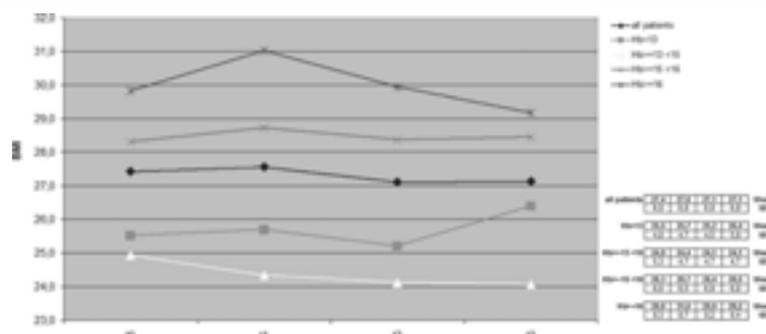


Figure 4 Time course of BMI values in the whole cohort and in each subgroup. BMI, body mass index; Hb, haemoglobin.

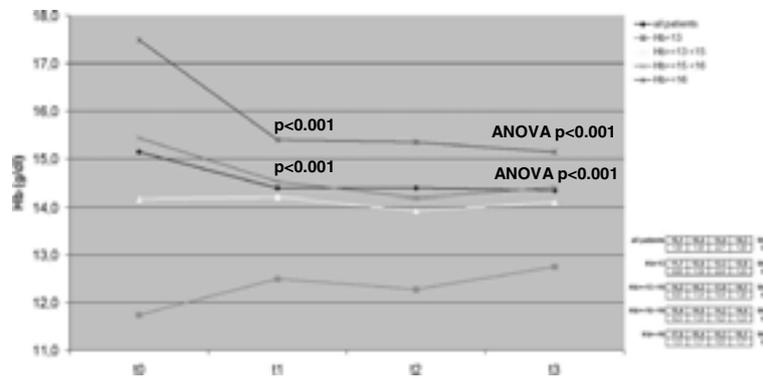


Figure 5 Time course of Hb values in the whole cohort and in each subgroup: *t* test between *t*₀ and *t*₁, and anova over time. Hb, haemoglobin.

effects of long-term oxygen than anemic patients who required a longer period of LTOT to obtain smaller results. While it is plausible that in severe COPD the anemic condition may represent an independent factor that can affect the extent and time course of long-term metabolic outcomes during LTOT, it is however confirmed that LTOT plays a crucial role in optimizing blood gases independently of Hb.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Respiratory Diseases, ULSS22 Veneto Region, Orlandi Hospital, Via Ospedale 2, 37012, Bussolengo, VR, Italy. ²National Centre of Studies of Pharmacoconomics and Respiratory pharmacoepidemiology (CESFAR), Via Gabriele Rossetti 4, Bussolengo, Verona, Italy.

Received: 15 June 2012 Accepted: 19 June 2012

Published: 17 July 2012

References

1. : *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2009.* [http://www.goldcopd.com].
2. Stradling JR, Lane DJ: **Development of secondary polycythaemia in chronic airways obstruction.** *Thorax* 1981, **36**:321–325.
3. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B: **The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD.** *Eur Respir J* 2006, **27**:390–396.
4. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS: **Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis.** *Crit Care Med* 2009, **37**:1906–1912.
5. Mansen TJ, McCance KL, Parker-Cohen PD: **Alterations of erythrocyte function.** In *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 2nd edition. Edited by McCance KL, Huether SE. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994:860–877.
6. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD: **Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases.** *Int J Cardiol* 2006, **111**:365–370.
7. O'Reilly P, Bailey W: **Long-term continuous oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: proper use, benefits and unresolved issues.** *Curr Opin Pulm Med* 2007, **13**:120–124.
8. Dal Negro RW: **Long term oxygen tele-home monitoring, the Italian perspective.** *Chest Companion Book*. 2000:247–249.
9. Dal Negro RW, Turco P: **Telemedicine and LTOT in Italy: a 20 year experience.** In *Home Long-Term Oxygen treatment in Italy. The additional*

- value of telemedicine.* Edited by Dal Negro RW, Goldberg AI. Heidelberg: Springer Verlag; 2005:69–83.
10. Dal Negro RW, Aquilani R, Bertacco S, Boschi F, Micheletto C, Tognella S: **Comprehensive effects of supplemented essential amino acids in patients with severe COPD and sarcopenia.** *Monaldi Arch Chest Dis* 2010, **73**:25–33.
 11. Gex G, Janssens JP: **Long-term oxygen therapy.** *Rev Med Suisse* 2007, **3** (2646):2648–2650. 2652–2654.
 12. Anthonisen NR: **Long-term oxygen therapy.** *Ann Intern Med* 1983, **99**:519–527.
 13. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L: **Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly.** *J Am Geriatr Soc* 2004, **52**:719–724.
 14. Weiss G, Goodnough LT: **Anemia of chronic disease.** *N Engl J Med* 2005, **352**:1011–1023.
 15. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X: **Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir J* 2003, **21**:347–360.
 16. National Kidney Foundation: **NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000.** *Am J Kidney Dis* 2001, **37**(Suppl. 1):S182–S238.
 17. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD: **Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease.** *Am J Cardiol* 1989, **64**:222–224.
 18. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J: **Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**:1780–1786.
 19. McMurray JJ: **What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure?** *J Card Fail* 2004, **10**(1 Suppl):S10–S12.
 20. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD: **Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial.** *Eur Heart J* 2004, **25**:1021–1028.
 21. Belperio PS, Rhew DC: **Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature.** *Am J Med* 2004, **116**(Suppl 7A):27S–43S.
 22. Volberding P: **The impact of anemia on quality of life in human immunodeficiency virus-infected patients.** *J Infect Dis* 2002, **185**(Suppl. 2):S110–S114.
 23. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, Wright TL, Mody SH, Tang KL, Goon BL, Bowers PJ, Leitz G, Afdhal NH, PROACTIVE Study Group: **Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy.** *Hepatology* 2004, **40**:1450–1458.
 24. Kroeker EJ, Leon AS: **The association of diffuse obstructive pulmonary emphysema and chronic gastroduodenal ulceration.** *Dis Chest* 1962, **42**:413–421.
 25. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G: **Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review.** *Cancer* 2001, **91**:2214–2221.

26. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group: **Prognostic value of hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy.** *Chest* 2005, **128**:1201–1208.
27. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR: **Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease.** *Cardiol Rev* 2007, **15**:31–34.
28. Graudal N, Galløe AM, Nielsen OJ: **Erythropoietin in chronic obstructive pulmonary disease. Relationship between serum erythropoietin, blood haemoglobin and lung function-effect of the calcium antagonist isradipine on serum erythropoietin.** *Respiration* 1991, **58**:141–144.
29. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B: **Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD.** *Eur Respir J* 2007, **29**:923–929.
30. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K, Hadzistavrou C, Vaiopoulos G, Aessopos A, Tassiopoulos T: **Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Med* 2001, **95**:471–475.
31. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP: **Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**:1856–1861.
32. Deng X, Cai Y, Fang Z: **The effects of long-term domiciliary oxygen therapy on patients of chronic obstructive pulmonary disease with hypoxaemia.** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001, **24**:655–659.

doi:10.1186/2049-6958-7-15

Cite this article as: Dal Negro *et al.*: Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:15.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open Access

Rationale and clinical benefits of an intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy: preliminary report

Filippo Lococo^{1*}, Alfredo Cesario², Silvia Sterzi³, Giovanni Magrone³, Valentina Dall'Armi², Francesca Mattei², Francesco Varone⁴, Venanzio Porziella¹, Stefano Margaritora¹ and Pierluigi Granone¹

Abstract

Patients who undergo oesophagectomy for oesophageal cancer (OC) usually have an overall poor prognosis and, still more preoccupying, an unsatisfactory quality of life (QoL). Considering that, as already noted, post-operative pulmonary function has a strong correlation with the long-term outcome and QoL after surgery, we have assumed and speculated on the clinical benefits of an intensive long-term pulmonary post-operative rehabilitation program in this particular subset of patients.

Herein, we report the preliminary results of a comparative retrospective analysis in a series of 58 patients who underwent radical oesophagectomy and post-operative chest physical therapy (CPT) under two different protocols, from October 2006 to January 2011.

Finally, we discuss on the time-trend analysis of pulmonary function and the potential role of post-operative pulmonary rehabilitation.

Keywords: Chest physical therapy, Oesophagectomy, Rehabilitation, Surgery

Background

In the last decades, quality of life (QoL) assessment is increasingly being used in clinical cancer research as an important outcome for assessing treatment effects [1]. In addition, recent attention has been directed toward the possibility of employing individual QoL assessments in daily clinical practice [2]. Both efforts are aimed at factoring QoL considerations explicitly into the medical decision-making process. Given that the patient is the most appropriate source of information on his QoL, such assessments are primarily derived from the patients themselves.

In this setting, we would like to discuss and speculate on the rehabilitation strategy in oesophageal cancer treatment. Recently, Verschuur and colleagues [3] reported their results on patients' physical fitness and the problems experienced, either physically or psychosocially, after oesophageal resection. Evidence has also been published suggesting that the impact of post-operative rehabilitation in patients

undergoing oesophagectomy is beneficial both in terms of long-term outcome [4] and QoL [5]. The conclusions of the analysis of a large series by Djärvi are clear: "patients who do not recover physical function, pain, and fatigue scores within 6 months after potentially curative treatment for oesophageal cancer are at significant increased risk of shorter survival" [6], implying that the management of post-operative complications and the recovery of physical function after surgery are pivotal. Inspired by these considerations, in October 2006 we planned an experimental clinical trial on intensive long-term post-operative rehabilitation after oesophagectomy in our institution.

Methods

We retrospectively analyzed the data of 58 patients with oesophageal cancer (OC), consecutively observed and surgically treated in our department from October 2006 to January 2011, who received chest physical therapy (CPT) under two different protocols. Of these, 50 (Group A), treated from October 2006 to June 2010, underwent standard rehabilitative procedures (SR) and 8 (Group B), treated from June 2010 to January 2011,

* Correspondence: filippo_lococo@yahoo.it

¹Department of General Thoracic Surgery, Catholic University of the Sacred Heart, Largo F. Vito 1, Rome, Italy

Full list of author information is available at the end of the article

followed a new multimodal rehabilitation regimen based on intensive rehabilitative procedures (IR).

The SR consisted of coughing instruction, mainly to improve ventilation and promote expectoration. At the same time, patients were instructed to perform deep breathing and abdominal breathing as respiration training. General exercise therapy and a specific training session for the inspiratory muscles were also used to achieve early mobilization.

Regarding the IR, we adopted a multidisciplinary strategy along the lines of the protocol used for surgical Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients as described by Cesario et al. [7].

The Rehabilitation Team consisted of a chest physician director, physical therapists, nurses, a psychologist and a dietician. Subjects participated in 5 daily sessions each week, for a total of 4 weeks. The program included: (a) a supervised symptom-limited incremental exercise (cycloergometer test); (b) abdominal muscle activities, inspiratory resistive sessions, treadmill, upper and lower extremities training and full arm circling; c) educational sessions, conducted twice weekly, covering such topics as pulmonary physiopathology, pharmacology of patients' medications, dietary counselling, relaxation and stress management techniques, energy conservation principles, and breathing retraining.

Pulmonary function was evaluated before surgery (T_0) and 1 month after discharge (T_2) in both groups. In Group

A, the evaluation was performed after surgery and before IR (T_1). In addition, before and after IR all patients underwent specific measurements to evaluate the clinical benefit of the rehabilitation course: exercise endurance was evaluated with a 6-min walking distance (6MWD) test using the modified 6MWD protocol [8]; perceived breathlessness/dyspnoea and leg fatigue were evaluated using the modified Borg scale [9]; perceived pain was estimated by a visual analogue scale (VAS) score [10]; general physical performance was tested by the Barthel score [11]. In addition, the multifactorial index, providing information on body mass, airflow obstruction, dyspnoea and exercise index (BODE index [12]), was also measured. Finally, the "Instrumental Activities of Daily Living" (IADL) score [13] was routinely administered before and after IR to check the general status of the patients and their ability to recover a "normal daily life".

Tests and treatment were performed as part of the clinical routine and were in accordance with the World Medical Association declaration of Helsinki [14]. Finally, an informed medical consent was also obtained from all patients enrolled in the present study.

Results and discussion

The main demographic and clinical characteristics of the study group are reported in Table 1. In particular, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was

Table 1 Clinical and demographic parameters of the study population

Variables	Non Rehabilitated Group (n = 50)		Rehabilitated Group (n = 8)		P-value
	n (%)		n (%)		
Sex, F	16 (32%)		2 (25%)		1.000
NAD	5 (10%)		1 (13%)		1.000
Smoker	13 (26%)		3 (38%)		0.672
Ex smoker	16 (32%)		3 (38%)		1.000
Comorbidity_pneumo	20 (40%)		4 (50%)		0.706
Comorbidity_other	18 (36%)		1 (13%)		0.252
Operation type: Thoracotomy	16 (32%)		3 (38%)		1.000
Transhiatal	34 (68%)		5 (63%)		
Early_complications	21 (42%)		3 (38%)		1.000
Early_complications_pneumo	13 (26%)		2 (25%)		1.000
Late_complications	9 (18%)		3 (38%)		0.342
Late_complications_pneumo	2 (4%)		1 (13%)		0.365
CT	14 (28%)		2 (25%)		1.000
RT	22 (44%)		4 (50%)		1.000
	mean ± sd	median	mean ± sd	median	P-value
Age	67.46 ± 0.53	69.00	70.00 ± 5.45	69.5	0.5089
PY	14.92 ± 5.30	10.00	20.38 ± 5.71	24.00	0.3418
BMI	23.25 ± 1.75	23.00	22.64 ± 0.94	22.30	0.3356
Rehabilitation days	n.a.	n.a.	15.13 ± 3.60	15.00	n.a.

found in 20 patients of Group A (40%) and 4 patients of Group B (50%), respectively. The two study groups were comparable for demographic, pre-operative respiratory function and surgical characteristics, as well as for the peri-operative morbidity (42% in Group A and 37.5% in Group B; $p = ns$) and for pulmonary complications (25% in Group A and 26% in Group B; $p = ns$).

The results of pulmonary function tests and the time-trend analysis of these variables are illustrated in Table 2 and 3. As expected, almost all patients who underwent SR after surgery (Group A) showed a clear reduction of pulmonary function with a significant decrease in terms of FVC%, FEV₁%, TLC% and RV% ($p < 0.001$ in all cases).

On the other hand, a clinical benefit during the course of the IR in Group B (ΔT_1 - T_2) was found in terms of pO₂ [Mean Δ = 8.9 days; $p = 0.0116$], Borg-scale [Mean Δ = 1.5; $p = 0.0083$], Barthel Test [Mean Δ = 28.8; $p = 0.0116$], 6MWD [Mean Δ = 70.4; $p = 0.0117$] and VAS-Score [Mean Δ = 4.18; $p = 0.0115$]. An improvement was also found in pulmonary function, in terms of FVC%, FEV₁%, TLC% ($p = 0.0136$, $p = 0.0136$, $p = 0.0117$, respectively).

Therefore, the pulmonary function values after rehabilitation (T_2) were substantially similar when compared with pre-operative assessment (T_0) (Table 1).

On the contrary, patients in Group A showed an incomplete functional recovery (ΔT_0 - T_2) with the pulmonary function strongly decreased [FVC% ($p < 0.0001$), FEV₁% ($p < 0.0001$), TLC% ($p < 0.0001$)]. In fact, comparing the variation of pulmonary function values (ΔT_0 - T_2) in the 2 groups, the data confirm that patients who underwent IR had a significantly lesser

decrease in lung function (Table 1). This functional recovery [FVC% $p = 0.001$; FEV₁% $p = 0.0001$; TLC% $p = 0.0395$] is even more important if we consider the strong correlation with the long-term outcome and QoL of these patients, as already noted [15]. Finally, as reported in Table 2, the results of the IADL, measured before and after IR, demonstrated a slightly significant improvement ($p = 0.081$) in daily living activities.

Patients who undergo oesophagectomy for OC usually have an overall poor prognosis and, even more so, an unsatisfactory QoL. In this setting, Djärv et al. [5] recently investigated the possible association between baseline Health-Related Quality of Life (HRQL) and survival, and also between changes in HRQL, before and after treatment, and survival in this particular subset of patients. As previously cited, the authors concluded that the risk of dying in patients with dyspnea is significantly higher when physical function, pain, and fatigue do not recover by 6 months from curative treatment.

Therefore, given that QoL is clearly associated with the short-time outcome of these patients, the achievement of a good physical function after surgery represents an enduring challenge for the multidisciplinary team dealing with the management of this disease. Generally, one of the most common pulmonary modifications related to this kind of surgery consists of a moderate-to-strong post-operative change in lung function (predominantly restrictive ventilator pattern) with decreases in vital capacity (VC) and functional residual capacity (FRC). The decrease in FRC impairs ventilation/perfusion matching and sometimes results in arterial hypoxemia [16]. Several pathophysiological mechanisms could be considered as a cause

Table 2 Time-trend analysis of pulmonary function in Group A (SR: Standard Rehabilitation) and Group B (IR: Intensive Rehabilitation)

	Variables	T0		T1		T2		P-value T0-T1	P-value T1-T2	P-value T0-T2
		mean \pm sd	median	mean \pm sd	median	mean \pm sd	median			
SR Group(n = 50)	FVC pred%	97.44 \pm 18.19	96.5	-	-	85.21 \pm 20.03	86.00	-	-	<0.0001
	FEV ₁ pred%	88.38 \pm 20.56	91.5	-	-	77.19 \pm 21.73	80.00	-	-	<0.0001
	TLC pred%	95.32 \pm 16.66	95.5	-	-	89.55 \pm 14.8	88.00	-	-	<0.0001
	RV pred%	104.46 \pm 28.18	100.5	-	-	98.43 \pm 27.53	94.00	-	-	<0.0001
IR Group(n = 8)	FVC pred%	96.75 \pm 13.61	98.00	92.38 \pm 9.50	93.50	95.88 \pm 8.39	96.50	0.0925	0.0136	0.1797
	FEV ₁ pred%	82.75 \pm 13.76	79.50	78.50 \pm 9.90	76.50	85.63 \pm 8.25	81.50	0.0793	0.0136	0.5271
	TLC pred%	97.5 \pm 14.27	100.50	87.25 \pm 10.40	86.50	95.75 \pm 12.16	96.50	0.0117	0.0117	0.1013
	RV pred%	107.00 \pm 18.94	104.50	94.13 \pm 9.40	91.50	102.88 \pm 15.43	99.50	0.014	0.0138	0.0348
	6MWD	-	-	159.63 \pm 29.34	152.50	223.63 \pm 33.81	234.00	-	0.0117	-
	Borg	-	-	4.25 \pm 0.71	4.00	2.50 \pm 0.53	2.50	-	0.0083	-
	Barthel	-	-	67.13 \pm 4.7	67.00	95.00 \pm 4.60	95.50	-	0.0116	-
	Vas	-	-	5.38 \pm 1.03	5.00	1.20 \pm 0.64	1.15	-	0.0115	-
	Po2	-	-	67.29 \pm 4.51	67.85	78.45 \pm 5.26	77.80	-	0.0116	-
	IADL Score	-	-	2.7 \pm 0.43	3.00	4.2 \pm 0.79	5.00	-	0.081	-

Table 3 Comparative long-term results of pulmonary function between Group A (SR: Standard Rehabilitation) and Group B (IR: Intensive Rehabilitation)

Group	Variables	Thoracotomy			Transhiatal			Total			P-value
		n	mean ± sd	median	n	mean ± sd	median	n	mean ± sd	median	
IR	Delta T0-T2FVC pred. %	3	-1.71 ± 1.18	-1.16	5	-1.11 ± 12.80	-1.15	8	-0.05 ± 9.81	-1.16	0.001
SR		15	-20.68 ± 11.80	-21.28	32	-8.53 ± 5.77	-6.42	50	-12.40 ± 9.88	-9.32	
IR	Delta T0-T2FEV1 pred. %	3	-2.14 ± 5.42	-3.74	5	-9.04 ± 12.44	-3.85	8	-4.83 ± 11.41	-1.92	0.0001
SR		15	-21.28 ± 11.32	-22.22	32	-8.33 ± 6.06	-7.69	50	-12.46 ± 10.05	-8.62	
IR	Delta T0-T2TLC pred. %	3	-1.56 ± 1.43	-1.92	5	-1.48 ± 3.47	-3.00	8	-1.52 ± 2.73	-2.36	0.0395
SR		15	-7.23 ± 6.84	-7.07	32	-4.67 ± 4.32	-5.16	50	-5.49 ± 5.32	-5.19	
IR	Delta T0-T2RV pred. %	3	-3.03 ± 2.68	-4.00	5	-3.70 ± 3.51	-5.50	8	-3.44 ± 3.03	-4.54	0.8109
SR		15	-6.82 ± 6.33	-3.90	32	-4.11 ± 5.36	-2.54	50	-4.98 ± 5.76	-3.64	

of this dysfunction. Firstly, there is an inadequate pain control post-thoracotomy; in fact, a postero-lateral thoracotomy is among the most painful of surgical incisions because major muscles, including the nerves, are divided, and the ribs are distracted and partly or wholly removed. The decrease in respiratory function can last for some weeks, and this is amplified in patients with respiratory disease [17]. Moreover, thoracic incisions strongly affect the integrity of the respiratory muscles, resulting in pulmonary dysfunction and, consequently, in a change in the quality of breathing. In this context, considering the association between the post-operative pulmonary function and the post-operative QoL, as suggested by several authors [17,18], we hypothesized that the recovery of a normal lung capacity after surgery (as soon as possible, and in the best possible way) represents a factor of great importance for the overall strategy of care of the OC.

Strengths and limitations

This paper has the usual limitations associated with retrospective mono-centric studies: the long duration of patient recruitment and the limited number of patients. Given that this is a preliminary report of a retrospective comparative analysis of two different “strategies of care” in the post-operative management of patients who underwent oesophagectomy, the number of patients in the two groups is disparate: this represents a further limitation (“intrinsic bias”) that readers should clearly keep in mind.

Moreover, we did not perform a direct evaluation of the QoL score of the patients because no specific and validated questionnaires such as EORTC QLQ-C30 [19] were administered during the study period, since the analysis focused mainly on post-operative pulmonary functional values. In any case, the IADL score was administered in all patients who underwent the rehabilitation program and it can be considered as a surrogate method (indirect evaluation) to gain some information on QoL, as already validated by previous experiences [20-22].

Despite all the limitations mentioned above, this study has the merit of highlighting the critical role of a multidisciplinary post-operative management of patients who have undergone oesophagectomy, and suggests that, in such patients, the respiratory function and exercise capacity significantly improve after an intensive outpatient long-term (4-week) pulmonary rehabilitation program. Inspired by these preliminary results, we have planned a prospective randomised controlled trial. In this ongoing trial the positive results described in this study will be verified along with a proper QoL evaluation using specific and widely accepted scoring systems.

Conclusions

As previously suggested, post-operative rehabilitation in patients undergoing oesophagectomy is beneficial both in terms of long-term outcome [4] and QoL [5]. According to our preliminary experience, a multimodal outpatient long-term rehabilitation program could be considered as a key component of the management of this subset of patients, providing clinical benefits and a potential improvement in QoL.

However, the validation of this approach and its translation into everyday clinical practice require further investigation.

Abbreviations

BMI: Body Mass Index; BODE: Body mass, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CPT: Chest Physical Therapy; CT: Chemotherapy; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire for the Quality of Life composed of 30 Core questions; FEV1%: Forced Expiratory Volume in 1 second (percentage of the theoretical value); FRC: Functional Residual Capacity; FVC%: Forced Vital Capacity (percentage of the theoretical value); HRQL: Health-Related Quality of Life; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; IR: Intensive Rehabilitative procedures; NAD: Neoadjuvant Therapy; NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer; OC: Oesophageal Cancer; pO2: Oxygen Pressure; PY: Pack/years Index; QoL: Quality of Life; RT: Radiotherapy; SR: Standard Rehabilitative procedures; T₀: before surgery; T₁: after surgery and before IR; T₂: 1 month after the discharge; TLC%: Total Lung Capacity (percentage of the theoretical value); VAS: visual analogue scale; VC: Vital Capacity; Δ: Delta o Differenza; 6MWD: 6-min Walking Distance test.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of General Thoracic Surgery, Catholic University of the Sacred Heart, Largo F. Vito 1, Rome, Italy. ²Unit of Clinical and Molecular Epidemiology, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy. ³Department of Physical Rehabilitation Medicine, Campus Bio-Medico, Rome, Italy. ⁴Department of Pulmonary Medicine, Catholic University of the Sacred Heart, Largo F. Vito 1, Rome, Italy.

Received: 18 July 2012 Accepted: 18 July 2012

Published: 28 July 2012

References

1. Sneeuw KC, Aaronson NK, Sprangers MA, Detmar SB, Wever LD, Schornagel JH: **Evaluating the quality of life of cancer patients: assessments by patients, significant others, physicians and nurses.** *Br J Cancer* 1999, **81**:87–94.
2. Sprangers MA, Aaronson NK: **The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review.** *J Clin Epidemiol* 1992, **45**:743–760.
3. Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Essink-Bot ML, Tran KT, Van Der Gaast A, Tilanus HW, Siersema PD: **Experiences and expectations of patients after oesophageal cancer surgery: an explorative study.** *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006, **15**:324–332.
4. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Dhar DK, Nakamoto T, Nagasue N: **Postoperative pulmonary complications are associated with worse short-and long-term outcomes after extended esophagectomy.** *J Surg Oncol* 2004, **88**:71–77.
5. Djärv T, Blazeby JM, Lagergren P: **Predictors of postoperative quality of life after esophagectomy for cancer.** *J Clin Oncol* 2009, **27**:1963–1968.
6. Djärv T, Metcalfe C, Avery KN, Lagergren P, Blazeby JM: **Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer.** *J Clin Oncol* 2010, **28**:1666–1670.
7. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Pasqua F, Bonassi S, Clini E, Biscione G, Cardaci V, Di Toro S, Zarzana A, Margaritora S, Piraino A, Russo P, Sterzi S, Granone P: **Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2007, **57**:175–180.
8. Steele B: **Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness.** *J Cardiopulm Rehabil* 1996, **16**:25–33.
9. Borg GA: **Psychophysical bases of perceived exertion.** *Med Sci Sports Exerc* 1982, **14**:377–381.
10. Wewers ME, Lowe NK: **A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena.** *Res Nurs Health* 1990, **13**:227–236.
11. Sullivan O, Susan B, Schmitz, Thomas J: *Physical Rehabilitation*. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 2007:385.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ: **The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.** *N Engl J Med* 2004, **350**:1005–1012.
13. Lawton MP, Brody EM: **Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.** *Gerontologist* 1969, **9**:179–186.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki: **Ethical principles for medical research involving human subjects.** *JAMA* 2000, **284**:3043–3045.
15. Ali J, Weisel RD, Layug AB, Kripke BJ, Hechtman HB: **Consequences of postoperative alterations in respiratory mechanics.** *Am J Surg* 1974, **128**:376–382.
16. Chetta A, Tzani P, Marangio E, Carbognani P, Bobbio A, Olivieri D: **Respiratory effects of surgery and pulmonary function testing in the preoperative evaluation.** *Acta Biomed* 2006, **77**:69–74.
17. Moy ML, Ingenito EP, Mentzer SJ, Evans RB, Reilly JJ Jr: **Health-related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery.** *Chest* 1999, **115**:383–389.
18. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L: **Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review.** *Lung Cancer* 2011, **72**:139–153.
19. Benson K, Hartz AJ: **A comparison of observational studies and randomized, controlled trials.** *N Engl J Med* 2000, **342**:1878–1886.

20. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, et al: **Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study.** *J Clin Oncol* 2005, **23**:6865–6872.
21. Huang YH, Wu CY, Hsieh YW, Lin KC: **Predictors of change in quality of life after distributed constraint-induced therapy in patients with chronic stroke.** *Neurorehabil Neural Repair* 2010, **24**:559–566.
22. Goverover Y, Chiaravalloti N, Gaudino-Goering E, Moore N, DeLuca J: **The relationship among performance of instrumental activities of daily living, self-report of quality of life, and self-awareness of functional status in individuals with multiple sclerosis.** *Rehabil Psychol* 2009, **54**:60–68.

doi:10.1186/2049-6958-7-21

Cite this article as: Lococo et al.: Rationale and clinical benefits of an intensive long-term pulmonary rehabilitation program after oesophagectomy: preliminary report. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:21.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open Access

How do patients die in a rehabilitative unit dedicated to advanced respiratory diseases?

Michele Vitacca^{1*} and Laura Comini²

Abstract

Background: Evidences on how in-hospital COPD patients are cared in a Rehabilitative Respiratory Unit during the last time before death are lacking. This observational study was aimed at 1. analyzing the characteristics of respiratory patients who die in a Rehabilitative Unit dedicated to advanced care; 2. studying the available organizational support related to the dying process and quality of care in the last week of life.

Methods: Medical records (MR) of patients suffering from respiratory disease admitted to a Rehabilitative Respiratory Unit during the last seven years (2005–2011) were collected retrospectively. Only MR of patients who died of respiratory complications were considered. This study describes clinical and demographic variables or information about drugs, procedures, health and unprofessional teams, intervention and interaction, habits and wishes in the last week of life.

Results: 110 patients out of 2,615 subjects (4.2%) died during the period of observation. 87 out of 110 patients fulfilled the inclusion criteria. They were aged, males, retired, severely compromised, with previous stays in an acute hospital and with a long stay in our unit. Most of them were married, lived in a small village and were cared at home by a caregiver. One third of patients came from Intensive Care Units. During the last week of life, hours spent under mechanical ventilation were extremely high both for patients under invasive (22.3 ± 3.1 hours) and non invasive ventilation (NIV) (17.5 ± 3.4 hours). The number of patients who maintained NIV was twice that of the intubated ones. Breathlessness and secretion encumbrance were the main symptoms. Secretion management was necessary in more than 50% of the cases. Communication between patient and doctor was good in the majority (67%) of the cases. Patient's and family wishes, aimed at improving their relationships, were obtained in a high percentage (63%) of the cases. Doctors prescribed sedative in a half of patients and morphine only in 40% of the cases. Patients mainly died for acute respiratory failure (55%) or infective complications (34%), almost all under mechanical ventilation. Only a minority of them (28%) reported to have had a discussion about end-of-life care with their physician; palliative/end of life decisions were taken in 13% of the cases. Sustaining figures such as psychologist (17%) or clergy (13%) were marginally required.

Conclusions: The current data have confirmed that, also in a Rehabilitative Respiratory setting, quality of end-of-life care and patient-physician communication need further improvement.

Keywords: End of life, Mechanical ventilation, Palliative care

* Correspondence: michele.vitacca@fsm.it

¹Pulmonary Rehabilitation Division, Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Scientific Institution of Lumezzane, Via Giuseppe Mazzini, 129, 25066, Lumezzane, Brescia, Italy

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Millions of people die because of advanced respiratory diseases and in particular of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [1] each year, quite often after a prolonged functional decline accompanied by a lot of suffering [2,3].

COPD patient's death often occurs because of a sudden and unexpected episode of exacerbation [4]. Indeed, 2/3 of respiratory deaths occur in institutions and most commonly in hospitals for acute patients [5]. The more frequent cause of death is acute respiratory failure, and the age, male gender, comorbidities, previous hospitalizations for chronic respiratory failure (CRF), and admission to a ward not appropriate to treat respiratory disease, are the most important predictors of mortality [6].

Significant differences in mortality may exist among hospitals for acute patients, ranging between 11 and 40%: a higher mortality occurs when the presence of doctors is limited, few patients are treated and cared by a specialist physician [7], there is a NIV necessity, an acidotic status arises late after admission, [8] and pneumonia develops [9].

Previous literature in respiratory patients has studied extensively their time before death [10,11] showing that they usually present dyspnoea, fatigue, weakness, low mood and pain, with a poor control of symptoms. They stay much time at home and are often admitted to hospital presenting sufficient awareness of death risk [12,13].

Nevertheless, it is well known that patients who died from COPD lacked surveillance and received inadequate services from primary and secondary care in the year before death [12,13] causing a very significant burden to caregivers [14] both for the economic and emotional aspects.

Data regarding end-of-life care in respiratory patients on home mechanical ventilation have been published in a previous paper by our group [15] and they showed that these patients were aware of their prognosis and disease severity since well informed by their doctors. Caregivers reported that the relief of respiratory symptoms was not easily achieved despite the use of drugs and sedatives [15].

Although clear statements and practical recommendations have been proposed to clinicians for providing palliative care to patients with advanced respiratory diseases and critical illnesses [16], this policy is not widely followed due to the absence of palliative care services both out and inside of the hospital.

Evidences on how respiratory and in particular COPD patients are cared during the last time before death spent in hospital, and in particular in a Rehabilitative hospital, are lacking.

The purposes of this retrospective and observational study were 1. to analyze the characteristics of respiratory

patients who die in a Rehabilitative Unit dedicated to advanced care 2. to study the available organizational support related to the dying process and the quality of care in the last week of life.

Moreover, this study aims at identifying the elements that can improve care in the final stages of life in order to design care projects able to answer the real needs of these patients.

Methods

Characteristic of the rehabilitative hospital

Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, in Lumezzane (Brescia, Italy) is a private Institute involved into rehabilitation, needs of long term care weaning, and research for advanced chronic diseases. The public health system finances all costs incurred in health care through taxes. Patients have to pay no money for care.

Patients

Medical records of patients suffering from respiratory disease admitted to the Rehabilitative Respiratory Unit during the last seven years of clinical activity (2005–2011) were retrospectively recorded for the current observational study. Only patients who died of respiratory complications were studied. Patients with neuromuscular, neuron-degenerative and oncological diseases or pulmonary fibrosis died of respiratory causes were excluded from the study.

The variables were recorded for all patients and in the last week before death the data were reviewed (Table 1).

Informal consent to collect, treat and study all clinical data filled in the patient's medical records had been obtained by each patient at admission in our hospital.

Data analysis

A descriptive analysis of the different conditions derived by medical records was expressed as number, percentage or mean \pm SD where indicated.

Results and discussion

110 out of 2,615 patients (4.2%) died during a period of seven years. 87 out of 110 patients fulfilled the inclusion criteria. Table 2 shows the clinical and demographic data of the studied patients. They were aged, mainly males, retired, married, affected by COPD, with high hospital care complexity, coming from an hospital for acute patients, living in a small village, and cared at home by a caregiver. One third of these patients came from Intensive Care Units and they had already been tracheostomized at the time of admission due to prolonged weaning necessities.

Table 3 shows that several procedures have been proposed to patients in the last week of life.

Table 1 Variables recorded in all patients

During the clinical activity (2005–2011)	
	<i>age</i>
	<i>gender</i>
	<i>reported diagnosis (COPD, mixed, other)</i>
	<i>diagnostic related group (DRG) complexity of care score</i>
	<i>number of comorbidities</i>
	<i>presence of gastrostomy</i>
	<i>length of stay</i>
	<i>location prior of the admission (hospital, home)</i>
	<i>location of residence (town or village)</i>
	<i>marital status (single, married, separated, divorced, widowed, not declared)</i>
	<i>work status (disabled, domestic job, retired)</i>
	<i>care at home (yes/no) as a consequence of illness/disability or old age</i>
Data revised in the last week before death	
	<i>number of diagnostic and therapeutic procedures</i>
	<i>type of ventilation used (tracheostomy, endotracheal intubation, NIV)</i>
	<i>time of ventilation (number of hours)</i>
	<i>time of oxygen use (number of hours)</i>
	<i>number of patients submitted to bronchoscopy</i>
	<i>management of secretions (cough or manual assistance)</i>
	<i>prevalence and scoring of symptoms (0 = no; 10 = maximum)</i>
	<i>patient/doctor communication (easy, difficult)</i>
	<i>drug consumption (morphine, benzodiazepine)</i>
	<i>causes of death</i>
	<i>patients discharged into a single room (yes/no)</i>
	<i>family H 24 access (yes/no)</i>
	<i>patients wishes fulfilled (yes/no)</i>
	<i>involvement of a psychologist (yes/no)</i>
	<i>involvement of a clergy (yes/no)</i>
	<i>presence (yes/no), modalities (oral, written) of anticipated directives (yes/no)</i>
	<i>do not resuscitate (DNR) order (yes/no)</i>

The majority of them died on mechanical ventilation (MV) with prevalence of the invasive modality. The number of patients who maintained NIV was twice that of the intubated ones. The hours spent on mechanical ventilation were extremely high both for invasive and non invasive ventilation. Gastrostomy concerned a minority of patients. Secretion management was necessary in more than 50% of the cases by the use of bronchoscopy, manual care or mechanical devices.

Clinical data, drugs, end of life communication, involved personnel, and organizational choices during the last week of life are showed in Table 4. Breathlessness and secretion encumbrance were the main symptoms, doctors prescribed sedative in half of patients and morphine only in 40% of the cases. In the majority of cases patients died because of Acute Respiratory Failure (ARF), while infective complications were the second cause; palliative/end of life decisions were taken in 13%

Table 2 Clinical and demographic data of the studied patients

Patients, n	87
Age, yrs (mean ± sd)	75.5 ± 8.5
Patients > 80 y,%	25.2
Female,%	37
Length of stay, days (mean ± sd)	31 ± 41
Marital status,%	
<i>Married living with the partner</i>	56
<i>Single</i>	6
<i>Separated/divorced</i>	7
<i>Widowed</i>	26
<i>Not declared</i>	5
Employment activity,%	
<i>Retired</i>	81
<i>Full-time working at home</i>	9
<i>Disabled or unable to work</i>	10
Cared at home due to illness/disability or old age,%	
<i>No</i>	15
<i>Yes, by person in the household</i>	51
<i>Yes, by person not in the household</i>	34
COPD,%	45
Mixed,%	25
Other,%	30
Comorbidities, n (mean ± sd)	5.2 ± 0.8
DRG care complexity score[§](mean ± sd)	2.5 ± 1.3
Location prior admission,%	
<i>Hospital</i>	83
<i>Home</i>	17
Location of residence,%	
<i>Town</i>	23
<i>Village</i>	77

legend – d, days; DRG, diagnostic related group; n, number; y, year.
[§](0.5, minimum value: 4.4, maximum value).

of patients. Communication between patient and doctor was good in the majority of cases although only in few an advanced decision plan was available. Sustaining figures as psychologist or clergy were marginal in the multidisciplinary care. Patient's and family wishes, aimed at improving their relationships during in-hospital stay, were obtained in a high percentage of subjects; indeed a single room location was available only in 23% of cases.

This retrospective study presents lights and shadows regarding end-of-life care of patients admitted to a Rehabilitative Respiratory Unit dedicated to advanced respiratory diseases.

As expected, died patients were aged, males, retired, severely compromised, with previous experience in hospitals for acute patients, with a long stay in our unit, and the ARF was the more frequent cause of death.

Table 3 Procedures related to the patient in the last week before death

Patients under invasive MV, %	
<i>Tracheostomized</i>	33.2
<i>Endotracheal intubation</i>	14.8
Time of invasive MV, hours (mean ± sd)	22.3 ± 3.1
Patients on NIV, %	29.9
Time of NIV, hours (mean ± sd)	17.5 ± 3.4
Patients on O₂ alone,%	22.1
Patients with gastrostomy,%	10
Secretion management, %	
<i>Submitted to bronchoscopy</i>	14
<i>Manual Care</i>	17
<i>Mechanical Devices</i>	28
Diagnostic Therapeutic Procedures at patient's chart closure, n (mean ± sd)	5.5 ± 0.8

legend - MV, mechanical ventilation; NIV, non invasive mechanical ventilation; O₂, oxygen.

Interestingly, the majority of these patients were married, living in small villages, and cared at home by a caregiver.

Only few respiratory patients reported to have had a discussion about end-of-life care with their physician [14]. This was due to different reasons such as: too little time to discuss, unclear timing of discussion, psychological problems and necessities of repeated discussions.

Disease information, impact of symptoms, attitudes to receive help and unmet needs remained important causes of distress for respiratory patients [17].

Clinical condition, refuse, confusion, depression, and total pain may limit the interpretation of the patient's wishes and these conditions might require a new organizational planning by care staff to approach patient and his family. In our experience testing patient's ability to communicate with doctors is a crucial issue: in order to overcome this important necessity, we have evaluated patient's competence regarding the knowledge of his clinical situation through the involvement of his family. This latter allowed us to experience a better way to communicate patient's care project especially when it had to be moved from "cure" to palliation.

Our data show that in the majority of cases, communication with patients was easy and difficult only in 13% of cases. The variability of care information witnesses the importance of an individual approach to patients with an apparently homogenous disease.

The alternative use of NIV has been suggested to patients and families who previously chose Endotracheal Intubation (EI) [11-19].

Excluding patients yet tracheostomized at admission, 30% of our patients chose NIV, that was necessary for several hours per day. NIV was applied after careful

Table 4 Clinical data, drugs, end-of-life communication, involved personnel/organizational choices during last week of patient's life

Main symptoms* (mean ± sd)	
<i>Dyspnoea</i>	8.13 ± 1.13
<i>Abdominal pain</i>	2.08 ± 1.48
<i>Agitation</i>	5.47 ± 2.45
<i>Pain</i>	1.48 ± 1.55
<i>Secretions encumbrance</i>	6.96 ± 1.39
Prescribed drugs, %	
<i>Benzodiazepine</i>	54
<i>Morphine</i>	40
<i>H 24 oxygen</i>	92
Causes of death, %	
<i>Acute Respiratory Failure</i>	54.6
<i>Palliative decision</i>	8
<i>Pneumonia</i>	17
<i>Sepsis</i>	17
<i>Withdrawal from MV</i>	3.4
Patient-doctor communication	
<i>Easy, %</i>	67
<i>Difficult,%</i>	13
Written Advanced Decision, %	4.6
Doctor/patient EOL speech, %	28
DNR order, %	13
Psychologist contact, %	17
Clergy contact, %	13
Single room availability, %	23
H 24 Family access, %	85
Patient's wishes fulfilled, %	63

legend - * rank of patient's subjective sensation (0, no;10, maximum); DNR, do not resuscitation; EOL, end of life; MV, mechanical ventilation.

discussion of its goals with explicit information on success and failure by experienced personnel and in an appropriate healthcare setting. Only few patients were submitted to EI.

In the Anglosaxon world, Do-Not-Resuscitate (DNR) order is the more frequent patients' preference (from 40 to 77%) [20] as the decision of not using mechanical ventilation (from 12 to 31%) [20]. COPD patients' preferences (MV access, comfort assistance, DNR order) were similar to those of patients with cancer; however, COPD patients usually die in hospital more frequently under MV (70 vs 20%) [21], tube feed (39 vs 19%) [21], and after cardiopulmonary resuscitation (CPR) manoeuvres (25 vs 8%) [21].

In our study we reviewed the low percentage of patients with advanced care planning or DNR order, and we can confirm that, despite these patients were able to indicate their preferences regarding life sustaining

treatments, burden and outcomes, their preferences were rarely discussed with their specialist physicians and more rarely were written for future sudden decisions [22].

Patients' preferences regarding treatment choices may change over time. Our patients who experienced aggressive interventions (gastrostomy, tracheostomy or EI), more likely married and living in small villages, found these interventions acceptable for their life-extending.

The perceived family quality of dying and care have been studied, and they require some interventions and a more direct contact with the family members [23], as the family's satisfaction often is poor after doctor's speaking [24]. In our practice, information was provided on practical aspects (hospital visiting, accommodation, carers access) offering to the family free access to the patient and answering to patient's requests as much as possible.

Patients with advanced COPD who die within 1 year have substantial comorbidities and symptoms [20]. Previous literature has confirmed that respiratory patients complain of heavy pain throughout the last period of their life while 2/3 have serious dyspnoea [15].

In the last three days before death, COPD patients suffer of severe dyspnoea, pain and confusion, and the breathless is the main symptom [25].

A previous study has implemented Integrated Care Pathways (ICPs) in order to set standards of care for symptom control in the last period of life [26]. Pain, agitation, and respiratory secretions have been controlled, so demonstrating that ICPs may provide a way to measure symptom control in dying patients [26].

Difficulties in palliating dyspnoea and secretion encumbrance were common in our patients. We revised the treatment of pain, agitation, and respiratory secretions by setting appropriate, although insufficient, prescription of sedative drugs and specific care.

Psychologists and clergy were rarely involved in our team due to under-estimation of psychological and religious needs, lack of personnel time or patient/family refuse. The religious tradition, if any, of both patient and family should be identified and pastoral support offered. In view of the patient's religion, any special needs, both around the time of dying and after death, should be identified. The current data have confirmed that quality of communication between patient and physician about end-of-life care needs further improvement [22].

Conclusions

Our study presents some limitations, especially in relation to the sample size of the studied population and to the typology of the hospital site. However, these preliminary data suggest that the organization of health care and some aspects of the disease may play a role. However, the interpretation of these data should be made

with caution, since the results refer only to data from the in-hospital medical records.

In order to understand the death rate (3.3%), clinical conditions and preferences of patients, it can be interesting to analyze the role of our reference center. It offers integrated rehabilitative programs to reduce dependencies in advanced patients with long history of chronic disease coming from nearby hospitals for acute patients. This peculiar "mission" might have influenced some of the shown/reported data, limiting a generalization of the results, but adding significant novelty to this field.

It is very difficult to establish criteria concerning the best place where to solve needs of respiratory patients in end of life stages. According to the local available resources, care plans to sustain patient's necessities have to be established. Moreover, further studies are needed to individuate the organizational support necessary for respiratory clinicians to effectively deal with these issues. In particular, knowledge related to the process of dying and quality of care in the last days and hours of life should be improved. Finally, our study confirms that also in a Rehabilitative Unit patients affected with respiratory diseases do not always receive by clinicians the attention and care they should ideally have.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

The authors thank Dr. Mara Paneroni for the critical revision of the manuscript.

Author details

¹Pulmonary Rehabilitation Division, Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Scientific Institution of Lumezzane, Via Giuseppe Mazzini, 129, 25066, Lumezzane, Brescia, Italy. ²Healthcare Division, Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Scientific Institution of Lumezzane, Via Giuseppe Mazzini, 129, 25066, Lumezzane, Brescia, Italy.

Received: 16 July 2012 Accepted: 16 July 2012

Published: 20 July 2012

References

1. Donner CF, Nardini S: The WHO Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD) launched in Beijing, March 2006. *Multidiscip Resp Med* 2006, **1**(2):8-10.
2. Hansen-Flaschen J: Chronic obstructive pulmonary disease: the last year of life. *Respir Care* 2004, **49**:90-97.
3. Lynn J, Goldstein NE: Advance care planning for fatal chronic illness: avoiding commonplace errors and unwarranted suffering. *Ann Intern Med* 2003, **138**:812-818.
4. Curtis JR: Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2008, **32**:796-803.
5. Barclay S, Arthur A: Place of death: how much does it matter? The priority is to improve end-of-life care in all settings. *Br J Gen Pract* 2008, **58**:229-231.
6. Faustini A, Marino C, D'Ippoliti D, Forastiere F, Belleudi V, Perucci CA: The impact on risk-factor analysis of different mortality outcomes in COPD patients. *Eur Respir J* 2008, **32**:629-636.
7. Roberts CM, Barnes S, Lowe D, Pearson MG: Clinical Effectiveness Evaluation Unit, Royal College of Physicians; Audit Subcommittee of the British Thoracic Society. Evidence for a link between mortality in acute COPD and hospital type and resources. *Thorax* 2003, **58**:947-949.
8. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D: National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes

- Project implementation group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011, **66**:43–48.
9. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC: **Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD.** *Thorax* 2012, **67**:117–121.
 10. Goldberg AI: **Ethical basis of clinical decision at the end of life: long term home mechanical ventilation.** *Multidiscip Resp Med* 2007, **2**(4):101–103.
 11. Nava S: **Mechanical ventilation in the terminal respiratory patient.** *Multidiscip Resp Med* 2007, **2**(4):104–106.
 12. Elkington H, White P, Addington-Hall J, Higgs R, Edmonds P: **The healthcare needs of chronic obstructive pulmonary disease patients in the last year of life.** *Palliat Med* 2005, **19**:485–491.
 13. Elkington H, White P, Addington-Hall J, Higgs R, Pettinari C: **The last year of life of COPD: a qualitative study of symptoms and services.** *Respir Med* 2004, **98**:439–445.
 14. Vitacca M, Escarrabill J, Galavotti G, Vianello A, Prats E, Scala R, Peratoner A, Guffanti E, Maggi L, Barbano L, Balbi B: **Home mechanical ventilation patients: a retrospective survey to identify level of burden in real life.** *Monaldi Arch Chest Dis* 2007, **67**:142–147.
 15. Vitacca M, Grassi M, Barbano L, Galavotti G, Sturani C, Vianello A, Zanotti E, Ballerin L, Potena A, Scala R, Peratoner A, Ceriana P, Di Buono L, Clini E, Ambrosino N, Hill N, Nava S: **Last 3 months of life in home-ventilated patients: the family perception.** *Eur Respir J* 2010, **35**(1):64–1071.
 16. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, Levy M, Mularski RA, Osborne ML, Prendergast TJ, Rocker G, Sibbald WJ, Wilfond B, Yankaskas JR: **ATS End-of-Life Care Task Force: An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **177**:912–927.
 17. Jones I, Kirby A, Ormiston P, Loomba Y, Chan KK, Rout J, Nagle J, Wardman L, Hamilton S: **The needs of patients dying of chronic obstructive pulmonary disease in the community.** *Fam Pract* 2004, **21**:310–313.
 18. Curtis JR, Engelberg RA, Nielsen EL, Au DH, Patrick DL: **Patient-physician communication about end-of-life care for patients with severe COPD.** *Eur Respir J* 2004, **24**:200–205.
 19. Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T, White DB, Hill N, Keenan SP, Benditt JO, Kacmarek R, Kirchhoff KT, Levy MM: **Society of Critical Care Medicine Palliative Noninvasive Positive Ventilation Task Force: Non invasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy.** *Crit Care Med* 2007, **35**:932–939.
 20. Lynn J, Ely EW, Zhong Z, McNiff KL, Dawson NV, Connors A, Desbiens NA, Claessens M, McCarthy EP: **Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease.** *J Am Geriatr Soc* 2000, **48**(5 Suppl):S91–S100.
 21. Claessens MT, Lynn J, Zhong Z, Desbiens NA, Phillips RS, Wu AW, Harrell FE Jr, Connors AF Jr: **Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments.** *J Am Geriatr Soc* 2000, **48**(5 Suppl):S146–S153.
 22. Janssen DJ, Spruit MA, Schols JM, Wouters EF: **A call for high-quality advance care planning in outpatients with severe COPD or chronic heart failure.** *Chest* 2011, **139**:1081–1088.
 23. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, Downey L, Shannon SE, Braungardt T, Owens D, Steinberg KP, Engelberg RA: **Integrating palliative and critical care: evaluation of a quality-improvement intervention.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **178**:269–275.
 24. Tulskey JA, Chesney MA, Lo B: **How do medical residents discuss resuscitation with patients?** *J Gen Intern Med* 1995, **10**:436–442.
 25. Lynn J, Teno JM, Phillips RS, Wu AW, Desbiens N, Harrold J, Claessens MT, Wenger N, Kreling B, Connors AF Jr: **Perceptions by family members of the dying experience of older and seriously ill patients. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments.** *Ann Intern Med* 1997, **126**:97–106.
 26. Ellershaw J, Smith C, Overill S, Walker SE, Aldridge J: **Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life.** *J Pain Symptom Manage* 2001, **21**:12–17.

doi:10.1186/2049-6958-7-18

Cite this article as: Vitacca and Comini: How do patients die in a rehabilitative unit dedicated to advanced respiratory diseases?. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:18.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open Access

Factors related to under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma in metropolitan France

Isabella Annesi-Maesano^{1,2*}, Carla Sterlin^{1,2,3}, Denis Caillaud⁴, Frédéric de Blay^{4,5}, François Lavaud^{5,6}, Denis Charpin^{6,7} and Chantal Raheissou^{7,8}

Abstract

Background: Under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma were investigated in France using data collected during the 6 Cities Study, the French contribution to the International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

Methods: 7,781 schoolchildren aged between 9 and 10 years underwent a medical visit including skin prick tests to common allergens and exercise test for Exercise-Induced Asthma (EIA) and their parents filled in a standardized questionnaire on asthma, management, treatment and potential risk factors.

Results: 903 children reported asthma (11.6%), 377 without a doctor's diagnosis. Of the 526 participants with a diagnosis of asthma confirmed by a doctor (58.2%), 353 were treated and 76 were not treated during the year preceding the investigation despite their diagnosis. The information on the treatment was missing for the rest of individuals diagnosed with asthma (n = 97). Having a treatment was significantly associated with severe asthma and with the presence of other respiratory and allergic *stigmata* (atopic eczema, rhinitis, positive skin allergy tests, and EIA). In addition, having a treatment did not correspond to a good control of the disease. Similarly, children with asthma-like symptoms but without doctor-diagnosed asthma had asthma less well controlled than children with diagnosed asthma. They were also more exposed to passive smoking and traffic but had fewer pets. In contrast, diagnosed children reported more frequently a small weight at birth and a preterm birth.

Conclusions: In France, childhood asthma is still under-diagnosed and under-treated and environmental factors play a role in these phenomena.

Keywords: Childhood asthma, Environmental factors, Management, Early life, Under-diagnosis, Under-treatment

Background

With about 300 million asthmatics worldwide, asthma has become very important in public health [1]. Furthermore, asthma is the most common disease in children with a prevalence varying between countries [2].

In France, nearly 4.15 million people were affected by this disease in 2006. Asthma affects all age groups but often occurs during childhood. The latest estimates indicate that 7 to 10% of children and 5 to 6% of adults are

affected by an active form of asthmatic disease [3]. There are more boys under 10 years than girls of the same age with asthma. Mortality due to asthma mainly affects the elderly but also children under 15 years [4].

The burden of asthma is relevant for the health system in terms of both direct (hospitalization and treatment) and indirect costs (absenteeism in school for the children and at work for the parents) [5]. Globally, it was estimated that the costs associated with asthma exceeded those of tuberculosis and HIV/AIDS combined [4]. These costs could be reduced by a diagnosis and more appropriate control of the disease. However, asthma remains still under-diagnosed and uncontrolled to a large extent in spite of

* Correspondence: isabella.annes-maesano@inserm.fr

¹U707, EPAR, INSERM, Paris, France

²EPAR, UMR-s 707, UPMC Paris Sorbonnes, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article

several recommendations [2-6]. In addition, there are no data allowing determining whether recommendations are followed. In most chronic diseases, patient's education plays a major role in seeking care, and this should also follow in the management and control of asthma. Indeed, by acting on the diagnosis, care and patient education, it seems possible to reduce the burden associated with asthma [7].

Several studies have attempted to show why the asthma care was absent or delayed. They have all bowed down to the complexity of the topic. Actually, the management of the asthmatic disease remains a complex subject since it depends on a multitude of factors including the perception of parents, children, educators, and health professionals, as well as the availability of resources and adherence to treatment [8]. However, few factors have been studied in detail. In particular, very few investigations have considered the impact of physical environmental factors on asthma management.

Using data from the French 6 Cities Study conducted in a large population-based sample of primary schoolchildren residing in metropolitan France, we aimed at identifying risk factors associated with the presence or absence of asthma diagnosis and treatment as important constituents in the management of childhood asthma. The considered factors were individual, socio-demographic, clinical and environmental and included the early life window of exposure. The long-term purpose of our study is to understand what interventions are necessary to achieve optimal management of asthmatic disease.

Methods

Protocol and population

Through the 6 Cities Study, the French section of the second phase of ISAAC investigation conducted in France in 2000-1, 9,615 primary schoolchildren were invited in the six French cities (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg and Reims) to undergo clinical tests and their parents to complete a standardized medical questionnaire derived from the International ISAAC questionnaire [9]. The clinical tests, performed at school by qualified physicians, included a skin examination to detect atopic eczema, a test of bronchial hyperactivity to effort, and skin prick tests (SPT) to identify the existence of an allergic hypersensitivity.

Questionnaire

The standardized questionnaire included sections on socio-demographic and risk factors, health (asthma, allergic rhinitis, eczema, allergies), management, use of care facilities, treatment, compliance, lifestyle, housing, early events of life. Children were also interviewed also on school absenteeism due to asthma. Details of the survey are presented elsewhere [10].

Asthma definition and characterization

Exact standardized questions used to identify through the questionnaire children with asthma and to characterize them by the existence of a diagnosis or treatment were:

During the past 12 months, has your child (he/she) ever had wheezing or whistling in the chest at any time? ("YES" corresponded to have ever had wheezing or whistling)

Has your child ever had asthma? ("YES" corresponded to have ever had asthma)

Has your child ever been diagnosed with asthma by a doctor? ("YES" corresponded to have had a diagnosis of asthma).

Then, if the child was treated, the question was asked:

During the last 12 months, has your child (he/she) taken medication for wheezing or asthma also during or after physical effort? If the answer to this question was "YES", the child was considered treated for his/her asthma. If the answer to this question was "NO", the child was considered untreated.

The following three definitions of asthma (statistical variable) were used in our study:

- "Current asthma" as defined by report of wheezing or whistling in the chest in the last twelve months and ever asthma in life (dichotomous variable).
- "Asthma diagnosed by a physician" (dichotomous variable).
- "Treated asthma" (dichotomous variable).

In addition, to better characterize asthma the following characteristics were considered:

- Clinical severity of asthma according to GINA (www.gina.org), the number of crises during the past 12 months, the number of wheezing episodes that have awakened the child in the last 12 months, the number of asthma attacks, the number of crises that prevented him/her from speaking in the past 12 months, the number of wheezing episodes during or after exercise in the last 12 months, hospitalization during the last 12 months, and the number of school days missed in the last 12 months.
- Therapeutic intervention: asthma medication, asthma attacks prevention by parents, knowledge of medication to give for asthma attacks by parents, health care of the child's asthma, including prevention of asthma attacks, and the use of a peak flow-meter.

Allergic history and Exercise-Induced Asthma (EIA)

- Allergic sensitization was defined on the basis of positive skin allergy tests. The skin tests were

performed by the SPT technique according to the ISAAC protocol with indoor and outdoor allergens (e.g. *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, cat hair, *Alternaria*, cockroach, grass, etc.) and food allergens (e.g., the trophoallergenes, milk, fish, eggs, peanuts, etc.), with a positive and negative control to eliminate false positives and negatives [10]. Three variables were considered: the SPT positivity to indoor allergens, SPT positivity to outdoor allergens, and SPT positivity to trophoallergens.

- Exercise-induced Asthma (EIA) was assessed by measuring changes in peak expiratory flow before and after a running test lasting six minutes. We defined a test as positive when the peak expiratory flow rate fell to either less than 10% or less than 15%, respectively. In the analysis, we have used these two variables: BHR10 (bronchial hyper-responsiveness to effort with decreased lung function of 10%) and BHR15 (bronchial hyper-responsiveness to effort with decreased lung function of 15%).
- Allergic comorbidities: lifetime eczema, lifetime allergic rhinitis and other serious health problems.

Studied co-factors

The following factors were considered as co-variables in the statistical models:

- Individual factors: the city (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg and Reims), sex, age in years, the Body Mass Index (BMI) defined by the ratio of weight to height squared in kg/m², the heritability of asthma (i.e., maternal asthma) and number of siblings.
- Socio-demographic factors: ethnicity of the two parents, educational level of the two parents, paternal Socio-Economic-Status (SES) as defined by the classification of INSEE, i.e., the French National Institute for Statistics (e.g., farmers, employees, . . .),

and marital status of the child's parents and medical coverage (i.e., health insurance, mutual payment, free medical care, personal insurance, no welfare at all) of the family.

- Environmental condition at the period of the survey (e.g., smoking, pets, housing situation, tasks, moisture, exposure to traffic, etc.).
- Early life events, i.e., prematurity, birth weight, breastfeeding.

Dichotomous or categorical variables with the exception of BMI were considered in the analysis.

Statistical and epidemiological analyses

The type of asthma ("diagnosed or not", "treated or not") was investigated with respect to child's characteristics, clinical characteristics of asthma, co-morbidity, asthma management, environmental exposure at the period of the survey and early life events in order to identify factors that were associated with the absence of asthma diagnosis and treatment. The chi-square test was used to compare percentages between groups. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare differences between continuous variables. Through a logistic regression analysis adjusting for age, sex, city and BMI, the factors associated with the different types of asthma were identified. Associations were expressed in terms of Odds Ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). The study on the use of asthma medications was restricted to children diagnosed with asthma, since not being diagnosed greatly diminished the chances of being treated for this disease. All statistical analyses were performed using SAS[®] version 9.

Results

Out of the 9,615 children in the classes of CM1 and CM2 recruited in 108 schools randomly selected in the 6 Cities, 7,798 were enrolled (Figure 1) for the study. They were aged between 9–10 years old [10]. The participation rate varied by city. We report here data for 903 children having suffered from asthma in the past 12 months (11.6%),

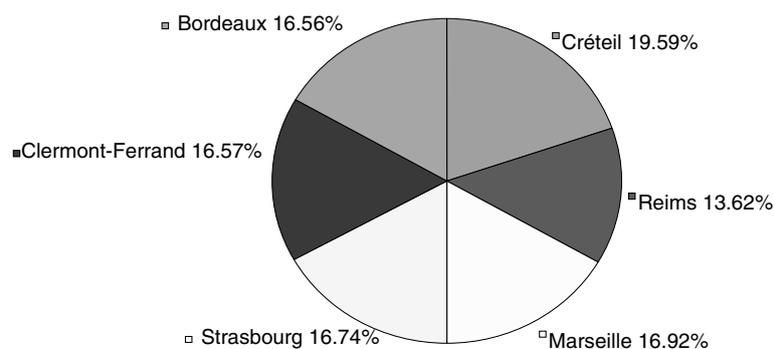


Figure 1 Geographical distribution in the 6 Cities Study (n = 7,781 participants).

including 526 (58.25%) participants who were diagnosed as asthmatic by a doctor. The remaining 377 children, while having asthma-like symptoms (e.g., wheezing or whistling in the chest in the last 12 months) did not receive a doctor's diagnosis confirming the existence of asthma. From a total of 526 children diagnosed with asthma, 353 were treated for asthma and 76 were not treated. The information on the treatment was missing for the remainder of children diagnosed with asthma (n = 97).

Significant geographic differences were observed in the diagnosis and treatment of childhood asthma based on data (Table 1). The highest proportion of diagnosed asthma was seen in Créteil (19.39%), which is a city close to Paris, followed closely by Bordeaux (18.72%) and Marseilles (18.16%). Bordeaux (19.26%), Marseille (18.70%), and Créteil (18.70%) were the cities where children were the most treated ones; there were more untreated children in eastern France than elsewhere (18.42% in Reims and Strasbourg with 25.00%). After adjustment for potential confounders, most treated children were from Bordeaux and Strasbourg (OR) = 2.816, confidence interval 95% (95% CI): 1.121-7.075, p = 0.0436). The rate of untreated asthma out of diagnosed asthma varied from 4.7% in Bordeaux to 13.4% in Strasbourg (6.1% in Marseilles, 7.4% in Créteil and 8.8% in Clermont-Ferrand) (Table 1). Compared to girls, boys were at higher risk not only of reporting more asthma but also of suffering more of diagnosed and treated asthma (Table 2). Compared to the entire population, boys not only reported more asthma (60.35% vs. 39.64%) but also suffered more from undiagnosed and untreated asthma than girls (Table 2). Trends were found between asthma and ethnicity and living only with the mother.

Diagnosed vs. undiagnosed asthma

Comparing the presence and the absence of a doctor's diagnosis of asthma in asthmatics, diagnosed asthma was found to be less frequent when parents had low education or a foreign origin (North Africa or Asia). Indeed, asthma was most frequently diagnosed among children of French origin (metropolitan France and overseas territories) (Table 2). No significant association was observed with other socio-demographic and individual factors (Table 2).

As expected, the treatment varied according to the presence or the absence of the diagnosis of asthma (Table 3). Among the diagnosed asthmatics, bronchodilators were the drug class most often used, with 59.32% of children who had taken at least one drug in this class (Table 3), followed by inhaled corticosteroids (39.73%). In the sample of the children not diagnosed with asthma, there were children who took medication to improve their breathing that required a prescription even in the absence of a diagnosis of asthma (7.16% were taking bronchodilators and 11.94% were taking inhaled corticosteroids) (Table 3).

The clinical comparison between diagnosed and undiagnosed asthma showed that among the undiagnosed asthmatics, 3.98% (vs. 14.07% among diagnosed) were in the GINA level 2 and 5. 85% (vs. 17.87% among diagnosed) in level 3 (Table 4). In the last 12 months, 66.22% of undiagnosed asthma cases had had one to three crises (vs. 55.14% among diagnosed), 6.54% of children woke up on one or more nights in a week (vs. 10.29% among diagnosed) due to wheezing, 4.05% of children had a severe attack that had prevented him/her from speaking (vs. 10.14% among diagnosed), and 28.87% had missed one

Table 1 Geographic distribution of the children in the entire population-based sample and in the asthmatics

	Entire sample		Asthma			
	N = 7,781	All N = 903	Undiagnosed N = 377	Diagnosed N = 526	Diagnosed	
				Untreated N = 76	Treated N = 353	
N (%)						
Créteil	1,420 (19.59)	175 (19.39)	73 (19.36)	102 (19.39)	13 (17.11)	66 (18.70)
Reims	987 (13.62)	116 (12.85)	40 (10.61)	76 (14.45)	14 (18.42)	50 (14.16)
Marseille	1,226 (16.92)	164 (18.16)	69 (13.12)	95 (18.06)	10 (13.16)	66 (18.70)
Strasbourg	1,213 (16.74)	142 (15.73)	59 (15.65)	83 (15.78)	19 (25.00)	55 (15.58)
Clermont-Ferrand	1,201 (16.57)	137 (15.17)	62 (16.45)	75 (14.26)	12 (15.79)	48 (13.60)
Bordeaux	1,200 (16.56)	169 (18.72)	74 (19.63)	95 (18.06)	8 (10.53)	68 (19.26)

N, number;% , percentage.

Table 2 Characteristics of the children in the entire population-based sample and in the asthmatics

Variable	Entire sample		Asthma			
	N = 7,781	All ^(§) N = 903	Undiagnosed N = 377	Diagnosed ^(^) N = 526	Untreated N = 76	Treated ^(§) N = 353
Age (year, mean ± DS)	10.40 ± 0.75	10.42 ± 0.74	10.40 ± 0.75	10.43 ± 0.74	10.43 ± 0.73	10.43 ± 0.71
Gender , N (%)						
Boys	3,872 (49.77)	545 (60.35)*	222 (58.89)	323 (61.41)	45 (59.21)	222 (62.89)
Girls	3,908 (50.23)	358 (39.65)	155 (41.11)	203 (38.59)	31 (40.79)	131 (37.11)
BMI , N (%)						
8 Kg/m ²	4,751 (61.07)	529 (58.58)	224 (59.42)	305 (57.98)	45 (59.21)	199 (56.37)
18-25 Kg/m ²	2,842 (36.53)	347 (38.43)	140 (37.14)	207 (39.35)	27 (35.53)	145 (41.08)
5 Kg/m ²	187 (2.40)	27 (2.99)	13 (3.45)	14 (2.66)	4 (5.26)	9 (2.55)
Mother's asthma , N (%)	521 (7.27)	151 (16.72)*	62 (16.45)	89 (16.92)	10 (13.16)	62 (17.56)
Birth order, First , N (%)	3,940 (55.01)	517 (57.32)	207 (55.05)	310 (58.94)	46 (60.53)	218 (61.76)
Ethnic origin of the parents , N (%)						
Metropolitan France	4,272 (54.90)	524 (78.80)*	205 (75.65)	319 (80.96)	49 (84.48)	215 (80.83)
Overseas Departments	98 (1.26)	14 (2.11)	4 (1.48)	10 (2.54)	2 (3.45)	8 (3.01)
South Europe	142 (1.82)	15 (1.78)	8 (2.95)	7 (1.78)	0	5 (1.88)
North Africa	461 (5.92)	57 (7.61)	27 (9.96)	30 (7.61)	4 (6.90)	21 (7.89)
Asia	169 (2.17)	24 (2.79)	13 (4.80)	11 (2.79)	1 (1.72)	7 (2.63)
Sub-Saharan Africa	137 (1.76)	11 (1.78)	4 (1.48)	7 (1.78)	0	5 (1.88)
Others	190 (2.44)	20 (2.54)	10 (3.69)	10 (2.54)	2 (3.45)	5 (1.88)
Education , N (%)						
Elementary	599 (9.10)	58 (7.00)	21 (6.03)	37 (7.71)	7 (10.14)	19 (5.88)
Secondary	2,745 (41.70)	344 (41.55)	150 (43.10)	194 (40.42)	22 (31.88)	129 (39.94)
High School, College	3,103 (47.14)	404 (48.79)	165 (47.41)	239 (49.79)	38 (55.07)	169 (52.32)
Others	135 (2.05)	22 (2.66)	12 (3.45)	10 (2.08)	2 (2.90)	6 (1.86)
Parental socio-economic status , N (%)						
Artisan, own activity	339 (5.33)	39 (4.88)	15 (4.55)	24 (5.11)	2 (2.99)	17 (5.36)
Liberal profession	1,525 (23.97)	185 (23.13)	75 (22.73)	110 (23.40)	14 (20.90)	76 (23.97)
Intermediate profession	1,393 (21.89)	195 (24.38)	73 (22.12)	122 (25.96)	25 (37.31)	83 (26.18)
Employees	1,856 (29.17)	228 (28.50)	105 (31.82)	123 (26.17)	11 (16.42)	79 (24.92)
Blue collars	871 (13.69)	98 (12.25)	38 (11.52)	60 (12.77)	12 (17.91)	39 (12.30)*
Farmer, retired, inactive	379 (5.96)	55 (6.88)	24 (7.27)	31 (6.60)	3 (4.48)	23 (7.26)
Medical coverage , N (%)						
Social Security	6,846 (87.99)	864 (95.68)	363 (96.29)	501 (95.25)	69 (90.79)	341 (96.60)*
Complementary insurance	5,813 (74.71)	733 (81.17)*	305 (80.90)	428 (81.37)	63 (82.89)	285 (80.74)
Free medical care	514 (6.61)	74 (8.19)	37 (9.81)	37 (7.03)	8 (10.53)	24 (6.52)
Personal insurance	990 (12.72)	106 (11.74)	43 (11.41)	63 (11.98)	14 (18.42)	37 (10.48)
No protection	12 (0.15)	5 (0.55)	1 (0.27)	4 (0.76)	0	2 (0.57)
Type of family , N (%)						
Live with his/her 2 parents	5,140 (72.24)	584 (64.82)*	236 (62.93)	348 (66.16)	51 (67.10)	237 (67.14)
Live with his/her mother only	1,487 (20.90)	234 (25.97)*	101 (26.93)	133 (25.29)	17 (22.37)	87 (24.65)
Live with his/her father only	179 (2.52)	23 (2.55)	12 (3.20)	11 (2.09)	1 (1.32)	7 (1.98)

N, number;% percentage; NS, not significant; (§), p-value between asthmatics and the rest of the population; (^), p-value between diagnosed and un-diagnosed asthma; (§), p-value between treated and untreated asthma.
 *, p < 0.05.

Table 3 Therapeutic intervention in asthmatics of the 6 Cities Study (n = 903 out of 7,781 participants)

Asthma medication	Undiagnosed Asthma N = 377	Diagnosed Asthma N = 526	p-value
Antihistamines h1, N (%)	11 (2.92)	65 (12.36)	0.01
Inhaled Corticosteroids, N (%)	27 (7.16)	209 (39.73)	0.01
Bronchodilators, N (%)	45 (11.94)	312 (59.32)	0.01
Other antihistamines, N (%)	4 (1.06)	42 (7.98)	0.01
Nasal medications, N (%)	0	9 (1.71)	NS
Medication against eczema, N (%)	0	3 (0.57)	NS
Other medications, N (%)	6 (1.59)	12 (2.28)	NS

N, number; NS, not significant;% , percentage.

Table 4 Clinical characteristics of asthma (N = 903)

	Undiagnosed Asthma N = 377	Diagnosed Asthma (Λ) N = 526	Diagnosed Asthma	
			Untreated N = 76	Treated(§) N = 353
Asthma severity according to GINA, N (%)				
level 1	340 (90.19)	358 (68.06)	70 (92.11)	202 (57.22)
level 2	15 (3.98)	74 (14.07)	2 (2.93)	71 (20.11)
level 3	22 (5.85)	94 (17.87)	4 (5.26)	80 (22.66)
Number of attacks during the last 12 months, N (%)				
None	53 (23.56)	56 (15.14)	17 (58.62)	21 (6.95)
1 to 3 times	149 (66.22)	204 (55.14)	12 (41.38)	177 (58.61)
4 to 12 times	18 (8.00)	86 (23.24)	0	81 (26.82)
More than 12 times	5 (2.22)	24 (6.46)	0	23 (7.62)
Sleep disturbed due to wheezing, N (%)				
Never	162 (72.70)	200 (57.14)	21 (80.77)	157 (53.58)
Less than a night per week	38 (17.76)	114 (32.57)	3 (11.54)	105 (35.84)
One or more nights per week	14 (6.54)	36 (10.29)	2 (7.69)	31 (10.58)
Asthma attacks, N (%)				
1 or more crises per month	13 (13.13)	108 (25.71)	1 (1.64)	101 (31.08)
Less than a crisis per month	24 (24.24)	107 (25.48)	5 (8.20)	100 (30.70)
Less than a crisis by year	27 (27.27)	83 (19.76)	11 (18.03)	70 (21.54)
Attacks have disappeared	35 (35.35)	122 (29.05)	44 (72.13)	54 (16.62)
Wheezing ever been severe enough to limit your (child's) speech in the last 12 months, N (%)	9 (4.05)	37 (10.14)	1 (3.70)	35 (11.59)
Wheezing during or after effort in the last 12 months, N (%)	106 (29.12)	217 (42.27)	6 (7.89)	200 (58.48%***)
Hospitalization in the last 12 months, N (%)	2 (2.06)	32 (8.94)	0	30 (10.68)
Missed school days, N (%)				
None	69 (71.13)	215 (60.91)	49 (90.74)	152 (53.71)
1-5 days	18 (18.56)	87 (24.65)	2 (3.70)	83 (29.33)
6-10 days	6 (6.19)	36 (10.20)	3 (5.56)	33 (11.66)
More than 11 days	4 (4.12)	15 (4.25)	0	15 (5.30)

N, number; NS, not significant;% , percentage.

(Λ), p-value between diagnosed and undiagnosed asthma.

(§), p-value between treated and untreated asthma.

*, p < 0.05.

** , p < 0.01.

***p < 0.001.

Table 5 Comorbidity in the studied population-based sample and the asthmatics

	Entire sample N = 7,781	Asthmatics N = 903	Undiagnosed Asthma N = 377	Diagnosed Asthma N = 526	Diagnosed Asthma		p- value [§]
					Untreated N = 76	Treated N = 353	
Lifetime eczema , N (%)	1,715 (25.22)	359 (41.65)	121 (33.43)	238 (47.60)	27(36.00)	175 (52.24)	0.0110
Lifetime allergic rhinitis , N (%)	1,998 (29.28)	537 (61.72)	196 (54.44)	341 (66.86)	41(55.41)	242 (70.76)	0.0102
Severe health problem , N (%)	287 (4.28)	52 (6.30)	17 (5.04)	34 (7.16)	5(6.85)	23 (7.12)	
SPT + to indoor allergens , N (%)	1,409 (20.95)	342 (45.60)	119 (37.07)	223 (51.98)	20 (30.30)	167 (60.29)	<0.0001
SPT + to outdoor allergens , N (%)	824 (12.25)	184 (24.53)	56 (17.45)	128 (29.84)	12 (18.18)	95 (34.30)	0.0111
SPT + to food allergens , N (%)	138 (2.05)	60 (4.00)	6 (1.87)	24 (5.59)	2 (3.03)		
BRH10 , N (%)	610 (8.95)	140 (17.95)	55 (16.72)	85 (18.85)	6 (8.82)	69 (23.31)	0.0077
BRH15 , N (%)	227 (3.33)	85 (10.90)	28 (8.51)	57 (12.64)	2 (2.94)	50 (16.89)	0.0030

HBR10, bronchial hyperactivity to effort with respiratory function decreasing of 10%; HBR15, bronchial hyperactivity to effort with respiratory function decreasing of 15%; SPT +, skin prick test positivity; N, number; NS, not significant;% , percentage.

(&), p-value between asthmatics and the rest of the population.

(^), p-value between diagnosed and undiagnosed asthma.

(§); p-value between treated and untreated asthma.

*, p < 0.05.

school day at least (vs. 39.10% among diagnosed). In terms of comorbidities, diagnosed asthmatics were more often diagnosed with eczema (47.60% vs. 33.43%) and lifetime allergic rhinitis (66.86% vs. 54.44%) than the undiagnosed ones (Table 5). In addition, the management of the disease

was less important in the undiagnosed asthma group as shown by lower percentages of medication compliance, attacks prevention, medication use during asthma attacks, asthma management and peak flow use in this group (Table 6). Undiagnosed asthmatic children were more

Table 6 Management of asthma by the asthmatics (N = 903)

	Undiagnosed Asthma N = 377	Diagnosed Asthma N = 526	Diagnosed Asthma		p- value [§]
			Untreated N = 76	Treated N = 353	
Medication compliance , N (%)					
All treatment	34 (73.91)	262 (72.58)	6 (50.00)	243 (73.41)	<0.0001
Most of the treatment	6 (13.04)	66 (18.28)	1 (8.33)	62 (18.73)	
A part of the treatment	6 (13.04)	21 (5.82)	0	20 (6.04)	
None	0 (0.00)	8 (2.22)	4 (33.33)	3 (0.91)	
Attacks prevention , N (%)	33 (31.43)	281 (62.86)	31 (45.59)	223 (67.58)	0.0006
Medication during asthma attacks , N (%)	68 (64.15)	423 (91.36)	59 (84.29)	325 (94.20)	0.0040
Management of asthma by the child , N (%)	21 (23.08)	300 (66.52)	23 (32.39)	258 (77.48)	<0.0001
Peak flow-meter use , N (%)	0 (0.00)	29 (6.25)	2 (2.99)	25 (7.20)	0.2003

N, number; NS, not significant;% , percentage.

(&), p-value between asthmatics and the rest of the population.

(^), p-value between diagnosed and undiagnosed asthma.

(§), p-value between treated and untreated asthma.

*, p < 0.05.

exposed to maternal smoking and traffic (living near a bus stop), but had fewer pets than the diagnosed children (Table 7). In contrast, diagnosed children had a past history of low birth weight and preterm birth more often than the undiagnosed ones (Table 8).

Treated vs. untreated asthma

Even among the children not diagnosed with asthma there were children who took medication (Table 3). There was no statistical significant difference between treated and untreated asthmatics with respect to gender, age and BMI (Table 2). Asthma was most frequently treated among children of French origin (metropolitan France and overseas territories). There were fewer treated asthma cases when the educational level of parents was limited to primary education (9.10% vs. 5.88%) and a greater proportion of treated asthma cases for higher levels of parental education (47.14% vs. 52.32%, when compared to the study general

population). In addition, medical coverage significantly influenced the treatment of children since those covered by the social security system were more treated compared to the others ($p = 0.03$). The clinical condition (Table 4) was certainly the most convincing for getting a treatment among the asthma cases. Asthmatics with untreated asthma in most case were on level 1 according to asthma severity level in GINA (92.11% vs. 57.22%). Children whose clinical condition was more severe (levels 2 and 3) were more often treated than those of level 1 (level 2: OR = 11.619, 95% CI: 2.738 – 49.311, $p = 0.0009$; and level 3: OR = 6.680, 95% CI: 2.330 – 19.065, $p = 0.0004$). Nevertheless, there were still 2.93% of diagnosed asthmatics who were not treated in the level 2 and 5.26% in level 3. It was observed that the number of attacks in the last year and the number of attacks that have awakened the child were highly related to treatment, with untreated asthma having fewer crises than treated asthma.

Table 7 Environmental exposure of the studied population-based sample and in the asthmatics

	Entire sample N = 7,781	Asthmatics N = 903	Undiagnosed Asthma N = 377	Diagnosed Asthma N = 526	Diagnosed Asthma		p-value [§]
					Untreated N = 76	Treated N = 353	
Paternal smoking , N (%)	1,958 (27.31)	251 (27.80)	113 (29.97)	138 (26.24)	17 (22.37)	97 (27.48)	NS
Maternal smoking , N (%)	2,060 (28.73)	294 (32.56)	136 (36.07)	158 (30.04)	20 (26.32)	110 (31.16)	NS
Living in , N (%)							NS
Town	4,625 (67.48)	593 (68.79)	258 (71.67)	335 (66.73)	47 (68.12)	225 (66.37)	
Suburb of a town	1,633 (23.83)	199 (23.09)	76 (21.11)	123 (24.50)	14 (20.29)	90 (26.55)	
Village	369 (5.38)	39 (4.52)	15 (4.17)	24 (4.78)	4 (5.80)	13 (3.83)	
Isolated house, farm	227 (3.33)	31 (3.60)	11 (3.06)	20 (3.98)	4 (5.80)	11 (3.24)	
House built , N (%)							
Before 1945	1,444 (21.44)	202 (23.71)	92 (26.44)	110 (21.83)	12 (17.14)	77 (22.65)	NS
Between 1945-1960	832 (12.35)	86 (10.09)	32 (9.20)	54 (10.71)	9 (12.86)	33 (9.71)	
After 1960	3,150 (46.76)	387 (45.42)	144 (41.38)	243 (48.21)	35 (50.00)	164 (48.24)	
Don't know	1,310 (19.45)	177 (20.77)	80 (22.99)	97 (19.25)	14 (20.00)	66 (19.41)	
Living near bus stops , N (%)	2,781 (41.07)	358 (41.68)	167 (47.18)	191 (37.82)	17 (23.94)	137 (40.41)	0,0092
Gas cooking, heater with evacuation , N (%)	3,340 (49.10)	424 (49.19)	167 (47.04)	257 (50.69)	35 (48.61)	167 (49.26)	NS
Conditioned air , N (%)	400 (5.84)	56 (6.50)	23 (6.44)	33 (6.53)	4 (5.41)	18 (5.31)	NS
Cracked painting at home , N (%)	790 (11.45)	119 (13.63)	48 (13.26)	71 (13.89)	10 (13.51)	45 (13.12)	NS
Condensation , N (%)	1,225 (18.10)	172 (20.02)	75 (20.89)	97 (19.40)	13 (18.60)	69 (20.60)	NS
Water leaks , N (%)	551 (7.97)	74 (8.47)	30 (8.26)	44 (8.61)	3 (4.05)	30 (8.72)	NS
Moulds , N (%)	1,176 (17.02)	166 (19.10)	71 (19.72)	95 (18.66)	17 (22.97)	63 (18.48)	NS
Pets , N (%)	3,643 (50.81)	406 (44.96)	169 (41.63)	237 (58.37)	32 (42.11)	160 (45.33)	NS

N, number; NS, not significant;%, percentage.

(&); p-value between asthmatics and the rest of the population.

(^), p-value between diagnosed and un-diagnosed asthma.

(§), p-value between treated and untreated asthma.

*:p < 0.05.

Table 8 Early life events in the studied population-based sample and in asthmatics

	Entire sample N = 7,781	Asthmatics N = 903	Undiagnosed Asthma N = 377	Diagnosed Asthma N = 526	Diagnosed Asthma		p-value [§]
					Untreated N = 76	Treated N = 353	
Birth weight , N (%)							NS
<2.5 kg	402 (6.16)	61 (7.61)	29 (8.81)	32 (6.77)	2 (2.90)	22 (6.94)	
2.5 kg –3.5 kg	4,191 (64.25)	512 (63.84)	224 (68.09)	288 (60.89)	44 (63.77)	192 (60.57)	
3.5 kg<	1,930 (29.59)	229 (28.55)	76 (23.10)	153 (32.35)	23 (33.33)	103 (32.49)	
Pre-term birth , N (%)	4,829 (25.88)	264 (32.51)	117 (35.35)	147 (30.56)	24 (31.58)	93 (26.35)	NS
Breast-fed child , N (%)	3,709 (54.36)	460 (53.74)	197 (56.29)	263 (51.98)	33 (45.21)	186 (55.36)	0.1150

HBR10, bronchial hyperactivity to effort with respiratory function decreasing of 10%; HBR15, bronchial hyperactivity to effort with respiratory function decreasing of 15%, NS, not significant; SPT +, skin prick test positivity.

(&), p-value between asthmatics and the rest of the population.

(^), p-value between diagnosed and undiagnosed asthma.

(§), p-value between treated and untreated asthma.

*, p < 0.05.

The treated children also had more hospitalizations (no hospitalization: 100.00% among non-treated vs. 89.32% among those treated) and missed more days at school (no school day missed; 90.74% in untreated vs. 53.71% for treated). Comorbidities (Table 5) were also factors that were revealing in our study. Being treated for asthma was strongly associated with comorbidities, such as lifetime eczema (OR = 2.206, 95% CI: 1.269 – 3.835, p = 0.0050), allergic rhinitis (OR = 3.055, 95% CI: 1.310 – 7.122, p = 0.0097) and allergic sensitization to indoor allergens (OR = 3.691, 95% CI: 2.024 – 6.734, p = <0.0001), allergic sensitization to outdoor allergens (OR = 2.458, 95% CI: 1.215 – 4.970, p = 0.0123), BRH10% (OR = 2.854, 95% CI: 1.157 – 7.040, p = 0.0228) and BRH15% (OR = 5.950, 95% CI: 1.389 – 25.482, p = 0.0163). The knowledge of the management of asthma was more frequent in treated children compared to the others (Table 6). Regarding the environment at the period of the survey (Table 7), living near a bus stop was the only factor found to be treatment-related. Among the events of early life, none influenced the treatment of asthma (Table 8). However, children who were breastfed were more frequently treated although only at a borderline significance (p = 0.11).

All of the factors identified as statistically related to the treatment for asthma in the univariate analysis remained statistically significant after adjustment for potential confounding factors (Table 9).

Discussion

This study constitutes a preliminary attempt to identify which factors are associated with the under-diagnosis and the under-treatment of childhood asthma in Metropolitan France. Our population-based sample comprised 903

asthmatic children at the period of the survey, 58% of whom had been diagnosed as asthmatic by a doctor. Only 67% of children with a diagnosis of asthma were treated for their condition. After adjustment for potential confounding factors, the treatment was significantly related to two parameters, clinical status and comorbidities, with the treated children presenting more severe forms of asthma and more allergic comorbidities. Of note, there were children in our population having been diagnosed by a physician as asthmatics that were not treated for their condition. Essentially our findings highlight the need to identify populations of asthmatics most at risk of not being diagnosed and treated for their conditions. This in a context in which there is evidence that treatment is one effective way to control asthma [2] together with education, parental education in the case of young children [11]. Data show that the diagnosis constitutes a first necessary step in getting a treatment.

In our investigation, comorbidities, such as eczema, rhinitis, and allergic sensitization increased the likelihood of treatment, as asthma severity did. The treatment in our population was related to a greater severity, more frequent asthma attacks, more frequent awakenings due to wheezing, and a higher number of school days missed thus confirming previous data [12]. Some children with asthma in our population were at level 3 of GINA classification, despite their treatment. Previous observations have shown that patients severely affected by asthma did not tend to follow the treatment entirely, thus remaining uncontrolled with asthma [13]. However, children with treated asthma knew better how to control their asthma and medications to take in case of crisis attacks in our population. This seems plausible if there was a contact of the child with a health professional that led to a better understanding of

Table 9 Factors related to asthma treatment after adjustment on age sex, center and BMI in the asthmatics

	Odds Ratio	Confidence interval 95%	p-value
Centres			
Bordeaux vs. Strasbourg	2.816	1.121–7.075	0.0436
Asthma severity			
Level 2 vs. Level 1	11.619	2.738–49.311	0.0009
Level 3 vs. Level 1	6.680	2.330–19.065	0.0004
Number of attacks			
1 to 3 attacks vs. no crisis	10.202	3.843–27.084	<0.0001
Night awakening			
Less than one crisis/week vs. never	4.029	1.139–14.253	<0.0307
Asthma attacks			
Less than one attack per year vs. crises have disappeared	4.428	2.017–9.722	0.0002
Less than one attack per month vs. crises have disappeared	16.652	5.948–46.616	<0.0001
1 or more attacks per month vs. crises have disappeared	70.728	9.414–531.388	<0.0001
Wheezing after an exercise	17.384	7.165–42.178	<0.0001
Missed school days			
One day and more vs. none	11.480	2.650–49.734	0.0011
Lifetime eczema	2.206	1.269–3.835	0.0050
Lifetime allergic rhinitis	3.055	1.310–7.122	0.0097
SPT Positivity to indoor allergens	3.691	2.024–6.734	<0.0001
SPT Positivity to outdoor allergens	2.458	1.215–4.970	0.0123
HBR10	2.854	1.157–7.040	0.0228
HBR15	5.950	1.389–25.482	0.0163
Medication compliance			
Most of the treatment vs. nothing	37.648	1.742–813.854	0.0207
All treatment vs. nothing	36.005	3.169–409.117	0.0039
Attacks prevention	2.311	1.317–4.054	0.0035
Medication during asthma attacks	2.857	1.222–6.680	0.0154
Management of asthma by the child	6.697	3.702–12.113	<0.0001
Living near a bus stop	2.423	1.298–4.522	0.0055

HBR10, bronchial hyperactivity to effort with respiratory function decreasing of 10%; HBR15, bronchial hyperactivity to effort with respiratory function decreasing of 15%; SPT +, skin prick test positivity.

his/her asthmatic condition. The GINA report has even proposed a patient-physician partnership for a better prevention of asthma. Another argument in favor of under-treatment of asthma in our population is provided by the type of treatment used. There was a majority of children taking bronchodilators for both attacks prevention and/or attacks, which does not seem appropriate in the light of existing data [14].

In this same population-based sample, we had observed an increased risk of asthma and allergies in children living close to areas with elevated concentrations of traffic-related pollutants [15]. We also found that almost a third of the children had lived all their life at the same address and thereafter were exposed through their life to elevated levels of traffic-

related air pollutants. Proximity of an asthmatic's house to a bus stop was an indicator whether he/she had more severe asthma and was more often treated. Several studies have shown that urban traffic is associated with increased respiratory symptoms and a greater use of treatment probably because of the action of traffic-related pollutants [16].

Our study also investigated the characteristics of the asthmatic population for whom no diagnosis was made. With one third of asthmatics-or 377 individuals-undiagnosed, our work shows that childhood asthma is still an under-diagnosed condition in France and that this situation can be detrimental. Indeed, children with asthma symptoms without a diagnosis had a less well controlled asthma than children with diagnosed asthma in our

population. Under-diagnosis of asthma could be due to the reduced use of health care in some subjects, but also secondary to the use of differential diagnoses (e.g., bronchitis, asthmatic bronchitis, etc.) from the doctor since some of these children were taking drugs to improve their breathing [17]. Undiagnosed asthmatics in the 6 cities showed allergic sensitization and bronchial hyper-responsiveness (i.e., bronchospasm during exercise), known to be risk factors for asthma. The links between asthma and other allergies are already known, but have rarely been connected with the under-diagnosis and under-treatment of asthma. Allergic rhinitis and eczema are associated with more severe asthma [18]. In addition, allergic rhinitis is also associated with a sub-diagnosis and under-treatment [19].

We also observed that the perception and the assumption of disease were lower in the undiagnosed asthmatic population. When we looked at the asthma medication in people who were not diagnosed, we found that there was a significant decrease in appropriate treatments. Our study also shows that children with symptomatic asthma but no diagnosis, had less well-controlled asthma than children with diagnosed asthma, since their quality of life determined by nocturnal awakenings and truancy was not optimal [20]. In previous studies, it was shown that the health implications could be significant in asthmatics without a proper diagnosis, because they were less treated than diagnosed asthmatics [21]: they missed more days of school because of wheezing, they limited their physical activity, and their sleep was more disrupted [22].

Our study presents some weaknesses but also many strengths. The major weakness is that at any step the study of the 6 cities was intended as a pharmaco-epidemiological investigation, which reduces the information regarding the specific treatment(s) taken by children. Our study would have taken benefit from more details on the dose, start and end of treatment, and frequency of administration. However, the questionnaire contained a section asking for details on asthma and this allowed collecting information on asthma treatment and compliance and management. Another bias might arise from the fact that parents of children reported treatments and symptoms. No objective data on treatment and asthma (for example, using the medical record) were available in the survey. In addition, it would have been interesting to have additional data on what factors predispose parents not to treat their children. Another aspect that may engender biases is that only one year before the survey was considered. Finally, data collection was retrospective, which raises the possibility of recall bias. All these biases preclude a more accurate corroboration of data and push for caution in interpreting the results. However, the selection of the population and the use of standardized protocol and instruments in our survey constitute an added value. In addition, data are original for France where

data management is still limited to some surveys that did not specifically target children (www.irdes.fr).

Conclusions

In conclusion, we examined the under-diagnosis of childhood asthma and the use of asthma medication in a population-based sample of schoolchildren. With one-third of children with symptoms suggestive of asthma who had no diagnosis of asthma, it remains a disease not controlled in our sample that was representative. Furthermore, the use of medication against asthma seems inadequate in the considered sample both qualitatively (the drugs were not always appropriate) and quantitatively (some asthmatics were not treated at all). Similar studies should help improving the level of intervention and treatment practices in France. This study constitutes a preliminary attempt to identify the characteristics of children undiagnosed and/or untreated for asthma compared to children diagnosed and/or treated for asthma in Metropolitan France, so as to emphasize the role of the diagnosis, the treatment, the education, and the consensus in the progression of the management of the asthmatic disease during childhood.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author's contribution

IAM is the PI of the Six Cities Study. All the authors but CS conducted the survey and collected the data. IAM and CS conducted the analysis and wrote the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript

Acknowledgements

We especially thank the schoolchildren and parents without whom this study would not have been possible. We also thank the study field team and the staffs who helped in the field survey, the Education Nationale, the school doctors, school principals, and teachers. We thank David Moreau from the EPAR Department, UMR-S 707, Paris, who created the database and contributed to the statistical analysis. We are also grateful to Professor Mercier of the Committee against respiratory diseases and tuberculosis in Auvergne under whose auspices the investigation was done, as well as to the Stallergènes laboratories which kindly provided the allergenic extracts used.

The French Six City study was supported by National Institute for Health and Medical Research (INSERM) (Programme Déterminants de la Santé), Ministry of Health (DGS), Environmental Programme PRIMEQUAL-PREDIT, Agence de la Maîtrise de l'Energie (ADEME), Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET) and ANTADIR.

Author details

¹U707, EPAR, INSERM, Paris, France. ²EPAR, UMR-s 707, UPMC Paris Sorbonnes, Paris, France. ³University of Usherbrooke, Usherbrooke, Canada. ⁴Service de Pneumologie et Allergologie, CHU, Clermont-Ferrand, France. ⁵Service de Pneumologie et Allergologie, CHU, Strasbourg, France. ⁶Service de Pneumologie et Allergologie, CHU, Reims, France. ⁷Service de Pneumologie et Allergologie, CHU, Marseille, France. ⁸Service de Pneumologie et Allergologie, CHU, Bordeaux, France.

Received: 18 July 2012 Accepted: 20 July 2012

Published: 8 August 2012

References

1. World Health Organization (WHO); <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/en/index.html>.

2. Baiz N, Annesi Maesano I: **Is the asthma epidemics still ascending?** *Clin Chest Med* 2012, in press.
3. Delmas MC, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Fuhrman C: **Asthme: prévalence et impact sur la vie quotidienne. Analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee.** France: Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire: Asthme: prévalence et impact sur la vie quotidienne; 2008; 2008. www.invs.sante.fr.
4. http://www.caducee.net/DossierSpecialises/Pneumologie/asthme.asp.
5. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, Fitzgerald JM: **Economic burden of asthma: a systematic review.** *BMC Pulm Med* 2009, **9**:24.
6. Global Initiative for Asthma (GINA): **Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children.** 2006, Revised 2006. http://www.ginasthma.org.
7. Holgate ST, Price D, Valovirta E: **Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys.** *BMC Pulm Med* 2006, **6**(Suppl 1):S2.
8. Zuidgeest MG, van Dijk L, Spreeuwenberg P, Smit HA, Brunekreef B, Arets HG, Bracke M, Leufkens HG: **What drives prescribing of asthma medication to children? A multilevel population-based study.** *Ann Fam Med* 2009, **7**:32–40.
9. ISAAC: *phase II manual.* Germany: Munster; 1998.
10. Annesi-Maesano I, Moreau D, Caillaud D, Lavaud F, Le Moullec Y, Taytard A, Pauli G, Charpin D: **Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children.** *Respir Med* 2007, **101**:1721–1729.
11. de Blic J, Boucot I, Pribil C, Robert J, Huas D, Marguet C: **Control of asthma in children: still unacceptable? A French cross-sectional study.** *Respir Med* 2009, **103**:1383–1391.
12. Infantino A: **n La terapiadell'asma: cosa, quanto, ma soprattutto come.** *Multidiscip Resp Med* 2009, **4**(4):69–71.
13. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG: **The prevalence of non-adherence in difficult asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* 2009, **180**:817–822.
14. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA: **Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007, **24**:1.
15. Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, Annesi-Maesano I: **Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children.** *Eur Respir J* 2010, **36**:33–40.
16. Gent JF, Koutrakis P, Belanger K, Triche E, Holford TR, Bracken MB, Leaderer BP: **Symptoms and medication use in children with asthma and traffic-related sources of fine particle pollution.** *Environ Health Perspect* 2009, **117**:1168–1174.
17. Yeatts K, Davis KJ, Sotir M, Herget C, Shy C: **Who gets diagnosed with asthma? Frequent wheeze among adolescents with and without a diagnosis of asthma.** *Pediatrics* 2003, **111**(5 Pt 1):1046–1054.
18. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK: **Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children?** *Pediatr Allergy Immunol* 2005, **16**:121–125.
19. Ruokonen M, Kaila M, Haataja R, Korppi M, Paasilta M: **Allergic rhinitis in school-aged children with asthma - still under-diagnosed and under-treated? A retrospective study in a children's hospital.** *Pediatr Allergy Immunol* 2010, **1Pt 2**:149–54. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00891.
20. Perry TT, Vargas PA, McCracken A, Jones SM: **Underdiagnosed and uncontrolled asthma: findings in rural schoolchildren from the Delta region of Arkansas.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, **101**:375–81.
21. Yeatts K, Johnston Davis K, Peden D, Shy C: **Health consequences associated with frequent wheezing in adolescents without asthma diagnosis.** *Eur Respir J* 2003, **22**:781–786.
22. Yeatts K, Shy C, Sotir M, Music S, Herget C: **Health consequences for children with undiagnosed asthma-like symptoms.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, **157**:540–544.

doi:10.1186/2049-6958-7-24

Cite this article as: Annesi-Maesano et al.: Factors related to under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma in metropolitan France. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:24.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



CASE REPORT

Open Access

Analysis of two cases with bronchopulmonary neurofibromatosis

Ting Yuan¹, Bai-ling Luo^{1*}, Qi-hua Gu¹ and Ji Yao²

Abstract

Neurogenic tumor of lung is very rare. Only few cases have been reported in the literature. We present here two cases of bronchopulmonary neurofibromatosis in two adults. In both cases, attempts at imaging failed to diagnose the case, and it was the histological study that ensured the diagnosis of neurofibromatosis. Biopsy specimens showed bundles of spindle-shaped cells mixed with collagen, and on immunohistochemistry some cells were positive for S-100 protein.

Keywords: Endobronchial, Neurofibromatosis, Pleural

Cases

Case 1

A 47-year-old male was admitted to the Respiratory Medicine department of Xiangya Hospital on March 29th, 2010 complaining of repeated cough and expectoration for 5 years, aggravated with intermittent fever for 4 months. From 2005, the patient had begun to have cough and expectoration after a common cold, and this symptom became more serious in December 2009 when intermittent fever occurred. His body temperature became more than 39°C and he got dyspnea when the temperature was abnormal. The outpatient chest X-ray showed infection of the lower left lung and a small quantity of pleural effusion. Relief of symptoms of fever and cough was obtained after treatment with cephalosporin, but the symptoms would recur 1 or 2 weeks later. In order to get better treatment he came to our department. He had no hypertension or diabetes, and had a long history of smoking. Physical examination on admission showed no abnormal findings on the skin, and the lymph nodes were impalpable. The left lung was dull at percussion. Breath sound of the left lung was coarse and moist rales could be heard. Examination of the heart and abdomen were normal. The laboratory test, complete blood count (CBC), white blood cells (WBC) $29.8 \times 10^9/L$, neutrophils 87%, sputum culture, HIV-

antibody and carcinoembryonic antigen (CEA) were all normal. Chest computed tomography (CT) revealed a nodule in the left bronchus, obstructive pneumonia in the lower left lung and lymphadenectasis in the mediastinum (Figure 1A). The primary diagnosis was tumor in the left bronchus with obstructive pneumonia in the left lower lung. He was given antibiotics treatment. Bronchoscopy showed a spherical tumor with amicula in the bronchus cavity, which was located in the lateral wall 5 mm far from the eminence. The tumor was smooth and rich in blood vessels. The cavity was almost obstructed. Excision biopsy and histology of the nodule showed encapsulated tumor tissue composed of interlacing bundles of spindle-shaped cells mixed with collagen (Figure 1B). On immunohistochemistry some cells were positive for S-100 protein and CD-56. The final diagnosis was left bronchus neurofibromatosis, and the patient subsequently underwent tumor resection in the Thoracic department.

Case 2

A 66-year-old female was admitted to the Respiratory Medicine department of Xiangya Hospital on April 12th, 2010 complaining of cough and expectoration for 1 year, and breathlessness and bloody sputum for half a year, aggravated for 1 month. From March 2009, the patient had begun to experience cough and expectoration, but did not receive any treatment. Her sputum began to be mixed with cherry blood streak in October 2009 and in the course of one month her symptoms became more

* Correspondence: blluo181@yahoo.com.cn

¹Department of Respiratory Medicine, Xiang Ya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan province 410008, China

Full list of author information is available at the end of the article

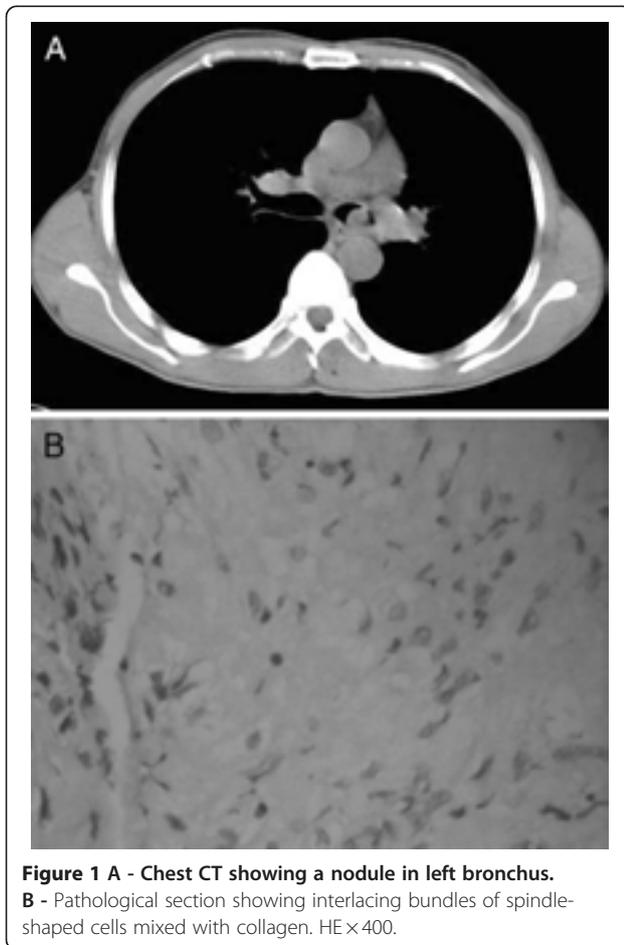


Figure 1 A - Chest CT showing a nodule in left bronchus. B - Pathological section showing interlacing bundles of spindle-shaped cells mixed with collagen. HE × 400.

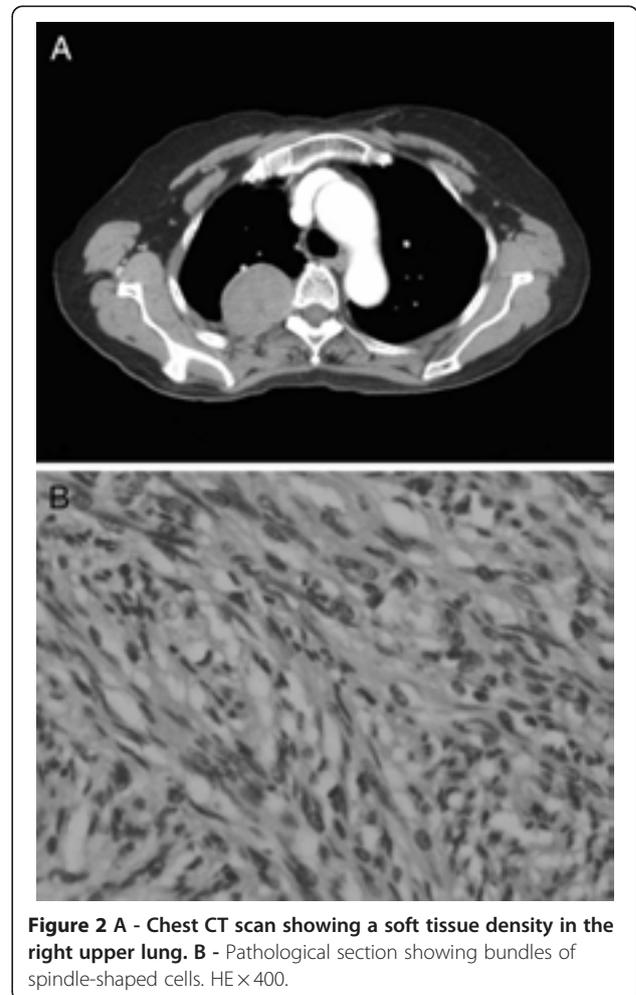


Figure 2 A - Chest CT scan showing a soft tissue density in the right upper lung. B - Pathological section showing bundles of spindle-shaped cells. HE × 400.

serious. The local hospital gave her anti-inflammatory therapy, and the symptoms of cough were relieved. But bloody sputum persisted, and breathlessness on exertion became more serious. The local chest CT showed a tumor in the right upper lung. In order to get better treatment she came to our department. The past and family histories were unremarkable, and the patient did not have a history of smoking. Physical examination on admission showed no abnormality. Chest examination showed no abnormal findings. There were no café-au-lait spots, frecklings in the axilla or groin, or cutaneous nodules. CBC, the sputum culture, HIV-antibody, and CEA were all normal. Chest CT showed a lesion in the right upper chest wall and right pleural effusion (Figure 2A). Bronchoscopy failed to evidence any obvious abnormality. CT-guided percutaneous transthoracic aspiration biopsy of lung lesions showed bundles of spindle-shaped cells mixed with collagen (Figure 2B). On immunohistochemistry some cells were positive for S-100 protein. The final diagnosis was right pleural neurofibromatosis and she underwent resection. During the operation, a tumor of about 3 x 3 cm could be seen

located on the partial dorsal pleura, it had complete amacula, and the pedicle initiated from intercostal nerve.

Discussion

Neoplasias today represent the second main cause of death throughout the world, and tumors of the respiratory system occupy first position as a cause of mortality both as regards males and females [1]. Among these, chest primary neurogenic tumors have predilection in the back mediastina and costovertebral angle, but tumors arising from the tracheo-bronchial tree or lung are very rare. Neurofibromatosis is a benign tumor which consists of neurilemma cells and fibroblasts. It can develop anywhere on the peripheral nerve, and can be seen most frequently on the trunk, lower extremity, head, and upper extremity (in order of occurrence), but less in the mediastinum, perineum and so on; however, respiratory neurofibromatosis is very uncommon [2]. In the case of lung involvement it can cause obstruction, chest deformities, airway and parenchymal neurogenic tumors, pulmonary fibrosis, cystic pulmonary diseases, primary pulmonary hypertension, central hypoventilation and diaphragm paralysis and

so on [3]. The initial symptoms include cough, wheezing, and dyspnea, which are related to airway obstruction. However the majority of patients have normal chest x-ray on initial presentation [4]. Patients with tracheobronchial tumors may be asymptomatic for years. Chest roentgenography may reveal infiltration and atelectasis, though the majority of patients have normal chest films on initial presentation. Delayed diagnosis is not unusual, as overlying soft tissue obscures the trachea in posteroanterior radiography [5]. Surgical resection of the lesions can often be technically difficult, and sometimes surgical resection or biopsy can result in motor or sensory loss. There is also the possibility that surgical trauma can act as a stimulus for recurrence and malignant transformation [6].

The first patient's main manifestations were repeated cough and expectoration, which were relieved after anti-inflammatory treatment; so the clinic physician only paid attention to his pneumonia, but never deeply analyzed the reason why he got pneumonia repeatedly. But the patient had repeated pneumonia, and the chest X-ray could be normal after anti-inflammatory treatment. This is the reason why the real etiology was misdiagnosed for 5 years. If he had been diagnosed when the tumor was small, it would have been possible to resect the tumor under the bronchoscope, e.g. by transbronchial electrical snaring and Nd-YAG laser abrasion [5], which would have avoided tissue damage caused by open thoracotomy and reduced the patient's financial burden.

Pleural neurofibromatosis initiates from the intercostal nerve, manifesting as chest distress, and dyspnea on exertion. Langman and coll. [7] reported two cases of pleural neurofibroma, who also had shoulder pain, and did not have any chest related symptoms. Our second patient's symptoms were cough, expectoration, bloody sputum and dyspnea on exertion. The dyspnea on exertion may have been due to pleural effusion. The patient was not given a chest CT until the bloody sputum occurred. Chest CT showed a lesion in the right lung and right pleural effusion. Lung cancer or the pleural tumor were first considered. Pleural neurofibromas are characterised by wavy elongated cells and associated strands of collagen, separated by mucoid material. Histologically they are characterised by spindle, wavy dispersed cells separated by a collagenous and myxoidstroma. Mast cells are frequently present and are a helpful diagnostic feature. In our cases, CT-guided percutaneous transthoracic aspiration biopsy of lung showed bundles of spindle-shaped cells mixed with collagen. On immunohistochemistry some cells were positive for S-100 protein, proving the presence of pleural neurofibroma.

Conclusions

The above two cases showed that all patients affected by pneumonia - especially a local repeated pneumonia -

should undergo essential auxiliary examinations. Chest lamellar CT is helpful to find small lesions in airway or lesions in the lung; bronchoscopy is not only used to explore the airway, but also to biopsy in order to understand the etiology. After diagnosis of the neurofibromas, the treatment depends on the size and the location of the tumors, and should be conservative. Some small tumors can be removed endoscopically with or without laser. However, if the tumors invade adjacent tissue, surgery should be carried out.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

The authors thank Prof. Qi-huaGu for providing the history of the two cases, Prof. Yongbin-Hu for providing the session, and Ji Yao for providing the CT imaging.

Author details

¹Department of Respiratory Medicine, Xiang Ya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan province 410008, China. ²Department of Radiological Medicine, Xiang Ya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan province 410008, China.

Received: 5 July 2012 Accepted: 5 July 2012

Published: 18 July 2012

References

1. De Marinis F: Lung cancer, pulmonological aspects. *Multidiscip Resp Med* 2006, **1**(3):74-79.
2. Poyrazoglu H, Tor F, Avşar MK, Bayraktar I, Ulus T: Endobronchialhamartoma in a case with neurofibromatosis. *Adv Ther* 2008, **25**:245-248.
3. Ryu JH, Parambil JG, McGrann PS, Aughenbaugh GL: Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005, **128**:2381-2386.
4. Hsu HS, Wang CY, Li WY, Huang MH: Endotracheobronchial neurofibromas. *Ann Thorac Surg* 2002, **74**:1704-1706.
5. Suzuki H, Sekine Y, Motohashi S, Chiyo M, Suzuki M, Haga Y, Hiroshima K, Ohwada H, Iizasa T, Saitoh Y, Baba M, Fujisawa T: Endobronchial neurogenic tumors treated by transbronchial electrical snaring and Nd-YAG laser abrasion: report of three cases. *Surg Today* 2005, **35**:243-246.
6. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Donnelly LF: Thoracic manifestations of neurofibromatosis-I. *AJR Am J Roentgenol* 1999, **173**:1631-1638.
7. Langman G, Rathinam S, Papadaki L: Primary localised pleural neurofibroma: expanding the spectrum of spindle cell tumours of the pleura. *J Clin Pathol* 2010, **63**:116-118.

doi:10.1186/2049-6958-7-17

Cite this article as: Yuan et al.: Analysis of two cases with bronchopulmonary neurofibromatosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:17.

CASE REPORT

Open Access

Propylthiouracil-induced lupus-like or vasculitis syndrome

Cuneyt Tetikkurt^{1*}, Mehmet Yuruyen², Seza Tetikkurt³, Nihal Bayar¹ and Imran Ozdemir¹

Abstract

A 27 year old female with Graves' disease presented with fever, exertional dyspnea and polyarthralgia. Erythema nodosum had occurred three months earlier. The patient declared irregular use of propylthiouracil (PTU) for the last 8 months. Neutropenia and microscopic hematuria developed in the second week of admission. Chest X-ray showed inhomogenous pulmonary opacities, left pleural effusion and cardiomegaly. Computed tomography (CT) revealed multiple subpleural nodules, left pleural effusion, pericardial effusion, enlarged mediastinal and axillary lymph nodes. Bronchoalveolar lavage (BAL) cytology demonstrated hemosiderin laden macrophages. Histopathologic examination of the transbronchial biopsy specimen revealed a nonspecific inflammation. Serum was positive for ANA, P-ANCA, MPO-ANCA, PR3-ANCA and negative for anti-ds-DNA, C-ANCA, C3, C4 and anti-histone antibody. All symptoms resolved in two months after PTU withdrawal and starting steroid treatment. The same clinical manifestations recurred when the patient used PTU erroneously one month after discharge. This is a case of PTU induced-autoimmune disease in whom the accurate distinction between drug-induced-lupus (DIL) and vasculitis was not possible due to the significant overlap of clinical and laboratory findings causing a significant diagnostic challenge for the chest physician.

Keywords: Lupus-like syndrome, Propylthiouracil, Vasculitis

Background

PTU can cause adverse reactions including fever, rash, leucopenia, arthrititis, vasculitis and lupus-like syndrome [1]. However, pulmonary complications like interstitial pneumonia, adult respiratory distress-like syndrome and pleural effusion are extremely rare [2,3] The mortality rate is low and related to systemic manifestations. PTU-induced lupus is now well established and many other autoimmune disorders including vasculitis have been reported. Most of the cases of PTU-induced autoimmune phenomena are due to vasculitis.

We present the case of a patient who developed erythema nodosum, pericardial and pleural effusion, subpleural nodules, microhematuria, alveolar hemorrhage, mediastinal and axillary lymph node enlargement due to PTU treatment. Although there are significant differences in the clinical features of drug-induced lupus (DIL) and vasculitis that allow an accurate diagnosis, the distinction

was not possible in our case because of substantial overlap of clinical findings.

Case presentation

A 27 year old woman with a history of Graves' disease was admitted for fever, exertional dyspnea and polyarthralgia. She had started on PTU (150 mg p.o.qd) for Graves' disease which she had used irregularly during the last 8 months. There was no other past medical history of interest.

Four weeks before admission the patient developed low grade fever (37.6°C), dry cough, exertional dyspnea, polyarthralgia and left sided pleural pain. Erythema nodosum had occurred three months earlier. WBC was $3.26 \times 10^3/\text{ml}$ with 59 percent neutrophils, CRP: 155, ERS: 74 mm/h. Blood biochemistry was within normal limits. Urine analysis revealed 10 to 12 red cells per low power field and mild proteinuria. ECG revealed sinus tachycardia (112/min). There was no radiologic abnormality on joint films. Chest x-ray showed cardiomegaly, left pleural effusion and bilateral inhomogenous opacities. Tuberculin test was negative. Arterial blood gases;

* Correspondence: tetikkurt@gmail.com

¹Pulmonary Diseases Department, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Tanzimat sokak Serkan Apt. No 8/16 Caddebostan, Istanbul 34728, Turkey

Full list of author information is available at the end of the article

pH: 7.44, pO₂: 76.2, and pCO₂: 36.8 mm Hg. Thyroid function tests were normal. Chest CT showed pericardial and left pleural effusion, bilateral subpleural nodules, left basal ground glass pattern (Figure 1), multiple mediastinal and bilateral axillary lymph nodes. Serum D-dimer was 4.57 mg/L. Doppler ultrasonography of the legs was normal. She was given a course of antibiotics for seven days with no improvement of her symptoms.

Serologic tests, including rheumatoid factor, anti-double-stranded deoxyribonucleic acid, complement levels, antiglomerular basal membrane antibody, and Brucella agglutination test were negative. Serum anti-nuclear antibodies (ANA: +, homogeneous), perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA: +), cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA: +), antimyeloperoxidase antibodies (MPO-ANCA: 135.4 EU/ml), and antiproteinase 3 antibodies (PR3-ANCA: 27.8 EU/ml) were positive. The level of anti-thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) was high (242.96 IU/ml). Pleural fluid was an exudate with lymphocyte predominance (68%). The culture and the cytologic examination of the pleural fluid was not diagnostic. BAL showed hemosiderin-laden macrophages with a normal differential cell count. Culture of the BAL fluid was negative for bacteria, tuberculosis and fungus. Histopathologic examination of the transbronchial specimen did not demonstrate any features of vasculitis, granulomatous changes or fibrosis but only nonspecific inflammation. Serum anti-histone antibody was negative. PTU treatment was stopped. Methamizole (30 mg/day) and methylprednisolone (40 mg/day) were commenced. Symptoms, laboratory, and radiologic findings completely resolved within two months of PTU withdrawal (Figure 2). Identical clinical manifestations, including the laboratory findings, recurred when the patient erroneously used PTU again instead of methamizole for six weeks after the hospital discharge, when the resolution

of symptoms had been reached in four weeks after the discontinuation of the drug. The patient had an uneventful recovery following thyroidectomy.

Discussion

It has long been known that PTU can induce an adverse autoimmune response with DIL or vasculitis [4]. Cases can be classified into DIL or vasculitis according to the accepted definitions, clinical and serological features. Here we describe the case of a patient who presented with a clinical picture of vasculitis during PTU treatment for Graves' disease. Our patient had both findings of DIL, in relation to the regular long-term medication use, and vasculitis [5]. After PTU withdrawal, an excellent outcome took place with resolution of all symptoms, clinical, laboratory, and radiologic findings, however the same clinical picture occurred again when the patient inadvertently used PTU again. The patient was a diagnostic dilemma for the clinician because the risk of developing DIL with using PTU is less than 1% of the treated patients [6]. Moreover the distinction between DIL and ANCA-associated vasculitis was not possible because of the significant overlap between these two entities in our case. Finally the patient did not fit into any collagen disease profile.

Aloush and coworkers have provided clear distinction between the DIL and ANCA-associated vasculitis reviewing their similarities and differences. Patients with PTU-induced DIL have more musculoskeletal complaints, more serositis and gastrointestinal involvement. On the contrary, the ANCA-associated vasculitis more frequently presents upper airways, pulmonary and renal involvement. ANA, anti-DNA, and anti-histone antibodies are predominantly found in DIL, whereas p-ANCA are found in a similar proportion of patients in both groups. c-ANCA are detected only in patients with vasculitis. All DIL patients recovered completely after withdrawal of PTU, while about 50% of PTU-induced

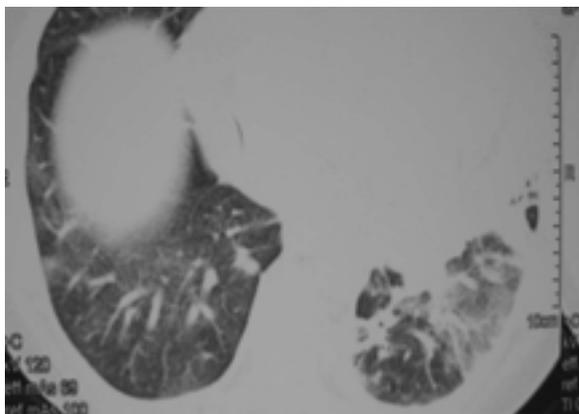


Figure 1 Chest CT showing bilateral subpleural nodules and left basal ground glass pattern.

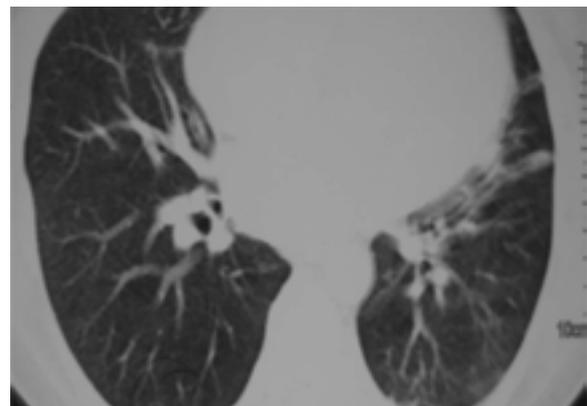


Figure 2 Resolution of radiologic findings after PTU withdrawal.

vasculitis need steroids or immunosuppressive drugs [7]. Nearly every feature of both entities was identified in our patient with a significant overlap of serologic markers. DIL includes various manifestations like arthralgia, pericarditis, pleuritis, and fever, which were all present in this patient. Antinuclear antibodies are positive in over 50% of cases and native anti-DNA are reported [8]. These markers were negative in our case. Resolution of symptoms and radiologic findings after drug withdrawal suggested strongly the DIL associated with PTU treatment, while negative serum anti-histone antibody with positive C-ANCA, and the need for steroid immunosuppression indicated PTU-induced-vasculitis.

Some patients receiving PTU develop a different and a more serious kind of adverse autoimmune response characterized by high titres of antibodies to MPO with clinical manifestations including pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis, upper respiratory tract disease, and pulmonary hemorrhage with negative or low titres of ANA [9,10]. Our patient had microhematuria and alveolar hemorrhage that were diagnosed during the clinical investigation of a possible autoimmune disorder. Detection of MPO-ANCA with alveolar hemorrhage and microhematuria supports the presence of alveolar and glomerular vasculitis as Bosch has suggested [11].

PTU-induced vasculitis often occurs in a few weeks of treatment but may develop after months or years. The disorder is not usually dose dependent and may improve after discontinuation of the drug [12]. The patient was not compliant and declared very irregular use of PTU in the previous 8 months when the use of PTU had started. Antibodies to double-stranded DNA were absent and complement levels were normal. The high levels of PR3-ANCA and MPO-ANCA, which is thought to be a specific marker of anti-thyroid drug-induced vasculitis, decreased in correlation with the course of symptoms and the resolution of radiologic findings after PTU withdrawal.

The mechanism responsible for ANCA and vasculitis in patients on PTU is not well understood. ANCA production may occur as a result of the interaction between PTU and neutrophils or neutrophil MPO. MPO and hydrogen peroxide produced by neutrophils can metabolize the drug leading to the reactive intermediates that are immunogenic for T-cells and stimulate the immune system [12,13]. The metabolites which have a cytotoxic activity determine the cell death and production of autoantibodies [14]. Because human MPO and thyroid peroxidase (TPO) are the members of the same gene family, patients with thyroid disease and TPO antibodies may develop cross-reactivity to MPO. TPO and MPO antibodies are often both present in these patients [15] as may be the case for our patient. Serious adverse

effects required corticosteroid treatment. Complete recovery of clinical and laboratory findings occurred following the cessation of PTU and starting of the steroid treatment. The same clinical picture recurred after the erroneous use of PTU by the patient.

Regardless of the mechanism, the association between PTU treatment and ANCA-associated vasculitis or DIL is rare but well described. Substantial differences in clinical, serologic and outcome of these syndromes provide an accurate diagnosis [7]. The systemic adverse effects of PTU may also be difficult to distinguish from the manifestations of Graves' disease or from other vasculitides. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and especially high levels of anti-histone antibodies are useful for the diagnosis of PTU associated lupus-like syndrome. It is important to be aware of this complication because early withdrawal of the drug results in clinical recovery and may prevent a fatal outcome.

Our patient had severe respiratory problems with erythema nodosum as the initial sign. Neither the clinical manifestations and nor the serologic markers of our patient indicated DIL, ANCA-associated vasculitis or collagen disease accurately. Presence and resolution of enlarged mediastinal and axillary lymph nodes after drug withdrawal would also strongly suggest drug induced autoimmune disease in this case. Different presentations, overlap syndromes associated with PTU-induced disease, various clinical and laboratory findings may represent a diagnostic challenge for the pulmonary clinician. The current case did not fit into any of the two previously described classifications.

Conclusions

In addition to the negligible incidence of PTU-induced disease, the overlapping symptoms and laboratory findings may lead to a diagnostic conflict. Consequently, putting such patients into the PTU-induced autoimmune disease classification as opposed to the DIL or ANCA-associated vasculitis would better describe the clinical features.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Pulmonary Diseases Department, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Tanzimat sokak Serkan Apt. No 8/16 Caddebostan, Istanbul 34728, Turkey. ²Internal Medicine Department, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey. ³Pathology Department, Bagcilar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Received: 25 June 2012 Accepted: 25 June 2012

Published: 17 July 2012

References

1. Vasily DB, Tyler WB: Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis. Case presentation and review of the literature. *JAMA* 1980, **243**:458–461.
2. Miyazono K, Okazaki T, Uchida S, Totsuka Y, Matsumoto T, Ogata E, Terakawa K, Kurihara N, Takeda T: Propylthiouracil-induced diffuse interstitial pneumonitis. *Arch Intern Med* 1984, **144**:1764–1765.
3. Chevrolet JC, Guelpa G, Schifferli JA: Recurrent adult respiratory distress-like syndrome associated with propylthiouracil therapy. *Eur Respir J* 1991, **4**:899–901.
4. Yung RL, Richardson BC: Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994, **20**:61–86.
5. Rubin RL: Drug induced lupus. *Toxicology* 2005, **209**:135–147.
6. Rubin RL: Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999, **11**:357–363.
7. Aloush V, Litinsky I, Caspi D, Elkayam O: Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006, **36**:4–9.
8. Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M: Systemic adverse effects of antithyroid drugs. *Clin Rheumatol* 1999, **18**:66–68.
9. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, Donker AJ, von dem Borne AE, Goldschmeding R: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993, **342**:651–652.
10. D'Cruz D, Chesser AM, Lightowler C, Comer M, Hurst MJ, Baker LR, Raine AE: Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. *Br J Rheumatol* 1995, **34**:1090–1091.
11. Bosch X, López-Soto A, Mirapeix E, Font J, Ingelmo M, Urbano-Márquez A: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 1994, **118**:517–522.
12. Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S: Propylthiouracil-induced alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur Respir J* 1997, **10**:1405–1407.
13. von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E, Uetrecht J: Neutrophils and drug metabolism. *Science* 1995, **268**:585–586.
14. Cambridge G, Wallace H, Bernstein RM, Leaker B: Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug-induced systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994, **33**:109–114.
15. Kimura S, Ikeda-Saito M: Human myeloperoxidase and thyroid peroxidase, two enzymes with separate and distinct physiological functions, are evolutionary related members of the same gene family. *Proteins* 1998, **3**:113–120.

doi:10.1186/2049-6958-7-14

Cite this article as: Tetikurt et al.: Propylthiouracil-induced lupus-like or vasculitis syndrome. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 7:14.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



CASE REPORT

Open Access

Aspiration of tracheoesophageal prosthesis in a laryngectomized patient

Sergio C Conte^{1*}, Elena De Nardi², Federico Conte³ and Stefano Nardini¹

Abstract

Background: The voice prosthesis inserted into a tracheoesophageal fistula has become the most widely used device for voice rehabilitation in patients with total laryngectomy.

Case presentation: We describe a case of tracheoesophageal prosthesis' (TEP) aspiration in a laryngectomized patient, with permanent tracheal stoma, that appeared during standard cleaning procedure, despite a programme of training for the safe management of patients with voice prosthesis.

Conclusions: The definitive diagnosis and treatment were performed by flexible bronchoscopy, that may be considered the procedure of choice in these cases, also on the basis of the literature.

Keywords: Flexible bronchoscopy, Foreign body aspiration, Tracheoesophageal prosthesis

Case presentation

In July 2011 a 63 year old man with a total laryngectomy was admitted to the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery at Vittorio Veneto Hospital for suspected aspiration of tracheoesophageal prosthesis.

The patient underwent total laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma of the larynx eighteen months before this admission.

He was an engineer, smoked 60 pack/years, and usually drank half litre of wine daily.

The disease had been diagnosed two years before and the patient had been treated in the first place with radiotherapy exclusively. Seven months after the end of the treatment, in January 2010, he underwent emergency tracheostomy for acute dyspnea due to recurrence of larynx carcinoma: then he underwent total laryngectomy with primary insertion of tracheoesophageal prosthesis.

During his hospital stay he started voice rehabilitation with speech therapist for about four days.

When the patient arrived at our department in July 2011 he referred that the TEP had torn away during daily cleaning procedure, so he tried to replace the device but the attempt was unsuccessful.

The lost TEP was a classic 10 mm Blom Singer Indwelling prosthesis, changed 2 months earlier (Figure 1).

At the admission he was asymptomatic, in particular he had no dyspnea, stridor, fever or cough.

Anyway, at the examination the prosthesis was absent and he underwent immediately standard 2 view chest radiography, which demonstrated a ring-shaped opacity placed in the right lower lobe, suspicious for the aspirated TEP (Figure 2).

Thus it was planned to remove the foreign body with fiberoptic flexible bronchoscopy and to place another voice prosthesis, under general anesthesia, at the same time.

The flexible bronchoscope (Olympus BF 1 T 180) was inserted through the tracheal stoma. The TEP was present in the bronchus intermedius, just distal to its origin and it was retrieved without difficulty by grasping it with biopsy forceps (Figure 3), then withdrawing the whole bronchoscopy out of the tracheal stoma.

After removing the TEP copious issue secretions filling the bronchus intermedius were suctioned and sent for culture.

The patient was discharged the day after with prescription of antibiotic treatment.

Discussion

Total laryngectomy provides oncologic control of hypopharyngeal and advanced laryngeal cancers that are not treatable with conservative procedures.

* Correspondence: scconte@libero.it

¹Pneumology Unit, Vittorio Veneto Hospital, Via Forlanini, Vittorio Veneto (TV), Italy

Full list of author information is available at the end of the article

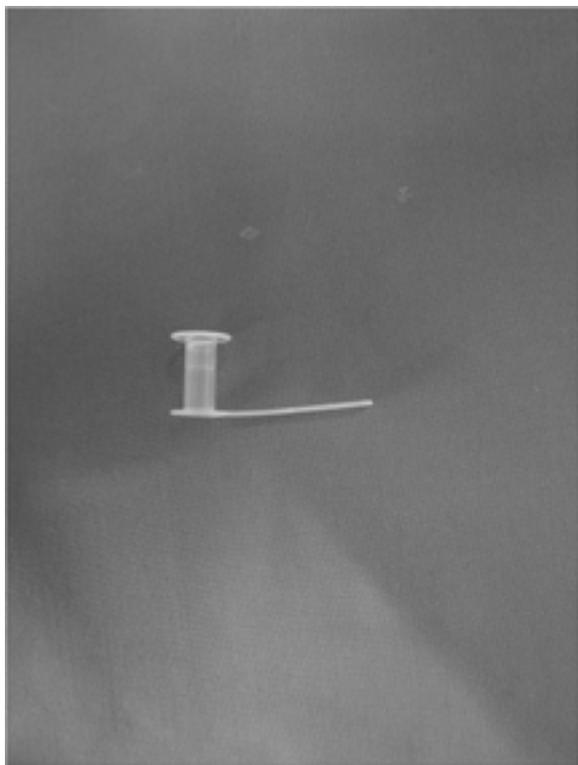


Figure 1 Classic 10 mm Blom Singer Indwelling voice prosthesis.

In these patients tracheoesophageal prosthesis (TEP) represents an integral aspect of speech rehabilitation: a fistula is surgically created between trachea and esophagus, where the voice prosthesis, a one way speaking valve, is placed.

The patient usually follows speech rehabilitation together with the speech therapist for some days and TEP is periodically changed in the ENT ambulatory (when it is broken or too long).

The authors of this technique were Singer and Blom in 1979 and it has become the most widely used device for voice rehabilitation.

This procedure has some complications that can be divided in early, that is within the first week, and late, after the first week [1].

Early complications include bleeding, edema, infection, mediastinitis, abscess, and salivary or food leakage around prosthesis.

Late complications are the formation of granuloma around the prosthesis, salivary leakage, dislocation or aspiration of the prosthesis, and fungal infection.

Permanent tracheal stoma is a risk factor for foreign body aspiration in the tracheobronchial tree in adults and several cases have been reported in literature.

The foreign bodies aspirated through the stoma in laryngectomized patients include safety pin, nails, wooden stick and speaking valve, piece of teeth [2], and the gauze tape of tracheostomy tube neck (personal observations).

Prosthesis aspiration is a complication described in 3,9 % to 6,7 % of patients in published series [3,4]: it usually happens when patients try to replace the device and stimulate cough. The alcohol abuse can increase the risk of foreign body's aspiration, but other risk factors are recognized, such as impaired functional status, prior radiotherapy, neurological disease, loss of consciousness from trauma or sedatives intake [2-5]. To our knowledge only nine cases of voice prosthesis aspiration have been reported [2,5-8].

In six cases the voice prosthesis aspirated was retrieved by flexible bronchoscopy, and in two cases by rigid bronchoscopy, while in one case the removal of two TEP was performed both by the flexible and the rigid bronchoscope.

The clinical picture of TEP aspiration is extremely various: some patients present severe dyspnea and oxygen desaturation, others have few symptoms or are asymptomatic; many of these patients require hospitalization and



Figure 2 Chest radiograph showing a ring-shaped opacity in the right mainstem.

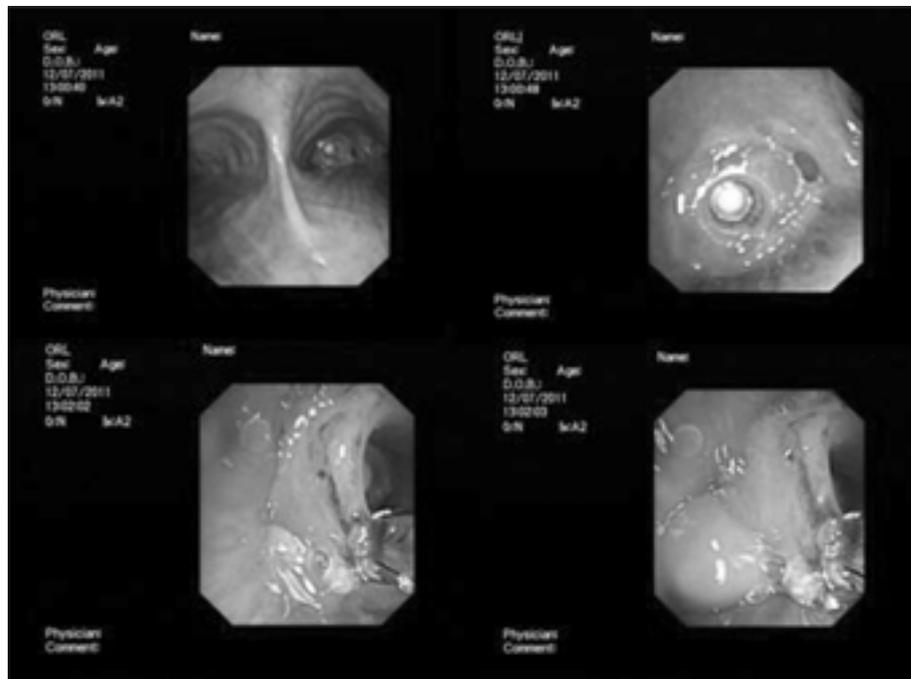


Figure 3 Endobronchial foreign body. Upper left: panoramic view from the carina. Upper right: Blom-Singer prosthesis in the bronchus intermedius. Lower left and right: TEP retrieved with biopsy forceps.

antibiotics treatment. Chest radiograph can be normal or may demonstrate air trapping, an impacted foreign body, or atelectasis. HRCT may prove helpful for the diagnosis.

The flexible bronchoscopy is the first step in the evaluation of a patient with dislocated prosthesis, plays a determinant role in the definitive diagnosis, and is the method of choice for the management of TEP removal, while in some cases the rigid bronchoscopy is necessary.

The TEP is usually placed in the right main stem bronchus (bronchus intermedius), but it is also reported in the left main bronchus (three cases).

Our patient was asymptomatic and chest radiograph showed the TEP in the right main stem. It was placed in the bronchus intermedius and was removed without difficulty. Then, another voice prosthesis was placed under general anesthesia.

Whereas in children the rigid-tube remains the technique of choice to remove the majority of foreign bodies, in adults the flexible bronchoscopy may usually be used both for diagnosis and treatment. Therefore in adults and in children older than 12 years, the flexible bronchoscopy should be considered the first procedure for the diagnosis and removal of foreign bodies, except in cases of asphyxiating foreign bodies where rigid bronchoscopy should be considered first [9].

Our case demonstrates that in patients with total laryngectomy who aspirated TEP the flexible bronchoscopy can be the procedure of choice to remove the foreign

body, whereas when the clinical condition of patients is critical, or when the TEP is placed in the mainstem left bronchus, the rigid bronchoscopy should be considered for TEP's removal.

Conclusions

The voice prosthesis' aspiration in total laryngectomy is a well recognized risk, anyway it can be reduced with careful patient's selection.

The ideal patient should be one motivated, mentally stable, with good eyesight and manual dexterity, able to take a safe care of the stoma and prosthesis, because he must correctly clean the voice prosthesis daily.

Tracheobronchial aspiration of TEP is a complication that should be considered in all laryngectomized patients with a missing TEP.

The flexible bronchoscopy is the gold standard for the diagnosis of voice prosthesis' aspiration and usually the method of choice for its safe removal.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Pneumology Unit, Vittorio Veneto Hospital, Via Forlanini, Vittorio Veneto (TV), Italy. ²Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vittorio Veneto Hospital, Vittorio Veneto, (TV), Italy. ³University of Parma, School of Medicine, Parma, Italy.

Received: 15 June 2012 Accepted: 22 June 2012

Published: 9 August 2012

References

1. Gluckman JL, Farrell ML, Kelly DH: **Voice rehabilitation following total laryngectomy.** In *Otolaryngology-head and neck surgery*. Edited by Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. St Louis, MO: Mosby; 1998:2285–2298.
2. Rao Kadam V, Lambert P, Pant H, O'Reilly M: **'Speaking valve' aspiration in a laryngectomy patient.** *Anaesth Intensive Care* 2010, **38**:197–200.
3. Kerr AI, Denholm S, Sanderson RJ, Anderson SJ: **Blom-Singer prostheses – an 11 year experience of primary and secondary procedures.** *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993, **18**:184–187.
4. Andrews JC, Mickel RA, Hanson DG, Monahan GP, Ward PH: **Major complications following tracheoesophageal puncture for voice rehabilitation.** *Laryngoscope* 1987, **97**:562–567.
5. Brenner MJ, Floyd L, Collins SL: **Role of computed tomography and bronchoscopy in speech prosthesis aspiration.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007, **116**(12):882–886.
6. Ostrovsky D, Netzer A, Goldenberg D, Joachims HZ, Golz A: **Delayed diagnosis of tracheoesophageal prosthesis aspiration.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004, **113**:828–829.
7. Driscoll JA, Daughaday C: **Bilateral aspiration of tracheoesophageal voice prosthesis.** *J Bronchol* 2007, **14**:201–203.
8. Yoskovitch A: **Aspirated tracheoesophageal puncture prosthesis.** *J Emerg Med* 2001, **20**:81–82.
9. Marquette CH, Martinot A: **Foreign body removal in adults and children.** In *Interventional Bronchoscopy*. 30th edition. Edited by Bollinger CT, Mathur PN. Basel: S Karger; 2000:96–107.

doi:10.1186/2049-6958-7-25

Cite this article as: Conte *et al.*: Aspiration of tracheoesophageal prosthesis in a laryngectomized patient. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:25.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



CASE REPORT

Open Access

Iatrogenic Cushing's syndrome with inhaled steroid plus antidepressant drugs

Ozlem Celik, Mutlu Niyazoglu, Hikmet Soylu and Pinar Kadioglu*

Abstract

Current guidelines recommend the use of inhaled corticosteroids (ICS) for suppression of airway inflammation in patients with asthma. Although it is well known that ICS cause dose-related adrenocortical suppression, it is less known that they can lead to iatrogenic Cushing's syndrome (CS). Fluticasone propionate (FP) is an ICS more potent than beclomethasone and budesonide. FP is metabolized as mediated by cytochrome P450 3A4 in the liver and the gut. Systemic bioactivity of FP can increase with the use of drugs that affect the cytochrome P450. Herein, we report the rapid development of iatrogenic CS in a patient receiving paroxetine and mirtazepine for 12 weeks in addition to inhaled FP.

Keywords: Cushing's syndrome, Fluticasone propionate, Mirtazepine, Paroxetine

Background

Inhaled corticosteroids (ICS) are widely accepted as the first line of treatment for the suppression of airway inflammation of asthma [1,2]. Although it is well known that ICS cause dose-related adrenocortical suppression, it is less known that they can lead to iatrogenic Cushing's syndrome (CS) [3-5]. Fluticasone propionate (FP) is the most potent inhaled corticosteroid and is highly lipophilic with a large volume of distribution. Low plasma concentrations of FP are achieved after inhaled dosing due to first-pass metabolism and high systemic clearance, mediated by cytochrome P450 3A4 in the liver and the gut [6]. Systemic bioactivity of FP depends on: glucocorticoid potency, dose, duration of therapy, individual glucocorticoid receptor sensitivity, and drug combinations. Previously, iatrogenic CS was recognized after prolonged high dose use of FP in a female patient [3]. The literature presents many reports of iatrogenic CS with osteoporosis and secondary adrenal failure in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients receiving ICS and ritonavir [7].

Paroxetine and mirtazepine are antidepressant drugs that inhibit cytochrome P450 and, consequently, decrease the clearance of corticosteroids. Paroxetine is highly metabolized with cytochrome P450-dependent CYP2D6. There is a moderate effect on other P450 enzymes. Although

mirtazepine is a weak competitive inhibitor of CYP 1A2, 2D6 and 3A4, it is known that there have been no clinical effects on cytochrome P450 to date [8].

Herein, we report for the first time the rapid development of iatrogenic CS in a patient who has been taking paroxetine and mirtazepine, in addition to inhaled FP, for 12 weeks.

Case presentation

A 30-year-old female patient who had weakness, hirsutism, acne, increased abdominal fat and purple striae was admitted to the Endocrinology and Metabolism out-patient clinic of Cerrahpasa Medical School, University of Istanbul. She had been diagnosed with depression and asthma three months earlier. The patient had been receiving inhaled FP (500 mcg twice daily) and paroxetine (20mg/day, *po.*), mirtazepine (30 mg/day, *po.*) therapies with no evidence of CS (Figure 1). The patient complained of central weight gain, muscle wasting, weakness, easy bruising, hirsutism, acne and abdominal striae after treatment with FP for three months. Obvious moon face (Figure 2a), facial plethora, acne, oral mucositis, increased truncal and abdominal fat, buffalo hump, proximal myopathy and hirsutism were noted at the physical examination. Prominent striae were evident on her abdomen and arms (Figure 2b). Blood pressure was 135/80 mmHg with no postural drop. Sub-acute thrombosis, caused by edema and swelling in the right leg, was detected by Doppler USG in the patient's right popliteal

* Correspondence: kadioglu@yaho.com
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cerrahpasa Medical School, University of Istanbul, Istanbul, Turkey



Figure 1 Patient's facial appearance before starting inhaled fluticasone propionate and antidepressants.

vein. Enoxaparin sodium 0.6 ml twice daily was started. The patient was not osteoporotic.

An early morning cortisol of 0.8 µg/dl, ACTH of 1 pg/ml and a urinary free cortisol excretion of 60 mg/day were determined. Initial laboratory results are shown in Table 1. A short synacthen test (1 µg) was clearly abnormal, rising to 3 µg/dl and 3.4 µg/dl at 30 and 60 minutes, respectively.

After consultation with a thoracic diseases specialist, the patient was reassessed for asthma. Respiratory function tests were as follows: FEV₁: 2.67, FEV₁/FVC: 97,

PEF: 6.16, MEF₂₅₋₇₅: 4.51. FP was changed to salbutamol sulphate as needed for a re-evaluation of the diagnosis.

The patient developed symptoms of extreme fatigue, anorexia, and myalgia after cessation of FP. Hydrocortisone (20 mg /day for 2 months, *po*), at gradually decreasing doses, was started for evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Two months after withdrawal of FP, the patient felt that her clinical appearance was better, but there was still evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression.

Discussion

A case of clinical CS secondary to increased systemic concentration of FP due to cytochrome P450 inhibition has been described. The condition of the patient was associated with subsequent adrenal insufficiency related to the suppression of pituitary-adrenal axis.

FP undergoes very high first-pass hepatic metabolism, mediated by cytochrome P450 3A4, and it is also very lipophilic, resulting in much higher tissue levels, longer plasma half-life and greater glucocorticoid receptor affinity than other ICSs such as beclomethasone and budesonide [9]. Recently, HPA axis suppression related to ICS is thought to be due to systemic absorption through the lungs rather than oral absorption via ingested corticosteroids after inhalation [10]. A recent retrospective study [11] aimed at estimating the incidence of adrenal insufficiency in users of inhaled corticosteroids reported 46 cases (involving fluticasone, budesonide, or beclomethasone). Eleven patients treated with fluticasone and four with budesonide were concomitantly treated with an enzymatic inhibitor: itraconazole (six cases), ritonavir (five cases), verapamil (two cases), and diltiazem (two cases). Although the use of ICS in the long-term management of asthma is recommended, it is advised that the lowest effective dose of ICS be used to prevent systemic side effects [1,12].

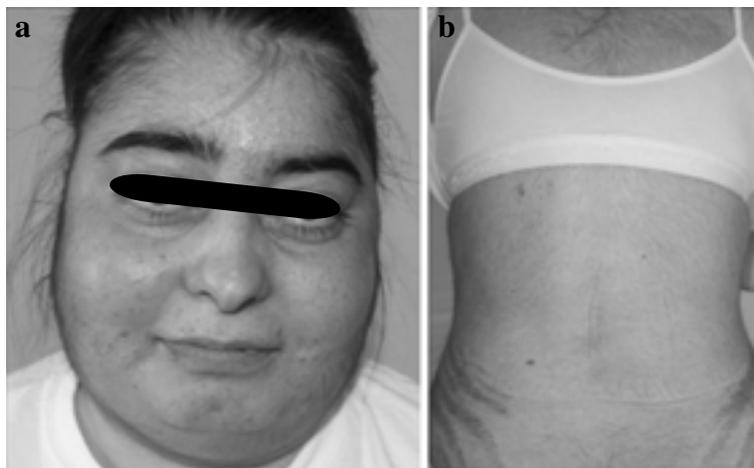


Figure 2 a - Patient's facial appearance 3 months after therapy with inhaled fluticasone propionate and antidepressants. **b** - Hirsutism and striae were shown in the patient with iatrogenic Cushing's syndrome.

Table 1 The initial laboratory results in patient with iatrogenic Cushing's syndrome

Results (normal range)		Results (normal range)	
ACTH	: 1 pg/mL (0–46)	Albumin	: 3.7 gr/dL (3.2-4.8)
Cortisol	: 0.8 µg/dL (5–25)	AST	: 41U/L (0–45)
Urinary free cortisol	: 60 µg /day (20–70)	ALT	: 21U/L(10–45)
DHEAS	: 9 µg/dL (35–430)	Alkaline phosphatase	: 42U/L (45–129)
Total testosterone	: 15ng/dL (20–90)	Calcium	: 9 mg/dL (8.6-10)
Free T4	: 2.34ng/dl (0.8-1.58)	Phosphorus	: 2.9mg/dL (2.1-4)
TSH	: 1.44mIU/L (0.4-4)	Total cholesterol	: 232mg/dL (50–200)
Glucose	: 104mg/dL (74–106)	Triglyceride	: 68mg/dL(20–170)
Urea	: 21mg/dL (19–50)	HDL cholesterol	: 79mg/dL(45–65)
Creatinine	: 0.6mg/dL (0.7-1.3)	LDL cholesterol	: 139 mg/dL(5–130)
Sodium	: 143mEq/L (135–145)	CRP	: < 3mg/L (0–5)
Potassium	: 3.2 mEq/L (3.5-5.5)	ESR	: 9 mm/sa (5–25)
Leukocyte	: 7700/mm ³ (4600–10.000)	Hemoglobin	: 13 gr/dL(12–17)
Hematocrit	: 38% (37–50)	Platelet	: 133000/mm³ (150–450)
FEV ₁	: 2.67 L (2.83)	FEV ₁ / FVC	: 97% (83)
PEF	: 6.16L/sec (6.59)	MEF25-75	: 4.51L/sec (3.83)

Cortisol after 1 µg ACTH stimulation test (30th and 60th): **3 and 3.4 µg/dl** (> 18 µg/dl).

Definition of abbreviations: ALT, serum alanine amino-transferase; AST serum amino-transferase; CRP, C reactive protein; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FEV, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity; MEF 25–75, mean forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; PEF, peak expiratory flow.

A recent meta-analysis showed that FP had minimal effects on adrenal function when prescribed within the therapeutic range of 50–500 µg/day to patients with asthma [13]. It was demonstrated that age, being a normal volunteer inhaler technique and compliance, plays a role in determining the systemic effects of ICS. In spite of this, Paton J et al. reported that clinical adrenal insufficiency was particularly associated with high doses (> 400 µg/day) of inhaled FP in children with asthma [4]. Wilson AM et al. demonstrated that high doses of inhaled FP alone were associated with adrenal suppression and CS features with use over 2 years in a female asthmatic patient. Inhaled FP was changed to budesonide, then her cushingoid features improved and HPA also returned to normal [3]. Recently Matos AC et al. presented a 22- year-old

man with adrenal insufficiency and a cushingoid habitus who was receiving 250 µg FP and salmeterol 50 µg two blisters, twice a day for four years [10]. These cases confirms that HPA axis suppression with features of Cushing's syndrome occurs at commonly used, and licensed, doses of ICS.

There is more evidence in the literature of iatrogenic CS associated with the co-administration of inhaled FP with both high doses and low doses of ritonavir used in the treatment of HIV infection. Samaras K et al. reported six patients with iatrogenic CS who had HIV infection and were receiving ritonavir and FP combination. These patients demonstrated significant disturbance of mood, osteoporosis and adrenal insufficiency requiring supportive treatment after FP withdrawal [7]. Clinical CS was shown in a patient with asthma

Table 2 Some important drugs that inhibit cytochrome P450 dependent CYP3A4 and CYP2D6

CYP2D6	CYP3A4
Antiarrhythmics (Flecainide, Propafenone, etc.)	Antiarrhythmics (Amiodarone, Lidocaine, Propafenone, etc.)
Beta blockers (Carvedilol, Metoprolol, etc.)	Anti-histamines (Astemizole, Chlorpheniramine)
Neuroleptics (Haloperidol, Risperidone, Clozapine, etc.)	Anti-cancer (Tamoxifen, Vinblastine)
Opiates (Dextromethorphan, Codeine, Tramadol, etc.)	Benzodiazepines (Midozalam, Diazepam, Alprazolam, etc.)
SSRI (Fluoxetine, Paroxetine, Fluvoxamine, etc.)	HIV-protease inh (Ritonavir, Indinavir, etc.)
Tricyclic antidepressants (Amitriptyline, Desipramine, Imipramine, Nortriptyline, etc.)	HMG CoA reductaseinh (Atorvastatin, Lovastatine, Simvastatin)
	Hormones (Cortisol, Progesterone, Testosterone, steroids)
	Calcium channel blocker (Diltiazem, Verapamil, Nitrendipin)
	Macrolides (Erythromycin, Clarithromycin)
	Others (Ketoconazole, Itraconazole, Lidocaine, Cocaine,. . . etc)

receiving itraconazol and FP combination due to reduction in FP clearance by inhibition of cytochrome P450 3A4 [14]. Hoover WC et al. reported a 9-year-old girl with cystic fibrosis (CF)-related liver disease and asthma. Seven weeks after the initiation of inhaled fluticasone, she developed vaginal candidiasis and was prescribed fluconazole 100 mg/day. Iatrogenic Cushing syndrome was shown in this patient with inhaled FP and a CYP3A4 inhibitor, fluconazole [15]. Table 2 shows that several drugs inhibit cytochrome P450 dependent CYP3A4 and CYP2D6 and consequently decrease the clearance of synthetic glucocorticoids. Importantly, adrenal suppression does not occur in every patient treated with a combination of these drugs and ICS. Variation in CYP3A4 activity, in glucocorticoid receptor sensitivity, or in glucocorticoid receptor polymorphism, in addition to patient age, may influence the response of the individual. There are reported cases of children and adults with cushingoid features and adrenal suppression due to budesonide with CYP3A4 inhibitors [16].

Paroxetine and mirtazepine are antidepressant drugs that inhibit cytochrome P450, and, consequently, decrease the clearance of corticosteroids. Although it is known that paroxetine is highly metabolized with cytochrome P450-dependent CYP2D6, mirtazepine has not known to have clinical effects on cytochrome P450 to date [8]. However, it should be verified with research and observations. It was thought that our patient had developed clinical CS secondary to increased systemic concentration of FP due to cytochrome P450 inhibition by antidepressants. In addition to the CS development, biochemical results of the patient showed low cortisol, ACTH, testosterone, DHEAS (Dehydroepiandrosterone sulfate) levels, and hypokalemia. Moreover, she had impaired fasting glucose. Recently, declines in DHEAS after the initiation of ICS have been recommended as an early index of adrenal suppression [17]. Significantly low DHEAS levels (9 µg/dl) were found in this patient. These findings may provide significant clinical utility for the early detection of adrenal suppression after ICS therapy.

Conclusions

In conclusion, to the best of our knowledge, this is the first report of a patient with iatrogenic CS receiving FP and antidepressants. Both thoracic diseases specialists and general practitioners should be aware of the risk of iatrogenic CS due to serious drug interactions with FP.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector.

Received: 25 July 2012 Accepted: 25 July 2012

Published: 29 August 2012

References

1. Williams SG, Schmidt DK, Redd SC, Storms W: **National Asthma Education and Prevention Program. Key clinical activities for quality asthma care. Recommendations of the National Asthma Education and Prevention Program.** *MMWR Recomm Rep* 2003, **52**:1–8.
2. Gonzalez-Barcala FJ, Aboal J, Valdes L, Carreira JM, Alvarez-Dobaño JM, Puga A, Garcia-Sanz MT, Takkouche B: **Trends in adult asthma hospitalization: gender-age effect.** *Multidiscip Resp Med* 2011, **6**:82–86.
3. Wilson AM, Blumsohn A, Jung RT, Lipworth BJ: **Asthma and Cushing's syndrome.** *Chest* 2000, **117**:593–594.
4. Paton J, Jardine E, McNeil E, Beaton S, Galloway P, Young D, Donaldson M: **Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone.** *Arch Dis Child* 2006, **91**:808–813.
5. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N: **Adrenal suppression from high dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma.** *Eur Respir J* 2003, **21**:633–636.
6. Möllmann H, Wagner M, Meibohm B, Hochhaus G, Barth J, Stöckmann R, Krieg M, Weisser H, Falcoz C, Derendorf H: **Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration.** *Eur J Clin Pharmacol* 1998, **53**:459–467.
7. Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA: **Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**:4394–4398.
8. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI: **Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450.** *J Clin Psychiatry* 1998, **59**(Suppl.15):19–27.
9. Pedersen S, O'Byrne P: **A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma.** *Allergy* 1997, **52**(39 Suppl):1–34.
10. Matos AC, Srirangalingam U, Barry T, Grossman AB: **Cushing's syndrome with low levels of serum cortisol: the role of inhaled steroids.** *Clin Med* 2011, **11**:404–405.
11. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, Fourrier-Réglat A, Daveluy A, Haramburu F, Fayon M, Tabarin A: **Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation.** *Drug Saf* 2008, **31**:769–774.
12. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL: **Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology.** *Chest* 2003, **124**:2329–2340.
13. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Schirtcliffe P, Beasley R: **Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adults asthma: systemic review and meta-analysis.** *Eur Respir J* 2006, **28**:960–967.
14. Woods DR, Arun CS, Corris PA, Perros P: **Cushing's syndrome without excess cortisol.** *BMJ* 2006, **332**:469–470.
15. Hoover WC, Britton LJ, Gardner J, Jackson T, Gutierrez H: **Rapid onset of iatrogenic adrenal insufficiency in a patient with cystic fibrosis-related liver disease treated with inhaled corticosteroids and a moderate CYP3A4 inhibitor.** *Ann Pharmacother* 2011, **45**:e38.
16. Main KM, Skov M, Sillesen IB, Dige-Petersen H, Müller J, Koch C, Langg S: **Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient.** *Acta Paediatr* 2002, **91**:1008–1011.
17. Kannisto S, Laatikainen A, Taivainen A, Savolainen K, Tukiainen H, Voutilainen R: **Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations as an indicator adrenocortical suppression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patients.** *Eur J Endocrinol* 2004, **150**:687–690.

doi:10.1186/2049-6958-7-26

Cite this article as: Celik et al.: Iatrogenic Cushing's syndrome with inhaled steroid plus antidepressant drugs. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:26.

CASE REPORT

Open Access

Anti-reflux procedure for difficult-to-treat asthmatic children, case report and literature review

Zhi-Wei Hu¹, Zhong-Gao Wang^{1,2,4*}, Ji-Min Wu² and Song-Tao Tan³

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a commonly encountered condition in children, which at times causes respiratory distress, such as asthmatic symptoms, and results in serious morbidity and even mortality. The complexity is sometimes so obscure, that it can cause paradoxical diagnoses and treatment. Here we present two cases of children with difficult-to-treat asthmatic symptoms, which were eventually found to be related to GERD. The two children were treated with anti-reflux procedures and both became symptom free. Literature was also reviewed to shed a light into this complex disease.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, Difficult-to-treat Asthma, Children, Stretta frequency, Laparoscopic fundoplication

Case 1

It was a 12 year-old girl, who had frequent cough and wheezing which required hospital visits and intravenous anti-asthmatic medication every year, since she was two years old. However, after she was ten her symptoms worsened when her wheezing became daily episodes accompanied with violent cough which could last for one or two hours before remission, making her difficult to lie down at midnight. She also reported sneezing, eye-itching and tearing before the onset of cough and wheezing, but no notable heartburn or regurgitation was recalled. During the years, despite her longing to improve grades in school, she often had to cut school due to hospital visits or fatigue. Her family had consulted five major hospitals in different provinces, in addition to almost all the local hospitals. The diagnosis was always the same: allergic asthma. Her spirometry test showed 16% improvement in FEV₁ after inhaling albuterol and the only one positive skin prick test result was house-dust mites four years ago. Despite maximum dose of oral corticosteroid and Beta-agonists inhaling, or traditional

Chinese medicine, her symptoms seemed to be uncontrollable. At last, she came to us for gastroesophageal reflux (GER) evaluation to find out if the asthmatic symptom is second to GER. The routine 24-hour pH monitoring showed pathological acid reflux (DeMeester score: 25.45), which was more severe in supine position. And the longest reflux (18.1 min) occurred at one midnight when she had an asthma attack. According to the data we concluded that her asthma was GER related. We conducted Stretta Frequency (SRF) procedure on the patient after having approval from the hospital's ethics research committee and obtaining parental consent from the patient's family. Since the day of the anti-reflux treatment, the patient can sleep well and until now her handicapping symptoms have disappeared for 31 months without medication.

Case 2

In this case the patient is a boy. Since he was born in 1997, his mother found he was difficult to feed due to frequent belching and regurgitation of milk into his mouth and nasal cavity. At the age of six, wheezing, short of breath and productive cough caused him to be hospitalized and the disease was treated as "pneumonia". Since then until he aged ten, his repeated "pneumonia" forced him to be taken into hospital almost every month,

* Correspondence: zhonggaowang@126.com

¹Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, China

²Center for GERD, Second Artillery General Hospital of Beijing Normal University, Beijing, China

Full list of author information is available at the end of the article

with each hospital stay lasting about ten days. Through the years he usually had productive cough for one or two days before onset of wheezing and short of breath. He was also diagnosed as affected with “allergic asthma” in other hospitals though allergen was not identified. All kinds of anti-asthmatic medications (oral, intravenous or inhaled) had been tried, which were all helpless in preventing the disease from getting worse. Despite constant and marked symptoms of belching and regurgitation, accompanied by astigmatism and sore throat started since age ten, these symptoms were neglected and untreated by his family and physicians. Through the Internet, the desperate mother found us and brought the boy for GER evaluation.

On admission, the patient was a lean adolescent appearing to be healthy with no signs of respiratory distress. His chest film showed mild emphysema, total IgE plasma level was normal (12.90 IU/ml) and the esophagogastroduodenoscopy showed a sliding hiatal hernia and non-erosive reflux disease (NERD) (Figure 1). A following esophagus manometry also found the hernia and

showed a hypotensive short lower esophageal sphincter (LES) and abnormal esophageal contraction waves. We concluded that his hiatal hernia, GER and asthmatic symptoms were related. Laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) and hiatal hernia repair were performed on him. After the surgery, we have followed up the boy for 15 months and found that episodic respiratory distress, “pneumonia”, and his belching and regurgitation were cleared up.

Discussion

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a commonly encountered condition in childhood [1]. Reflux-associated extraesophageal symptoms in infants and children include serious events, such as oxygen desaturation, episodes of apnea, recurrent aspiration, as well as symptoms such as asthma, bronchitis, irritability, and sleep disturbances, which apparently may result in serious morbidity, even mortality [2,3]. In the first three months of life, postprandial reflux is considered a physiological event which gradually decreases and disappears by one year of age [4]. The progressive decrease in episodes is due to maturation of the LES and to acquisition of sitting and standing. However, some children have persistent regurgitation or reflux after the first year of age. Their reflux is not only associated with feeding but also with backwardness, behavioral disorders such as irritability, unjustified crying and sudden waking, and persistent esophageal hiatus defect [5].

Similar to GERD, asthma is also a common disease with chronic complex inflammatory airway disorder, which is characterized by variable degrees of recurring symptoms of airflow obstruction and bronchial hyperresponsiveness [6]. Although the majority of asthma patients may obtain the targeted level of control, some patients will not achieve control even with the best therapy [7]. Patients who do not reach an acceptable level of control with reliever medication plus two or more controllers can be considered to have difficult-to-treat asthma [8]. The lives of children with difficult-to-treat asthma are severely disrupted with frequent hospital visits, school absence, and limitation of normal activities. Behavioural problems and a lower quality of life are more pronounced in those children [9]. Persistent airflow limitation is present in a proportion of these patients [10]. Although they probably account for less than 5% of all children with asthma, the management of this group of children is difficult, with little evidence to guide the choice of further treatment for those who remain symptomatic even after the use of regular systemic corticosteroids.

The association between asthma and GER has been debated for decades after Sir William Osler first observed the association between worsening asthma and distended

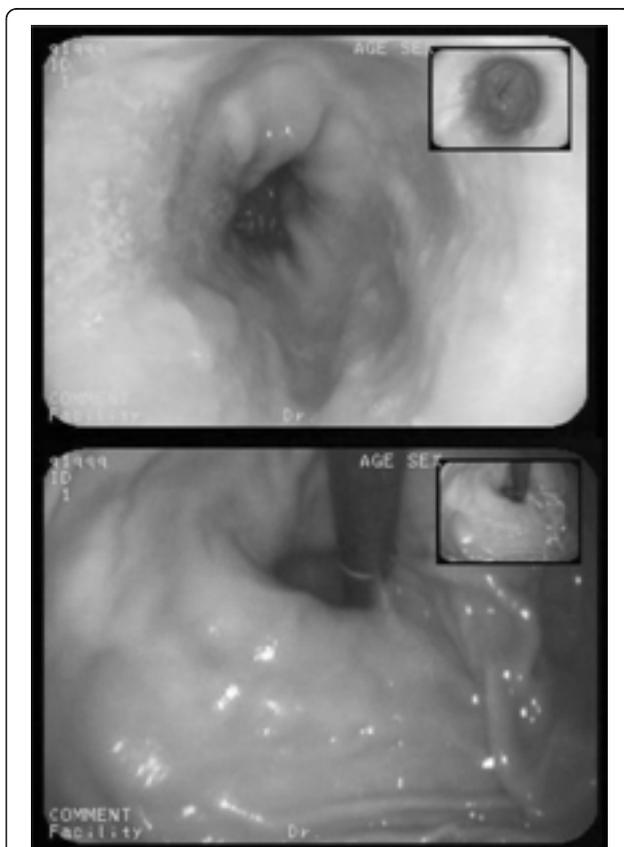


Figure 1 In case 2, a hiatus hernia without esophagitis was identified under endoscopy, which was considered as the cause of the boy's persistent and evident GER and then the difficult-to-treat asthmatic symptom. And this anatomical defect indicates a surgical intervention.

stomach in 1892 [11]. The prevalence of GERD in children with asthma ranged from 19.3% to 80.0% and averaged 22.8%. In patients with asthma, the average prevalence of abnormal esophageal pH was 68.2% and of esophagitis was 35.6%. GERD was found in about 49% of patients with childhood difficult-to-treat asthma [12] and a hiatal hernia often predicts a higher risk of GERD due to the anatomical defect [13].

The diagnosis of GER is not easy in some children with asthmatic symptom. GER may be present with bronchiolitis, pneumonitis, and even failure to thrive. Other common GER respiratory manifestations are chronic coughing, asthma, laryngeal spasm, apnea, stridor, pulmonary dysplasia, and cyanotic crises. Nocturnal wheezing or coughing with inadequate response to medical treatment for asthma, negative family history of atopy, and early onset of bronchial hyperreactivity can distinguish these patients [14]. GER typically has symptoms such as heartburn and/or regurgitation. However the prevalence of asymptomatic acid reflux in patients with asthma varies between 10% and 62% according to the underlying severity of the asthma and the measure used to identify symptoms [15]. Thus, there is a need for tests to predict the presence of GER among children with difficult-to-treat asthma. 24-h intra-esophageal pH-monitoring is one of the current reference-standard methods for GER assessment in children [16]. Multi-channel intraluminal impedance and pH (MII-pH) monitoring can detect antegrade or retrograde acid or non-acid bolus and determine the composition (liquid, gas and mixed) movement into the esophagus, as well as the height reached by the refluxate [17]. Endoscopy is sensitive for esophagitis and hiatal hernia. Esophagus manometry is valuable for demonstration of esophageal dyskinesia, hypotonia of the LES or the presence of hiatal hernia. An easy-to-conduct barium swallow study is useful to detect hiatus hernia or spontaneous reflux. These modalities may have important diagnostic and therapeutic implications for children with reflux-related respiratory problems. Recently, a study by Dal Negro et al. showed that esophageal acidification has a good level of both sensitivity and specificity by enhancing the MCh response in FEV1 only in the presence of acid GER. This test could be a potentially useful tool for better selection of GER-related asthma from the asthmatics in clinical practice [18].

Reflux management strategies focus on two main areas: First, to use effective agents to reduce acid secretion and thus the likely damage to the esophagus and lungs from their long-term or repeated exposure to acidic gastric contents. Proton pump inhibitor (PPI) therapy is currently the most accepted medical therapy in children, as it is in adults. However, PPI failed to show benefit in terms of asthma control in children with

GERD in most of the well-designed studies [19]. Despite the current lack of population based studies and longitudinal studies, PPI still could be a valuable empiric treatment for well selected asthmatic children with GERD. Second, to correct some of the anatomic abnormalities. By artificial means, it is to increase tonicity and to restore functions of the lower esophageal sphincter to some degree. For a patient who has difficult-to-treat asthma, whether the etiology is primary or secondary to an underlying disorder such as GERD must be clarified. To treat cases of GER related asthmatic symptoms, fundoplication or some other procedures should be considered for patients who have failed maximal medical therapy, who are not proper candidates to undergo medical therapy for some special reasons, and who have hiatal hernia contributing to the reflux. It is essential to confirm that any existing anatomic or neurophysiologic defects are either remedied first or are considered as one part of the GERD management as well. Since 2006 when we established a Center for GERD to diagnose and to treat GERD patients with asthmatic symptoms using SRF or LNE, some good results have been documented for adult patients [20]. Effectiveness of surgical therapy in different uncontrolled series in children with severe persistent asthmas have also been reported [21-23], which shed a light on potential alternative or promising therapy for difficult-to-treat or uncontrolled asthmatic for children.

Consent

Written informed consents were obtained from the patients for publication of this case report and for any associated images. A copy of the written consents is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Abbreviations

GERD: Gastroesophageal Reflux Disease; SRF: Stretta frequency; LES: Lower esophageal sphincter.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

ZW Hu studied and analyzed the two cases, conducted literature reviews, and drafted the manuscript. ZG Wang designed the study and helped to draft the manuscript. JM Wu and ST Tan carried out the study, collected the data and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

ZW Hu, the resident in training program in Center for GERD of Second Artillery General Hospital; ZG Wang, the professor and director of Center for GERD of Second Artillery General Hospital, Professor and Director of vascular institution of Xuanwu Hospital of Capital Medical University Capital, Life Long President of China Vascular Society, Vice President of International Society of Vascular Surgery and Academician of China Academy of Science. JM Wu, director of Center for GERD of Second Artillery General Hospital, ST Tan, director of Center for GERD, Wu Jing Zong Dui Hospital of Guangdong Province.

Acknowledgments

We thank Vivian Zhao PhD. for the linguistic revision.

Author details

¹Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, China. ²Center for GERD, Second Artillery General Hospital of Beijing Normal University, Beijing, China. ³Center for GERD, Wu Jing Zong Dui Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, China. ⁴No. 16 Xinwai Street, Xicheng district, Beijing 100088, China.

Received: 3 July 2012 Accepted: 7 September 2012

Published: 14 September 2012

References

- Hassall E: Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005, **146**:S3–S12.
- Thach BT: Reflux associated apnea in infants: evidence for a laryngeal chemoreflex. *Am J Med* 1997, **103**:120S–124S.
- Orenstein SR: An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *Am J Med* 2001, **111**(Suppl 8A):60S–63S.
- Orenstein SR: Infantile reflux: different from adult reflux. *Am J Med* 1997, **103**:114S–119S.
- Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *J Pediatr Surg* 1999, **34**:1053–1056.
- Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007, **120**:S94–S138.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB: Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**:59–65.
- Wenzel SE: Severe asthma in adults. *Exp Lung Res* 2005, **31**:1–22. Suppl.
- Verkleij M, van de Griendt EJ, Kaptein AA, van Essen-Zandvliet L, Duijverman E, Geenen R: Behavioral Problems in Children and Adolescents with Difficult-To-Treat Asthma. *Journal of Asthma* 2011, **48**:18–24.
- Chan MT, Leung DY, Szefer SJ, Spahn JD: Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **101**:594–601.
- Kalach N, Gumpert L, Contencin P, Dupont C: Dual-probe pH monitoring for the assessment of gastroesophageal reflux in the course of chronic hoarseness in children. *Turk J Pediatr* 2000, **42**:186–191.
- Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB: Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: A Systematic Review. *Pediatrics* 2010, **125**:E925–E930.
- Hyun JJ, Bak YT: Clinical significance of hiatal hernia. *Gut Liver* 2011, **5**:267–277.
- Ay M, Sivasli E, Bayraktaroglu Z, Ceylan H, Coskun Y: Association of asthma with gastroesophageal reflux disease in children. *J Chin Med Assoc* 2004, **67**:63–66.
- Asano K, Suzuki H: Silent acid reflux and asthma control. *N Engl J Med* 2009, **360**:1551–1553.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL: Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001, **32**(Suppl 2):S1–S31.
- Borrelli O, Battaglia M, Galos F, Aloï M, De Angelis D, Moretti C, Mancini V, Cucchiara S, Midulla F: Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Digestive and Liver Disease* 2010, **42**:115–121.
- Dal Negro RW, Tognella S, Micheletto C, Sandri M, Guerriero M: A MCh test pre-post esophageal acidification in detecting GER-related asthma. *J Asthma* 2009, **46**:351–355.
- Martinez FD: Children, asthma, and proton pump inhibitors: costs and perils of therapeutic creep. *JAMA* 2012, **307**:406–407.
- Wang Z, Kotwal RM: Is GERD-induced asthma a different disease entity? *Ther Adv Respir Dis* 2012, **6**:57.
- Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C: Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003, **123**:1008–1013.

- Farcau D, Dreghiciu D, Chereches-Panta P, Popa M, Farcau M, Nanulescu M: [Effectiveness of antireflux therapy in asthmatic children with gastroesophageal reflux disease]. *Pneumologia* 2004, **53**:207–211.
- Khoshoo V, Mohnot S, Haydel R Jr, Saturno E, Edell D, Kobernick A: Bronchial hyperreactivity in non-atopic children with asthma and reflux: effect of anti-reflux treatment. *Pediatr Pulmonol* 2009, **44**:1070–1074.

doi:10.1186/2049-6958-7-28

Cite this article as: Hu *et al.*: Anti-reflux procedure for difficult-to-treat asthmatic children, case report and literature review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012 **7**:28.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Are antibiotics effective in treating children with acute moist cough? A retrospective study vs symptomatic therapy

Alessandro Zanasi^{1*}, Salvatore Cazzato², Alfredo Aprile¹, Massimiliano Mazzolini¹, Corrado Zenezini³, Paolo Pandolfi³

Abstract

Background: Acute cough is a widespread symptom among pediatric population, usually following viral infections. Although generally self-limiting, in the case of moist cough, with colored sputum, often the pediatrician prescribes an antimicrobial therapy. Thus, the efficacy of antibiotics in reducing cough severity, frequency and duration was investigated in otherwise healthy children presenting with moist cough caused by upper respiratory tract infections (URTI).

Methods: A retrospective analysis among children treated in a specific cough ambulatory was performed, comparing children treated with oral antibiotics with children receiving symptomatic therapy (inhaled mucoactive drugs).

Results and discussion: A total of 59 patients with moist cough caused by URTI was considered, 29 receiving oral antibiotics (amoxicillin or a macrolide) and 30 inhaled mucoactive drugs (sobrerol or N-acetylcysteine) as symptomatic treatment. In both groups cough improved at each time point, but after 7 days the group treated with inhaled mucoactive drugs showed a significant improvement compared with the group that received antimicrobial therapy ($p < 0.01$).

Conclusions: Antimicrobial therapy seems not to alter the resolution of acute moist cough induced by URTI. Although the time to complete resolution remains unal-

tered, symptomatic therapy may improve cough during treatment.

Keywords

Amoxicillin, Antibiotic, Cough, Macrolide, Mucoactive drugs, N-acetylcysteine, Nebulization, Sobrerol, URTI.

Background

Cough is one of the most common symptoms in childhood. Each year in the UK and the US it results in more ambulatory health care visits than any other symptom [1,2]. Frequent coughing can be upsetting both for parents and children and, in many cases, it can develop into complications, such as insomnia, fatigue, nausea and headache, and may negatively affect a child's sleep, school performance and ability to play [3-4].

Acute cough, typically defined as cough of recent onset, lasting for a maximum of 3 weeks, is associated with upper respiratory tract infections (URTI) in the majority of patients, generally due to viruses (rhinovirus accounts for 50% of cases) [5]. It is usually self-limited and does not require specific clinical investigation [6], but it may last for several weeks [7]; diagnoses other than URTI (asthma, bronchiolitis, whooping cough, pneumonia, foreign body aspiration, allergies, gastro-esophageal reflux disease and psychological causes) should be considered if the cough worsens or fails to improve. In the pediatric setting the establishment of a correct diagnosis can be complicated by the poor reliability of reported frequency and severity of cough [8]: indeed, normal cough can be misinterpreted as pathological by anxious parents, or, in the worst case, cough caused by a process resulting in pulmonary damage can be deemed as not serious [9].

The use of antibiotics in pediatric URTI remains controversial, despite sufficient evidence that most of these

*Corresponding author

Email addresses:

AZ: alessandro.zanasi@aosp.bo.it

SC: salvatore.cazzato@aosp.bo.it

AA: alfredoapr@yahoo.it

MM: mazzolini_massimiliano@hotmail.com

CZ: c.zenezini@ausl.bo.it

PP: paolo.pandolfi@ausl.bologna.it

¹ Pneumology Unit, S.Orsola Malpighi, Bologna, Italy

² Pediatric Unit, S.Orsola Malpighi, Bologna, Italy

³ Public Health Department, AUSL Bologna, Bologna, Italy

illnesses have a viral origin. Additionally, even if URTI are caused by bacteria and by other microorganisms like mycoplasma, the probability of their resolution without the administration of antibiotic is high [10]. Nevertheless, about 30% of children visited in pediatric ambulatories receive an antimicrobial treatment. The reasons cited for prescribing antibiotics include diagnostic uncertainty, socio-cultural and economic pressures, concern over malpractice litigation and, above all, parental expectations for an antibiotic [11]. Although there is evidence that an early antibiotic prescription for children with cough and URTI increases parental satisfaction [12], a Cochrane review concluded that antibiotic use is neither beneficial nor preventive of secondary bacterial infections, and may cause side effects in children, such as rash or diarrhea [13]; furthermore, overuse of antibiotics in primary care may increase microbial resistance, thus reducing the benefits of antibiotics [14]. Nevertheless, antibiotics may have a role in specific conditions, such as severe acute bacterial rhinosinusitis, otitis media and pneumonia [15].

In order to understand whether antimicrobial treatment has a role in reducing severity, frequency and duration of moist cough caused by URTI, we performed a retrospective study in otherwise healthy children presenting in our ambulatory with URTI and moist cough, comparing children treated with antibiotics with children who received mucoactive drugs as symptomatic therapy.

Methods

A retrospective study was performed by searching in our database for medical records of children more than two years old who presented in our “cough ambulatory” based in Bologna (Italy), during autumn/winter season between 2011/2012, with acute moist cough of recent onset (no more than 3 days) caused by URTI, and oral antibiotic as the sole therapy. Exclusion criteria were pre-existing respiratory problems or other ascertained causes which were unlikely to be linked to URTI. Given the self-limiting nature of acute cough, which usually resolves within 5 to 15 days, controls were selected among patients with the same characteristics, but treated only with inhaled mucoactive drugs (sobrerol and N-acetylcysteine) as symptomatic therapy. Drug dosage was in accordance with the standard reported by the manufacturer.

The analysis was based on clinical records as well as on patient diaries. Being our outpatients’ clinic specifically dedicated to the management of cough, we routinely give patient diaries to monitor cough changes and, consequently, the effectiveness of the prescribed therapy. Cough was measured by means of a verbal category descriptive (VCD)

score, which was present on the patient diary, at fixed time-points: before the beginning of the therapy and after 3, 7 and 14 days from its start. We used the VCD score, compiled by children and assisted by parents, because it has the highest correlation with cough frequency measured objectively [16]. It is composed by 6 discrete values: 0 – no cough; 1 – cough for one or two short periods only; 2 – cough for more than two short periods; 3 – frequent coughing but does not interfere with school activities; 4 – frequent coughing which interferes with school or other activities; 5 – frequent night coughing and distressing cough.

Given the retrospective nature of the study, a specific monitoring of adverse events was not feasible. Nevertheless, during the ambulatory visits patients and their parents are usually asked for adverse events observed during the therapy, which are registered on their personal clinical record.

Statistical analysis was conducted by employing the Student’s *t*-test for paired data and Kruskal-Wallis test as appropriate.

Results

59 children affected by URTI, with a mean age of 9 years (range 3 to 14 years), were considered in our retrospective analysis: 29 patients were treated with an oral antibiotic (15 with amoxicillin, 14 with a macrolide), and 30 with a nebulized mucoactive drug (15 sobrerol, 15 N-acetylcysteine). The two groups were comparable for age, sex, cough severity and frequency (Table 1 and Figure 1a).

In both groups cough scores significantly decreased throughout the entire period of observation ($p < 0.01$), as shown in Figures 1 and 2. Although after three days of treatment cough improvement was similar between the two groups, after seven days children in the mucoactive group showed a reduction in cough score significantly more pronounced than the one observed in the antibiotic group (score reduction: 0.55 vs 1.33, antibiotic vs mucoactive drug; $p < 0.01$), as shown in Figures 1c and 2. Finally, after 14 days the improvement observed was similar between the two groups (score reduction: 2.79 vs 2.83, antibiotic vs mucoactive drug; $p = 0.90$), as shown in Figures 1d and 2.

Intra-group analysis revealed no differences in terms

Table 1 Demographic characteristics of the two study populations

	Antibiotic group	Mucolytic group
Patient n.	29 (13 males) (16 females)	30 (12 males) (18 females)
Age	9 (± 6)	9 (± 5)
Initial cough score	3.83	3.80

Where applicable, data are expressed as mean values.

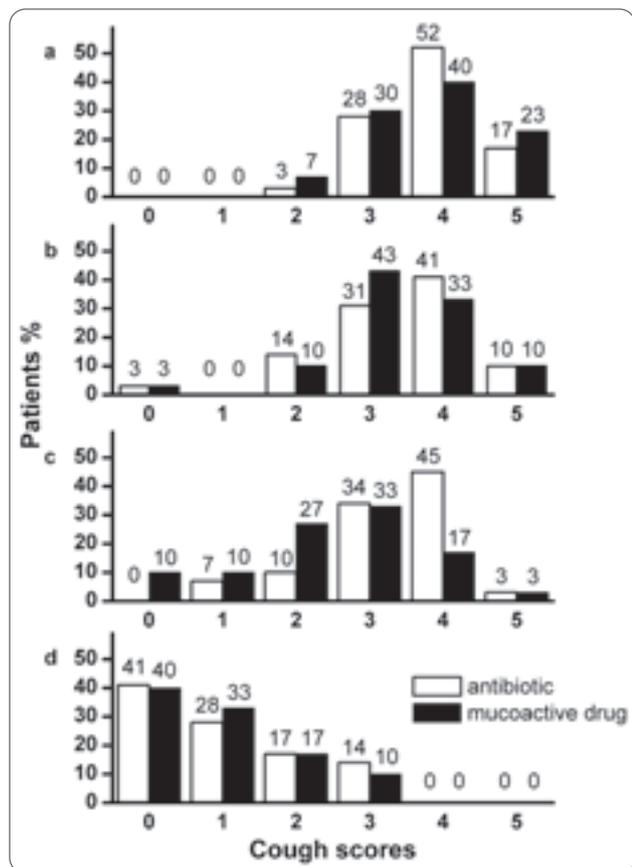


Figure 1 Distribution of patients according to their cough scores Each panel represents the distribution of patients according to their cough score, divided by groups, at each time points: before treatment beginning (panel a) and after 3 (panel b), 7 (panel c) and 14 (panel d) days. Numbers over bars indicate the patients percentage with a certain cough score in the antibiotic (white bars) and mucoactive drugs (black bars) group.

of efficacy on cough between amoxicillin and macrolide employment, as well as between sobrerol and N-acetylcysteine, although we cannot completely rule out any hypothetical difference due to the small sample size.

No adverse events were reported in the mucoactive group, whereas two cases of diarrhea and a case of nausea were reported in the antibiotic group. These events were mild in intensity and did not lead to treatment suspension.

Discussion

Acute pediatric cough is a symptom usually self-limiting within 7 to 15 days, however its frequency and severity might have a deep impact on the quality of life of both children and parents [4]. As a consequence, the physician is asked, by both patients and their relatives, for a therapy to improve cough and, in case of moist cough, especially

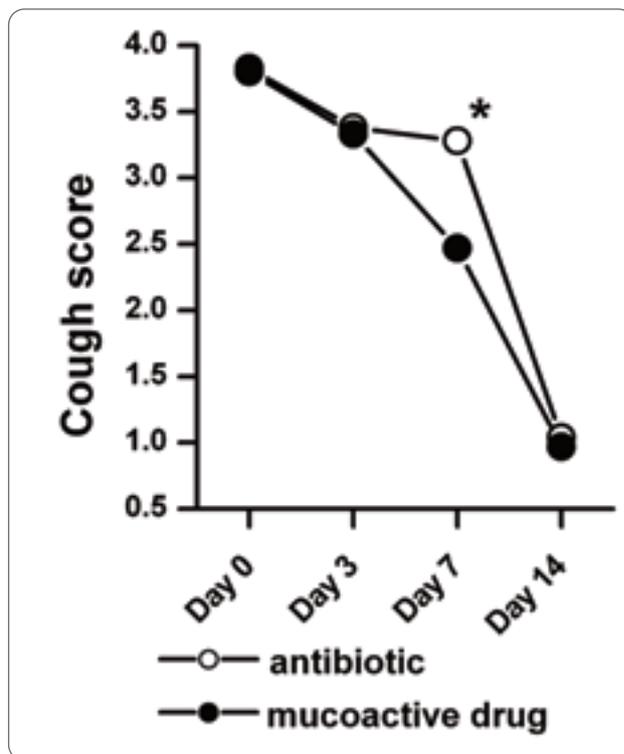


Figure 2 Mean VCD cough scores over time Mean values of cough scores per group are reported for each time points. Empty circles, antibiotic group; filled circles, mucoactive drugs group. * $p < 0.01$.

when the sputum is colored, there is a tendency to prescribe an antimicrobial therapy [17].

The main finding of the present study, which is in accordance with previous reports [18-20], is that antimicrobial therapy to treat acute moist cough does not improve either the duration or the severity of cough, since the cough scores progressively reduced independently from the use of antibiotics due to the self-limiting nature of the symptom. This finding is explained by the fact that in the majority of cases acute moist cough has a viral origin [5], which renders antibiotics ineffective. Accordingly, several guidelines recommend no antibiotic prescription or a delayed one in children presenting with acute cough [20,21].

Of note, after seven days of treatment mucoactive drugs significantly improved cough more than antibiotics did, probably by hydrating the mucus and decreasing sputum viscosity. Although there is already some evidence on the efficacy of mucoactive drugs on cough in the pediatric setting [22,23], our study suggests that in the presence of URTI inhaled mucoactive drugs might be more beneficial than antimicrobial therapy in the management of cough, because they acts on the main cause of cough - sputum viscosity -

in this setting. Since cough is usually the major cause of discomfort in patients presenting with URTI, a symptomatic treatment represents a reasonable approach to the management of this condition and, as it appears from our data, a preferred option to antibiotics. Nevertheless, further studies are required to confirm this hypothesis.

After 14 days cough had resolved in almost 90% of patients, however in a small subset (4 patients in the antibiotic group and 3 patients in the mucoactive group) the symptom was still frequent (score 3) even if it did not interfere with school or other activities, as in some cases acute cough can last for more than two weeks [21].

Our study has some limitations. The main one is that it has a retrospective design, and thus it lacks treatment randomization. Although we recognize this is a major limitation for the applicability of the results to the general population, the main purpose of our work was to assess in a real-life setting the management of acute cough arising from URTI and to compare the efficacy of the two main therapeutic approaches: antimicrobial vs symptomatic therapy. For the same reason, the study had no untreated control group: our outpatients' clinic is specifically designed for the management of cough, both in adult and pediatric patients, so that cough intensity in the patients presenting to the clinic is naturally biased towards a higher grade of severity. This is confirmed by the mean cough scores in the two groups at the beginning of the study (Table 1), which indicate a frequent cough that interferes with daily activities. In these cases it is common practice to prescribe an active pharmacological treatment, in the attempt to alleviate symptoms at least to a level that has a relatively mild impact on daily life. Finally, another possible limitation is the lack of a microbiological characterization of the URTI. However, in the presence of URTI the guidelines do not recommend a microbiological testing [21], that also would be difficult to perform extensively due to the very frequent viral nature of the infection. Instead, it is recommended to adopt a no antibiotic prescribing strategy or a delayed antibiotic prescribing one [20]. Thus, in a real-life setting, like that of the present study, microbiological data are of limited relevance.

Conclusions

The management of acute moist cough in the presence of URTI by means of antimicrobial therapy was not superior to the treatment with inhaled mucoactive drugs in the pediatric setting. Instead, after seven days of treatment the symptomatic treatment showed a marked reduction of cough, significantly more pronounced than

that observed with antimicrobial therapy. This suggests that in the majority of cases of acute cough the use of antibiotics is in fact of little benefit and is likely outweighed by the adverse effects, the potential to escalate the prevalence of antibiotic-resistant organisms in the community, and the increase in primary care consultation rates for minor illness. We conclude that an interventional strategy that focuses on doctor-patient communication and patient empowerment is necessary to reduce antibiotic prescriptions for acute cough in primary care, favouring other safer and possibly more beneficial approaches like symptomatic therapy.

List of abbreviations

URTI, Upper Respiratory Tract Infections; VCD, verbal category descriptive.

Competing interests

AZ is a speaker of Bayer Italia. The other authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions

AZ and SC designed and conducted the study. CZ and PP performed the statistical analysis. AZ, SC, AA and MM drafted the manuscript.

Received: 17 July 2012

Accepted: 15 September 2012

Published: October 2012

References

1. Hay AD, Heron J, Ness A: **The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study.** *Fam Pract* 2005, **22**:367-374.
2. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M: **The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States.** *Arch Intern Med* 2003, **163**:487-494.
3. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R, British Thoracic Society Cough Guideline Group: **BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children.** *Thorax* 2008, **63**(Suppl 3):iii1-iii15.
4. Zanasi A, Lanata L, De Danieli G, Bernardi F, Cazzato S, De Blasio F: **Cough incidence, impact on sleep, and antitussive treatment in the pediatric population [abstract].** *Chest* 2011, **140**:383A.
5. Heikkinen T, Jarvinen A: **The common cold.** *Lancet* 2003, **361**:51-59.
6. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B: **Symptom profile of common colds in school-aged children.** *Pediatr Infect Dis J* 2008, **27**:8-11.
7. Jones BF, Stewart MA: **Duration of cough in acute upper respiratory tract infections.** *Aust Fam Physician* 2002, **31**:971-973.
8. Chang AB, Phelan BD, Robertson CF, Roberts RG, Sawyer SM: **Relation between measurements of cough severity.** *Arch Dis Child* 2003, **88**:57-60.
9. Massie J: **Cough in children: when does it matter?** *Pediatr Resp Rev* 2006, **7**:9-14.
10. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, Kelly Mj, Molstad S, Godycki-Cwirko M, Almirall J, Torres A, Gillespie D, Rautakorpi U, Coenen S, Goossens H: **Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries.** *BMJ* 2009, **338**:b2242.

11. Pichichero ME: **Understanding antibiotic overuse for respiratory tract infections in children.** *Pediatrics* 1999, **104**:1384–1388.
12. Christakis DA, Wright JA, Taylor JA, Zimmerman FJ: **Association between parental satisfaction and antibiotic prescription for children with cough and cold symptoms.** *Pediatr Infect Dis J* 2005, **24**:774–777.
13. Arroll B, Kenealy T: **Antibiotics for the common cold and purulent rhinitis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2002, **3**:CD000247.
14. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD: **Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2010, **340**:c2096.
15. Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR: **Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part I. Otitis media and acute sinusitis. The Pediatric URI Consensus Team.** *Am Fam Physician* 1998, **58**:1113–1118.
16. A.B. Chang, R.G. Newman, J.B. Carlin, P.D. Phelan, C.F. Robertson: **Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method.** *Eur Respir J* 1998, **11**:462–46.
17. Trap B, Hansen EH: **Treatment for upper respiratory tract infections – a comparative study of dispensing and non-dispensing doctors.** *J Clin Pharm Ther* 2002, **27**:289–298.
18. Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Terheij Y, Coenen S, Cals JW, Goossens H, Butler CC: **Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care.** *Br J Gen Pract* 2012, **62**:429–437.
19. Grabutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF: **Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2012, **307**:685–692.
20. **Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) 2008 (NICE Clinical Guidelines, No. 69.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53632/>**
21. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R: **Recommendations for the assessment and management of cough in children.** *Thorax* 2008, **63**:iii1–iii15.
22. Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M: **Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **1**:CD003124.
23. Azzollini E, Bosi M, Mantegazza M, Picci E, Careddu P: **Sobrerol (Sobrepin®) administered dropwise to children with acute hypersecretory bronchopulmonary disease. A controlled trial v. bromhexine.** *Clin Trial J* 1990, **27**:241–249.

L'assistenza domiciliare respiratoria: modello operativo di alta intensità di cura

Giuseppe Vitobello¹, Emmanuele Tupputi^{2*}, Giuseppe Coratella³, Francesca Monterisi⁴, Natalina Colasuonno¹

Riassunto

Lo studio prende in considerazione un modello assistenziale domiciliare, per pazienti pediatrici che necessitano di un alto livello di assistenza. Il modello in questione, se applicato correttamente, può garantire notevoli miglioramenti nella qualità di vita dei piccoli pazienti e creare condizioni di un nuovo equilibrio familiare, basato su un migliore stile di vita dei genitori e di tutti coloro (amici e parenti) che gravitano intorno all'ammalato. Può infine portare ricadute positive di tipo economico intese come risparmio di spesa.

La novità principale di questo modello assistenziale è quella basata sull'intervento sinergico dell'equipe di Rianimazione dell'Ospedale di Andria e dell'equipe del Distretto Sanitario della ASL BT e vede nascere un grande rapporto di collaborazione che esce fuori dai rigidi schemi delle specifiche competenze, diventando un lavoro di squadra.

Lo studio condotto per diversi pazienti e per lunghi periodi ha dato risultati altamente positivi e significativi di miglioramenti clinico-funzionali dei pazienti, risparmio della spesa sanitaria e riduzione dei costi indiretti (perdita di giorni lavorativi da parte dei familiari per l'assistenza, ecc.)

Parole chiave

ADI-R, Analisi dei costi, Pediatria

Introduzione e razionale

L'ADI-R nel paziente pediatrico

Il modello organizzativo che viene applicato nei diversi livelli di assistenza domiciliare è quello dell'ADI-R (Assistenza Domiciliare Integrata - Respiratoria). Attraverso l'intervento di figure professionali sanitarie si realizza un intervento a domicilio del paziente, nell'ambito di un progetto assistenziale individualizzato, anche continuativo nel tempo. Direttamente gestita dalla ASL e dal Distretto di appartenenza, questa rete di organizzazione, composta da personale fortemente competente e motivato, fornisce un lavoro che mira al "miglioramento della qualità della vita del paziente" che va oltre i doveri della semplice assistenza sanitaria, arricchendo di "umanità" ogni semplice atto assistenziale.

Nell'ambito dell'ADI-R si garantisce assistenza da parte del medico di medicina generale, del medico specialista, dell'infermiere, del fisioterapista, dell'assistente sociale e di altre figure che di volta in volta possono essere chiamate per risolvere un problema.

In qualche circostanza, soprattutto nell'assistenza di pazienti appartenenti al terzo livello assistenziale, (cioè quelli ad alta intensità di cura), per motivi che spesso dipendono dall'opportunità di garantire un'elevata qualità di prestazione nell'ambito del processo di continuità assistenziale a domicilio, in sostituzione e/o integrazione degli operatori dell'ADI-R entra nel progetto l'equipe della rianimazione che aveva assistito il paziente fino al momento della dimissione a domicilio. In questa circostanza anche la responsabilità assistenziale del personale sanitario - parlando sicuramente di pazienti con grave insufficienza respiratoria e in ventilazione meccanica - viene ripartita fra le singole competenze di intervento, quindi il rianimatore e lo pneumologo non sono più semplici consulenti, ma diventano figure di primo piano, sul quale ricadono in pieno tutta le responsabilità del complesso apparato respiratorio.

*Corresponding author

Email addresses:

GV: giuseppe.vitobello@libero.it

ET: e.tupputi@hotmail.com

GC: dsb2@auslbat1.it

FM: francesca.monterisi@libero.it

NC: lia.colasuonno@tin.it

¹ UO Rianimazione, PO Andria, ASL BT, 76123 Andria (BT), Italia

² Pneumologia, Distretto Sanitario 2, Andria, ASL BT, 76123 Andria, (BT), Italia

³ Distretto Sanitario 2, Andria, ASL BT, 76123 Andria, (BT), Italia

⁴ ADI, Distretto Sanitario 2, Andria, ASL BT, 76123 Andria (BT), Italia

Queste sono situazioni che esulano dai canoni tradizionali e che in genere non sono contemplate in nessun protocollo regionale o nazionale. Sono spesso scelte dettate da motivi di opportunità in cui si è creato già un legame assistenziale tra l'equipe che tiene in cura il paziente e la famiglia, per cui l'assistenza a casa di questi pazienti diventa una necessità per la buona riuscita dell'operazione.

Fare una descrizione completa di un paziente pediatrico che ha bisogno continuo di cure non è un'impresa semplice. Per i piccoli pazienti, nei primi mesi o anni di vita, la comunicazione avviene attraverso suoni, gesti, segnali che possono essere l'espressione di un disagio; manca quindi un rapporto di interazione basato sul linguaggio tradizionale e che permetta l'intesa istantaneamente.

Spesso la comunicazione e quindi la manifestazione di una condizione di malessere, per quei bambini affetti da gravi malattie polmonari, in ventilazione meccanica, avviene attraverso un'interpretazione indiretta dei parametri vitali, come ad esempio: una bradicardia o tachicardia improvvisa, la rapida desaturazione, la tendenza ad agitarsi o ancora, la nausea, il vomito, l'astenia o la dispnea.

Distinguiamo in genere tre livelli di sofferenza: "Sofferenza fisica" (che si percepisce ispettivamente); "Sofferenza psichica" (ansia, paura, depressione); "Sofferenza sociale" (mancanza di un ruolo attivo nella propria famiglia, percepito soprattutto dai bambini più grandi).

Un ruolo fondamentale viene svolto dai genitori, soprattutto dalla mamma, che passando molto tempo col proprio piccolo impara prima di altri a comunicare con lui e quindi a fare da tramite con i sanitari.

Nei bambini più grandi, dove la consapevolezza dello stato di malattia incomincia ad essere chiara e forte, si alternano fasi di crisi psichica ed esistenziale che producono una successione di stati d'animo particolari e lo sviluppo di meccanismi di difesa: il rifiuto della malattia, la rabbia, i compromessi, la depressione, la rassegnazione, l'abbandono e il rifiuto delle cure.

Conoscere lo stato d'animo di questi pazienti, per chi sta loro intorno, è la condizione più importante per poter garantire loro una qualità di vita migliore.

Figure professionali in ADI-R pediatrica

Non è possibile stabilire a priori e in maniera standardizzata le figure professionali di un progetto di assistenza domiciliare respiratoria pediatrica. È possibile ipotizzare che quanto più grave e polimorfa sarà la patologia da trattare, tanto più numerose saranno le figure professionali che entreranno nel progetto.

La responsabilità del coordinamento deve essere affidata al direttore del distretto cui spetta la presa in carico

del paziente, mentre i sanitari responsabili della gestione dell'assistenza domiciliare e che materialmente sono presenti nell'affrontare ogni tipo di problema relativo alla malattia sono il pediatra di libera scelta, il rianimatore e lo pneumologo, che con gli infermieri gestiscono: a) la comunicazione dei vari problemi con la famiglia; b) le problematiche fisiche e psichiche del paziente; c) l'integrazione e la collaborazione con le altre figure professionali che di volta in volta possono essere coinvolte.

La casa come luogo di cura

La novità di questo sistema di cura è dovuta al fatto che le terapie adeguate per i pazienti in età pediatrica quasi sempre non hanno come obiettivo la guarigione (trattasi di patologie spesso di tipo genetico, con malformazioni che interessano anche più organi). Perciò l'assistenza non dovrebbe essere erogata in ospedale - luogo oltre che costoso non più idoneo una volta raggiunta la stabilità clinica - ma a casa, dove l'aspetto psico-fisico migliora e viene monitorato meglio.

Il modello di assistenza domiciliare risulta quindi il più idoneo ed è da preferirsi per diversi motivi:

- a) è gradito al malato ed ai genitori, per la conservazione delle abitudini e per la possibilità di ricevere il calore offerto dal resto della famiglia. L'ospedale, al contrario, crea un ostacolo alla collocazione o ricollocazione del piccolo nella società; impedisce lo sviluppo dei rapporti con i coetanei e rende sterile e povera la sua breve esistenza;
- a) in condizioni di stabilità clinica le cure a domicilio vengono meglio accettate, anche perché comprendono l'interazione dei genitori con l'equipe sanitaria nella gestione della malattia.

Per poter avviare il processo di deospedalizzazione, devono essere presenti dei requisiti imprescindibili: 1. Il desiderio da parte del piccolo di continuare le cure a casa; 2. La volontà maturata dai familiari; 3. Avere un'abitazione che permetta l'allocazione di tutti i presidi sanitari necessari perché le cure vengano fornite senza discontinuità, ma soprattutto senza far rimpiangere le certezze e la sicurezza dell'ospedale.

Il passaggio dalle cure ospedaliere a quelle domiciliari non comporta solo un semplice cambiamento di luogo di cure, ma prevede che sia modificato completamente il carico della responsabilità (presa in carico del malato, che passa dall'ospedale al territorio). Più o meno lunghi possono essere i tempi che questa fase richiede, durante i quali le varie figure sanitarie (dell'ospedale e del territorio) maturano di concerto con la famiglia la gestione completa e complessiva del paziente.

L'elemento cardine più importante in tutto questo pro-

cesso è quello di non far sentire mai soli i genitori una volta avvenuto il trasferimento a casa. Bisogna dare loro la certezza che alla minima difficoltà la famiglia non sarà abbandonata, bisogna cioè creare un "clima di protezione" di cui i genitori devono essere certi. Questo lavoro di confronto dialettico (sanitari-familiari) in genere inizia già durante l'ultima fase di degenza in ospedale quando si incomincia ad introdurre il concetto della probabilità della continuità assistenziale a domicilio. È necessario fare attenzione a non rompere quel filo di fiducia che lega il medico con il paziente e la famiglia e pertanto bisogna assicurare le stesse garanzie sanitarie offerte dalla struttura ospedaliera utilizzando mezzi, strumenti persone e quant'altro possa servire.

Questa formula di cura in realtà comporta un approccio culturale diverso rispetto al malato e alla malattia, e va a creare rapporti del tutto nuovi rispetto ai familiari che diventano parte integrante di questi progetti. In questo contesto, dal punto di vista clinico si cerca di garantire: "gestione e controllo dei sintomi fisici; gestione e controllo delle difficoltà psicologiche; sostegno psicologico ai familiari; presenza dei sanitari in caso di bisogno, anche utilizzando la pronta disponibilità; fornitura dei presidi sanitari in tempi abbastanza brevi; corsie preferenziali in caso di ricovero per complicazioni; flussi di informazioni nell'ambito dell'equipe relative al paziente; incontri periodici per fare il punto della situazione".

Dal punto di vista economico e sociale questi progetti tendono a garantire: "riduzione della frequenza di episodi infettivi legati alla terapia intensiva; riduzione del numero di giornate di ricoveri impropri; riduzione dei costi della spesa sanitaria; migliore rapporto costi efficienza in termini di produzione di salute".

Metodi

Modello assistenziale dell'ASL BT

La ASL BT (e prima ancora che questa nascesse, l'ex AUSL BA/1), è stata fra le prime nella regione ad applicare per i pazienti pediatrici, con la creazione di progetti personalizzati, la formula della continuità assistenziale a domicilio. Si pensi che il 75% del tempo di ricovero in ospedale (specie in UTI e/o UTIR) si perde nell'attesa della dimissione. Non è possibile applicare questo modello organizzativo in tutti i progetti "ospedale a casa". Questi progetti sperimentali, cioè una nuova forma di assistenza che riguarda pazienti in età pediatrica con rilevanti e particolari problematiche, sono almeno inizialmente visti dai genitori con serie perplessità, se non dichiarata ostilità. Il passaggio dell'assistenza a casa, di fatto, crea un'importante distribuzione di vantaggi di cui i principali fruitori alla fine sono prevalentemente la

famiglia e l'ammalato, sia sotto l'aspetto umano che della salute (si pensi alla riduzione del numero di infezioni quando l'ammalato vive fuori dall'ospedale); oltre all'amministrazione della ASL, che ha proposto e promosso il progetto, che raccoglie invece i vantaggi di tipo economico.

Dopo una prima esperienza positiva durata diversi anni e iniziata nel 1997 con l'assistenza a casa di una bambina affetta da una rara forma di malattia genetica, con una grave compromissione delle funzioni respiratorie e in ventilazione meccanica, la ASL BT ha voluto ripetere l'esperienza ormai collaudata con l'assistenza contemporanea di 8 bambini.

A partire dal mese di ottobre del 2006 sono stati avviati progetti di continuità assistenziale a domicilio per 8 bambini di pochi anni di vita, affetti da gravi malformazioni fisiche su base genetica, con importante compromissione delle funzioni respiratorie, tanto che in tutti è stata necessaria la ventilazione meccanica.

Tutti i piccoli sono portatori di catetere vescicale e di PEG attraverso cui essi vengono alimentati artificialmente. Tutti sono stati dimessi dall'UTI dove si trovavano ricoverati da circa due mesi per grave insufficienza respiratoria.

Nel corso della degenza in UTI, la famiglia è stata informata in maniera esaustiva circa l'inquadramento clinico e le eventuali prospettive future. Si è venuto a creare un rapporto fiduciario abbastanza saldo, per cui si è prospettata la possibilità dell'attuazione di un progetto di deospedalizzazione, che le famiglie hanno accettato dopo una breve pausa di riflessione.

Una volta acquisito il consenso, e nell'ambito di una condivisione di metodo, è iniziata la fase dell'affiancamento dei genitori con gli infermieri dell'UTI, per una durata di circa 3 ore die, al fine di acquisire le manovre indispensabili per la gestione dell'ammalato a casa (funzioni di "care giver"). L'addestramento è avvenuto facendo utilizzare il materiale e gli strumenti che sarebbero stati impiegati a domicilio.

Questo periodo è stato distinto in tante piccole tappe, il cui superamento è stato vissuto con grande soddisfazione, rafforzando le motivazioni dei genitori. Solo dopo questa fase, che noi riteniamo fondamentale per evitare i rischi di ospedalizzazioni ripetute, si è proceduto al trasferimento e all'attuazione del progetto.

Nella Tabella 1 viene riassunto il programma per avviare la ventiloterapia a casa.

Per ciò che riguarda il piano assistenziale personalizzato (Tabella 2), è stato concordato per ciascun paziente un numero totale di tre ore di assistenza giornaliera infermieristica e un totale di otto accessi di un'ora per il medico rianimatore e pneumologo, i quali hanno anche il compito di programmare gli interventi periodici relativi alla sostituzione della cannula endotracheale e della PEG, oltre che coordinare gli

Tabella 1 Programma di ventiloterapia domiciliare

1	Valutazione del paziente ed acquisizione del consenso informato
2	Scelta della modalità di ventilazione
3	Prescrizione di n 2 apparecchi per ventilazione
4	Identificazione del servizio di assistenza tecnica
5	Prescrizione del materiale di consumo
6	Attuazione del programma per il care-giver
7	Condizione di stabilità clinica che duri da almeno 7-10 giorni
8	Sopralluogo e verifica dell'idoneità del domicilio
9	Accordi con il pediatra di libera scelta per programmare gli accessi
10	Scheda di dimissione protetta fornita ai genitori
11	Piano assistenziale individuale (PAI)
12	Programmazione di eventuali follow up

infermieri per ciò che concerne il nursing delle protesi. Sono stati previsti inoltre degli accessi straordinari per entrambe queste figure sanitarie su richiesta della famiglia o per subentrare necessità legate alle pazienti.

Tutti i partecipanti al progetto garantiscono una forma di pronta disponibilità generica, a rotazione che diventa remunerabile solo in caso di chiamata a domicilio.

Il pediatra di libera scelta viene impegnato in maniera più elastica con due, tre accessi di un'ora ciascuno o anche su richiesta della famiglia.

Il fisiatra ed i fisioterapisti concordano di volta in volta dei piani di intervento, utilizzando anche i genitori che vengono addestrati sulla gestione di eventuali posizioni da fare assumere o trattamenti da eseguire per evitare piaghe o altro.

Per contenere al minimo l'entità dello stress psicosociale della famiglia vengono favoriti tutti gli interventi necessari di supporto psicologico con l'intervento, a richiesta, dell'assistente sociale e dello psicologo.

Ogni operatore sanitario che visita i pazienti è obbligato ad aggiornare la cartella domiciliare verbalizzando in maniera circostanziata e dettagliata il suo intervento; ciascuno può prenderne visione e avere un quadro d'insieme. La cartella diventa così oltre che documento medico-legale, memoria clinica del paziente.

Risultati

Dalla fine del 2008 a oggi i pazienti sono stati gestiti senza particolari difficoltà nella propria abitazione. In questi anni abbiamo riscontrato ricoveri con le seguenti cadenze:

I quattro pazienti con quadro generale più compromesso e in coma vigile hanno effettuato 3 ricoveri brevi di 8 giorni ciascuno, per compromissione del quadro cardiaco e respiratorio.

Per questi pazienti dopo la domiciliazione si sono resi necessari 130 giorni di ricovero in UTI a fronte di circa tre anni passati a casa.

Per gli altri 4 pazienti invece la gestione a casa è stata

Tabella 2 Piano assistenziale personalizzato

1.	n 3h/die di assistenza infermieristica
2.	n 1h settimanale per accessi di medici specialisti
3.	n 2 accessi mensili del pediatra di libera scelta (PLS)
4.	Accessi straordinari delle figure specialistiche (rianimatore e pneumologo)
5.	n 3 accessi settimanali di 1h per fisioterapista

più semplice: i pazienti hanno avuto necessità di 1 ricovero ciascuno in tre anni, esattamente per episodi di polmonite associata a disadattamento dal ventilatore.

Per questi pazienti durante la domiciliazione si sono resi necessari 40 giorni di ricovero in UTI a fronte dei tre anni passati a casa.

Se consideriamo il periodo prima del trasferimento a casa, nei soli due mesi di ricovero in Rianimazione, tutti i pazienti avevano avuto ciascuno un episodio di flogosi importante. Questo dato, se da un lato ci conferma che il periodo di ricovero in UTI aumenta i rischi di contrarre le infezioni, dall'altro rafforza l'idea che il modello di assistenza domiciliare consente un guadagno in salute e un miglioramento nella qualità di vita. Se consideriamo anche l'aspetto economico, tenendo conto di un recente rapporto presentato dall'Università Bocconi secondo il quale il costo di una infezione ospedaliera è di circa 9.000 euro, che la ventilazione meccanica da sola aumenta il rischio di polmonite da 6 a 21 volte e che ogni polmonite allunga la degenza ospedaliera da 5 a 7 giorni, appare evidente il vantaggio finanziario.

Analisi dei costi

Costo del paziente in rianimazione

Secondo il rapporto TODO pubblicato dal gi.vi.ti. nel

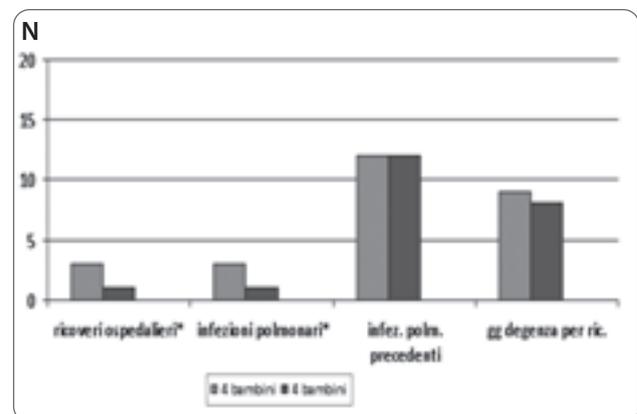


Figura 1 Ricoveri ospedalieri, episodi infettivi e gg di degenza prima e dopo la dimissione dall'ospedale

*dopo la dimissione e intrapresa dell'ADI-R.

2005, la spesa sanitaria ospedaliera in Italia rappresenta il 50% della spesa sanitaria totale e la terapia intensiva è certamente il reparto che richiede il più elevato utilizzo delle risorse economiche, sia per l'elevato livello di tecnologie impiegate, sia per i farmaci somministrati (in genere i più costosi), sia per i prodotti nutrizionali e infusionali, ma soprattutto per l'impiego di personale sanitario che un paziente critico richiede. Secondo un'analisi dei costi per paziente, per ogni centro di Rianimazione all'aumentare del numero dei ricoverati il costo medio diminuisce. In questo dato si tiene sicuramente conto dei costi fissi e di quelli variabili e che mantenendo costante il rapporto di 2 infermieri per ogni posto letto di terapia intensiva, paradossalmente le Rianimazioni più grandi spendono meno di quelle più piccole.

I centri di Rianimazione offrono prestazioni e servizi ad una piccola percentuale di pazienti (circa il 2%), tuttavia questi rappresentano i più costosi, tanto da coprire il 15-20% dei costi di una struttura ospedaliera (Figura 2). Ma addirittura se andiamo nel dettaglio, il 50% dei costi dei pazienti di terapia intensiva si concentra sul 17% dei pazienti complessivamente ammessi. Inoltre le spese maggiori del ricovero in Rianimazione si consumano nei primi 3-4 giorni.

Tenendo conto di tutte queste componenti secondo il rapporto testé citato il costo medio della degenza giornaliera in terapia intensiva è di "1.033 euro con D. S. di 230,9 euro/die".

Costo del paziente in assistenza domiciliare

Pur consapevoli che il confronto dei costi per un paziente gestito a casa non sia proponibile, abbiamo effettuato un'analisi, delle spese della ASL per l'assistenza di un paziente critico a domicilio.

Anche in questo caso l'analisi prevede costi fissi e costi variabili; questi ultimi dipendono dalle spese del personale o da spese individuali specifiche per quel paziente. Per-

tanto è ovvio che i calcoli stimati possono variare da paziente a paziente, anche perché il PAI può presentare differenze anche notevoli.

Sono stati presi in considerazione:

- "i costi fissi iniziali" che prevedono: sanificazione ambientale domiciliare; installazione del gruppo elettrogeno a domicilio; attivazione trasporto ROT (rifiuti speciali) dal domicilio tramite ditta preposta; trasporto ambulanza.
- "i costi assistenziali" che prevedono: accessi del pediatra di libera scelta; accessi del personale infermieristico; assistenza del rianimatore; assistenza specialistica domiciliare (consulenti); assistenza specialistica pneumologica; assistenza specialistica del fisiatra; accessi del fisioterapista.
- "i costi legati ai prelievi di sangue" per esami ematochimici ed EGA compresi esami colturali che questi pazienti devono eseguire periodicamente.
- "il costo legato alla fornitura di protesi" che include: due ventilatori presso volumetrici; aspiratore; materiale di consumo relativi a queste forniture; carrello con braccetto; braccio reggitubo; pulsossimetro digitale con software; pallone ambu; talloniera; tampone pulizia cavo orale; letto elettrico; sponde; base elettrica; amaca con contenzione del capo; seggiolone; materasso antidecubito; materasso mod. Nimbus sanificato e rigenerato; asta per pompa di alimentazione.
- "i costi associati al materiale di consumo quotidiano" come siringhe, sondini da aspirazione, garze, guanti ecc... Sono compresi sotto questa voce anche il materiale per nutrizione.

Una volta analizzati, i costi sono stati rapportati alla spesa ed è risultato che il costo medio per ciascun delle paziente oggetto del nostro studio è stato di circa "8.000 euro /anno" (Figura 3).

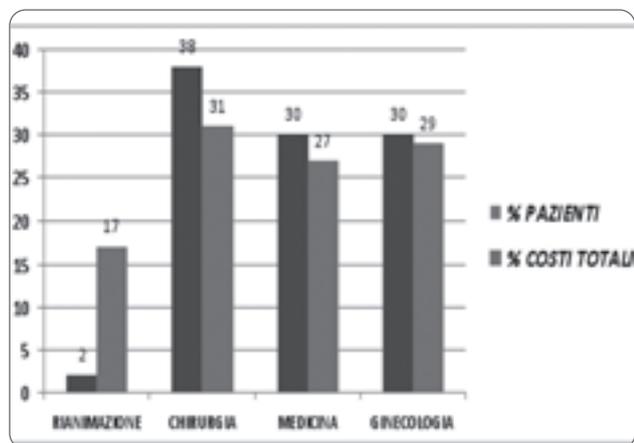


Figura 2 Costi della degenza nei vari reparti ospedalieri

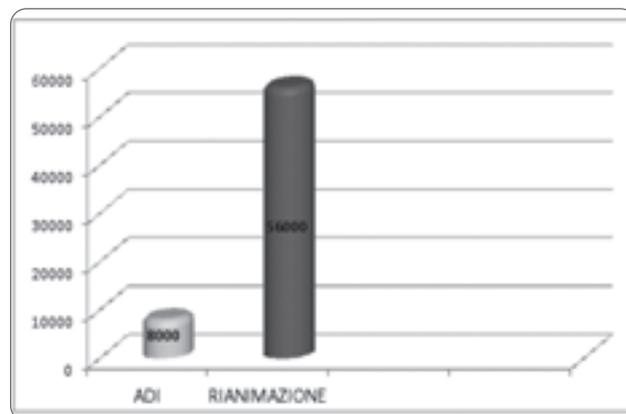


Figura 3 Costi annui per l'assistenza in reparto di Rianimazione e in regime domiciliare di ADI-R

Conclusioni

Anche se non è possibile fare un confronto esatto tra i costi della degenza ospedaliera e dell'assistenza domiciliare, perché vi sono altri fattori che non sono quantizzabili, come l'indice di occupazione del posto letto, possiamo comunque dire che, anche se il nostro obiettivo era quello di verificare se questa forma di assistenza domiciliare fosse possibile anche per pazienti difficili come quelli pediatrici, le conclusioni sono che l'assistenza domiciliare permette un risparmio di costi a parità di risultati clinici. È importante, inoltre, avere dimostrato che la sfida da noi intrapresa si può vincere e che esistono indicazioni utili per definire un percorso concordato e condiviso per abbattere in maniera considerevole i costi della sanità in Italia.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Ricevuto: 22 novembre 2011

Accettato: 17 marzo 2012

Pubblicato: ottobre 2012

Bibliografia di riferimento

1. Studio Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale) Università Bocconi; 2005.
2. GiViTi (Gruppo italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva). *Progetto ToDo. Rapporto generale*. 2005.
3. BUR (Bollettino Ufficiale Regione) Campania N° 42 del 30/07/2007.
4. Gonzalez J, Macey J, Cracco C, Similowski T, Derenne JP: **Initiation and management of home care mechanical ventilation**. *Rev Mal Respir* 2004, **21**:783-790.
5. Sznajder M, Leleu G, Buonamico G, Auvert B, Aegerter P, Merlière Y, Dutheil M, Guidet B, Le Gall JR: **Estimation of direct cost and resource allocation**

- in intensive care: correlation with Omega system. *Intensive Care Med* 1998, **24**:582-589.
6. Jacobs P, Noseworthy TW: **National estimates of intensive care utilizations and costs: Canada and the United States**: *Crit Care Med* 1990, **18**:1282-1286.
7. Mennitz PG, Lenz K: **Patient data management systems in intensive care - the situation in Europe**. *Intensive Care Med* 1995, **21**:703-715.
8. **La ventilazione meccanica domiciliare nel paziente con insufficienza respiratoria cronica: aspetti organizzativi, medico legali e bioetici**. *Rass Pat App Resp* 2003, **18**:26-33.
9. Nugent AM, Snith IE, Shneerson JM: **Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy**. *Chest* 2002, **121**:459-464
10. Vitobello G, Tupputi E, Lacerenza S, Coratella G: **L'assistenza domiciliare respiratoria ad alta intensità di cure: modello applicativo del 3° livello di assistenza in età pediatrica**. *Multidiscip Resp Med* 2011, **6**:121-122..
11. Domiciliary Care: National Minimum Standards. Regulations. *Care Standards Act 2000*. Department of Health Publications. London, 2003.
12. The Domiciliary Care Agencies Regulations 2002. *Social Care, England*.
13. The Domiciliary Care Agencies Regulations (Northern Ireland) 2007. *Health and Personal Social Services*.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Prevention of healthcare-associated infections in primary and community care*. 2003. Section 4 - Enteral Feeding 169-217.
15. Williams TA, Leslie GD: **A review of the nursing care of enteral feeding tubes in critically ill adults: part I**. *Intensive Crit Care Nurs* 2004, **20**: 330-343.
16. Anderton A, Nwoguh CE: **Re-use of enteral feeding tubes - a potential hazard to the patient? A study of the efficiency of a representative range of cleaning and disinfection procedures**. *J Hosp Infect* 1991, **18**:131-138.
17. Smarszcz RM, Proicou GC, Dugle JE: **Microbial contamination of low-profile ball on gastrostomy extension tubes and three cleaning methods**. *Nutr Clin Pract* 2000, **15**:138-142.
18. Grunow JE, Christenson JC, Moutos D: **Contamination of enteral nutrition systems during prolonged intermittent use**. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, **13**:23-5.
19. Bach JR, Gonçalves MR, Páez S, Winck JC, Leitão S, Abreu P: **Expiratory flow maneuvers in patients with neuromuscular diseases**. *Am J Phys Med Rehabil* 2006, **85**:105-111.
20. Donner CF, Ambrosino N, Pesce L, Rossi A: **Raccomandazioni per la ventilazione meccanica domiciliare**. *Rass Pat App Resp* 1992, **7**:363-381
21. Proietti R. *Life-sustaining treatments and vegetative state: Scientific advances and ethical dilemmas*. 17-20 March 2004; Rome, Italy.
22. Machada R: **Low-invasive haemodynamics monitoring**. *Minerva Anestesiologica* 2000, **66**:517-522.

A proposito di asma e rinite

Indagini diagnostiche nel sospetto di asma e rinite allergica

Angelo G. Casalini, Maria Majori

UO Pneumologia-Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italia
email addresses: AGC: angelocasalini@inwind.it; MM: mmajori@ao.pr.it

Caso clinico

Uomo di 54 anni, non fumatore, è giunto alla nostra attenzione lamentando una sintomatologia suggestiva per asma e rinite allergiche: dispnea da sforzo e tosse secca associate a senso di ostruzione nasale persistente, iposmia e rinorrea, più marcati durante il periodo primaverile, ma presenti anche nei rimanenti mesi dell'anno.

Il paziente non si era mai sottoposto ad accertamenti diagnostici in merito, e in particolare a:

- visita allergologica,
- visita pneumologica,
- prick test cutanei nei confronti dei più frequenti aeroallergeni,
- indagini sierologiche: dosaggio delle IgE totali (PRIST) e specifiche (RAST),
- radiografia del torace,
- prove di funzionalità respiratoria.

L'anamnesi è uno dei punti fondamentali per la diagnosi di allergia allo scopo di individuare un possibile agente scatenante. A questo proposito è importante considerare: la storia dei sintomi (insorgenza e durata in relazione a possibili fattori scatenanti), l'anamnesi familiare del paziente in relazione allo stato atopico, le condizioni di vita del paziente (abitative, lavorative, hobbistiche).

Il nostro paziente riferiva sintomi perenni, più marcati durante il periodo primaverile. Presentava anamnesi familiare positiva per atopia (genitore), anamnesi lavorativa muta per esposizione a *noxae* patogene note, e non aveva animali in casa o attività hobbistica che gli scatenassero la sintomatologia suddetta. Riferiva intervento per polipsectomia nasale nel 2001, con documentazione di recidiva, associata a secrezioni mucopurulente nel 2006.

L'asma e la rinite allergica sono patologie spesso associate, tanto da essere considerate manifestazioni di una stessa entità nosologica (one airway hypothesis) [1,2]. Rinite è presente nell'75-90% dei pazienti affetti da asma allergico, e viceversa, l'asma si manifesta nel 25-50% di soggetti affetti da rinite [3,4].

Nel paziente con polipi nasali e asmatico è, inoltre, frequente l'associazione con l'ipersensibilità all'aspirina e ad altri FANS (ASA triad o "Samter's triad"). Tale ipersensibilità si manifesta in forma di orticaria ed edema cutaneo, associati a sintomatologia respiratoria che può essere anche molto marcata (crisi asmatiche gravissime). Il nostro paziente negava allergia all'aspirina.

Anamnesi farmacologica: pregresso trattamento con farmaci antileucotrienici senza beneficio sulla sintomatologia rino-bronchiale.

In letteratura sono riportati casi di associazione fra trattamento con antileucotrienici per asma e insorgenza di Sindrome di Churg-Strauss (CSS), ovvero di recidiva di CSS dopo trattamento con antileucotrienici per asma [5,6]. La CSS è una vasculite sistemica caratteristicamente associata con una sindrome allergica, manifestazioni rino-bronchiali (asma, rinite, sinusite), eosinofilia ematica e tissutale e lesioni granulomatose e necrotizzanti extravascolari (cute, intestino, cuore, sistema nervoso). La valutazione specifica del nostro paziente al riguardo è risultata negativa.

Il paziente si presentava apiretico in assenza di segni clinici di flogosi. Riferiva ostruzione nasale con emissione di secrezione acquosa. Il reperto obiettivo polmonare era caratterizzato da sibili espiratori diffusi. La saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente a riposo era nella norma (98%).



Figura 2 Tac: bronchiectasie a livello dei lobi superiore, medio e inferiore destro con ristagno di secreti.

Figura 1 Rx torace P.A. presenza di sfumate opacità parenchimali bilaterali.

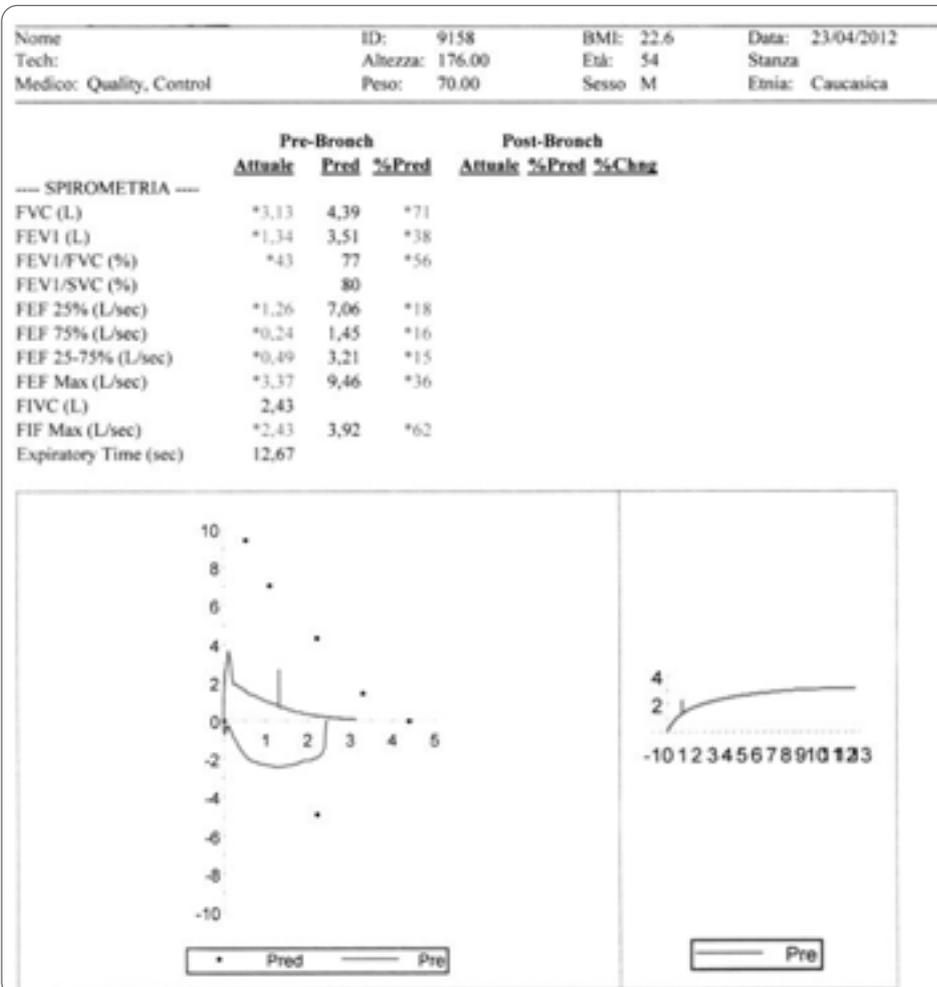


Figura 3 Curva flusso/volume prima del broncodilatatore: deficit ostruttivo di grado elevato.

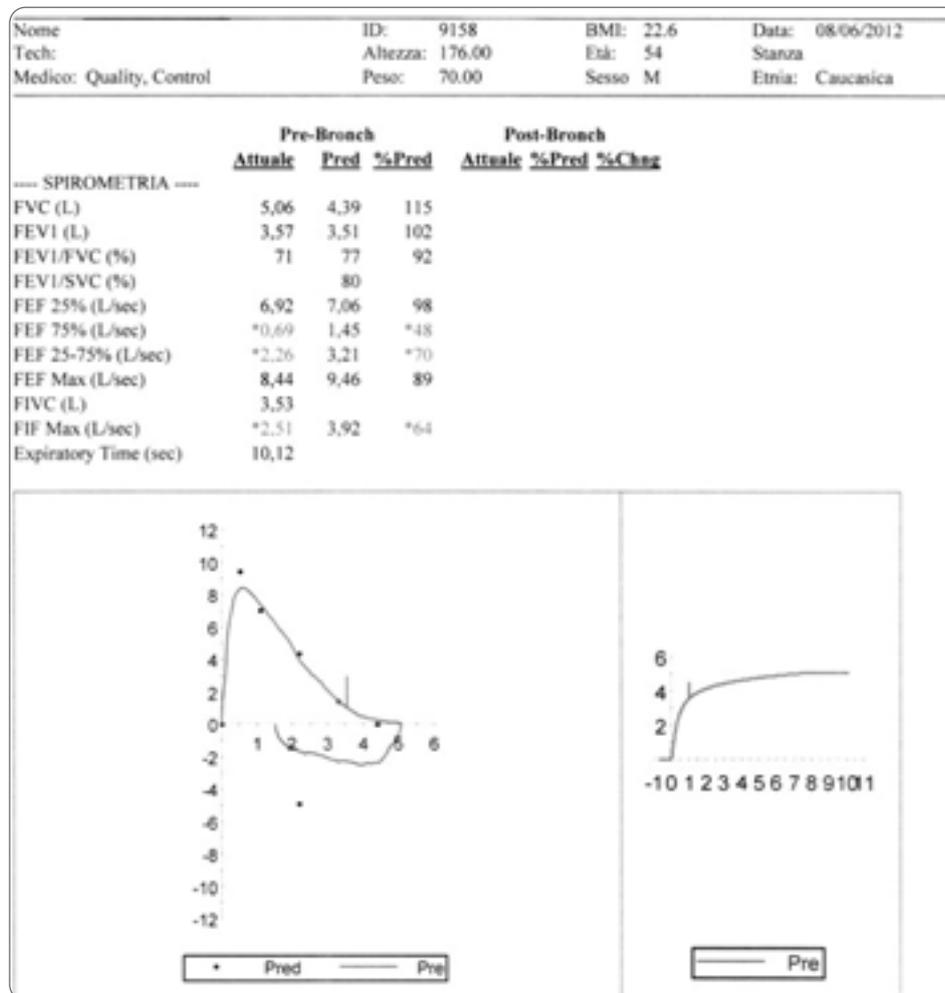


Figura 4 Curva flusso/volume dopo broncodilatatore: regressione del deficit ostruttivo.

Abbiamo sottoposto il paziente ai seguenti accertamenti:

- prick tests cutanei nei confronti dei più frequenti aeroallergeni: risultati positivi per allergia al polline delle graminacee e agli acari della polvere,
- esami di laboratorio con documentazione di eosinofilia ematica ($0,84 \times 10^3/\text{mL}$), aumento delle IgE totali (300 U.I./ml) e aumento della VES (65 mm/h),
- radiografia del torace, che ha evidenziato la presenza di sfumate opacità parenchimali bilaterali (Figura 1), per cui abbiamo ritenuto utile sottoporre il paziente a TAC ad alta risoluzione del torace,
- TAC ad alta risoluzione del torace (Figura 2): evidenza di bronchiectasie a livello dei lobi superiore, medio e inferiore destro con ristagno di secreti, in assenza di segni suggestivi di aspergilloso broncopolmonare allergica;
- dosaggio anticorpi per Aspergillo nel siero: negativo;
- prove di funzionalità respiratoria: “quadro disfunzionale ostruttivo di grado severo” (Figura 3).

Una visita ORL ha confermato la recidiva di poliposi

nasale con evidenza di infezione in atto.

Il paziente è stato quindi sottoposto a terapia antibiotica con claritromicina + steroide sistemico (metilprednisolone) a scalare + terapia broncodilatatrice per via inalatoria (formoterolo e budesonide) + terapia antistaminica (ebastina) con beneficio sulla sintomatologia rinitica e sulla sintomatologia asmatica, confermati da una normalizzazione del reperto funzionale (Figura 4).

Terapia in atto: formoterolo e budesonide per via inalatoria + cicli di terapia con steroide nasale (mometasone) + terapia antistaminica (ebastina) per *os*.

Conclusioni

Questo caso rappresenta un successo terapeutico che non può prescindere da una valutazione completa di base del paziente, al fine di escludere possibili diagnosi differenziali (sindrome di Churg Strauss, aspergilloso broncopolmonare allergica) che possono condizionare in maniera significativa la prognosi del paziente.

Conflitto di interessi

Gli Autori non hanno relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia

1. Slavin RG: **The upper and lower airways: the epidemiological and pathophysiological connection.** *Allergy Asthma Proc* 2008, **29**:553-556.
2. Greenberger PA: **Allergic rhinitis and asthma connection: treatment implications.** *Allergy Asthma Proc* 2008, **29**:557-564.
3. Sibbald B, Rink E: **Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history.** *Thorax* 1991, **46**:895-901.
4. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F: **Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey.** *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**:301-304.
5. Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M: **Montelukast and Churg-Strauss syndrome.** *Thorax* 2002, **57**:183-185.
6. Abril A, Calamia KT, Cohen MD: **The Churg Strauss Syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update.** *Semin Arthritis Rheum* 2003, **33**:106-114.

Dalla rinite allergica all'asma bronchiale

Maria Cristina De Leonardis

Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia
email address: cristina_deleonardis@excite.it

Introduzione

La rinite allergica è un importante fattore di rischio per comparsa di asma bronchiale e spesso la precede. Il 30% dei pazienti con rinite-persistente presenta associazione con asma o la svilupperà nel corso degli anni. Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree, presentano alterazioni morfologiche molto simili ed inoltre condividono alcuni importanti fattori di rischio: allergeni domestici e degli ambienti esterni. Qui di seguito si descrive il caso di una donna affetta sin dall'età adolescenziale da rinite allergica (gli accertamenti allergologici hanno dimostrato positività per graminacee, acari e composite), che negli anni successivi ha sviluppato asma bronchiale. Nel periodo dell'impollinazione la terapia con ebastina ha controllato efficacemente la ripresa dei sintomi nasali, mentre per quanto riguarda l'asma bronchiale è stato necessario un incremento della terapia inalatoria di fondo per insufficiente controllo dei sintomi.

Caso clinico**Anamnesi familiare**

Familiarità per malattie cardio-vascolari. Un fratello affetto da dermatite allergica, una sorella con oculo-rinite allergica. Donna di 57 anni, sposata, con un figlio sano.

Anamnesi fisiologica

Nata a termine da parto eutocico, allattamento materno. Ha fumato fino a 8 anni fa (5 sigarette al dì) per circa 20

anni. Assume bevande alcoliche ai pasti. Pratica attività sportiva (palestra e bicicletta).

Anamnesi patologica remota

Rino-congiuntivite allergica sin dall'adolescenza. Gli accertamenti allergologici hanno dimostrato positività ad acari della polvere +++++, graminacee e composite +++. Ha assunto mometasone spray nasale cicli, per lo più nel periodo invernale ed ebastina al bisogno. Dall'età di 21 anni ha iniziato ad accusare crisi dispnoiche. Nel 2002 diagnosi di asma bronchiale di grado moderato sulla scorta di una spirometria globale evidenziante moderato difetto ventilatorio ostruttivo, reversibile con inalazione di salbutamolo (incremento del 25% del FEV₁ a seguito della somministrazione del farmaco broncodilatatore a rapida azione).

Ha iniziato terapia inalatoria di combinazione con salmeterolo/fluticasone 50/250 mattina e sera, sospesa per la comparsa di disfonia e sostituita con l'associazione formoterolo/budesonide 4,5, due inalazioni due volte al dì con miglioramento dei sintomi. Uso sporadico del salbutamolo al bisogno.

All'età di 45 anni si è sottoposta ad intervento di ablazione per flutter atriale.

Un anno fa riscontro di lieve rialzo dei valori della pressione arteriosa, per cui le è stata prescritta terapia con Nebivololo cloridrato.

Anamnesi patologica prossima

La paziente si presenta in ambulatorio perché riferisce nel periodo primaverile peggioramento della rinite e della

Tabella 1 Test per il Controllo dell'Asma (ACT)

Domanda 1	Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso l'asma ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa?					<input type="checkbox"/>
	1 Sempre	2 Molto spesso	3 A volte	4 Raramente	5 Mai	
Domanda 2	Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai avuto il fiato corto?					<input type="checkbox"/>
	1 Più di una volta al giorno	2 Una volta al giorno la settimana	3 Da 3 a 6 volte la settimana	4 Una o due volte la settimana	5 Mai	
Domanda 3	Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso i sintomi dell'asma (fischio, tosse, fiato corto, costrizione o dolore al petto) ti hanno svegliato/a di notte o più presto del solito al mattino?					<input type="checkbox"/>
	1 4 o più notti la settimana	2 Da 2 a 3 notti la settimana	3 Una volta la settimana	4 Una o due volte la settimana	5 Mai	
Domanda 4	Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Saltutamolo)?					<input type="checkbox"/>
	1 3 o più volte al giorno	2 1 o 2 volte al giorno	3 2 o 3 volte la settimana	4 Una la settimana o meno	5 Mai	
Domanda 5	Nelle ultime 4 settimane, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?					<input type="checkbox"/>
	1 Per niente sotto controllo	2 Scarsamente sotto controllo	3 Abbastanza sotto controllo	4 Ben sotto controllo	5 Completamente sotto controllo	
Somma i tuoi punti per ottenere il totale					Totale	<input type="checkbox"/>

25 Complimenti

Nelle ultime 4 settimane la tua asma è stata **COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO**. Non hai sintomi né limitazioni dovute all'asma. Consulta il tuo medico se si verificano dei cambiamenti.

Da 20 a 24 Sei dentro il bersaglio

Nelle ultime 4 settimane probabilmente la tua asma è stata **BEN SOTTO CONTROLLO** ma non **COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO**. Il tuo medico potrebbe aiutarti a tenerla **COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO**.

Meno di 20 Sei fuori dal bersaglio

Nelle ultime 4 settimane probabilmente la tua asma **NON** è stata **SOTTO CONTROLLO**. Il tuo medico può consigliarti un programma terapeutico per aiutarti a migliorare il controllo.

dispnea, per lo più a seguito di sforzo, tanto che deve rinunciare alle camminate in montagna. L'ACT (Test per il Controllo dell'Asma) fornisce un punteggio di 20, cioè un controllo buono ma non ottimale dei sintomi (Tabella 1). L'occlusione nasale, il prurito e le starnutazioni sono tenuti efficacemente sotto controllo dalla terapia con Ebastina, che la paziente ha ricominciato ad assumere quotidianamente durante tale periodo e che è ben tollerata.

La spirometria semplice, eseguita contestualmente alla visita pneumologica, mostra lieve difetto ventilatorio di tipo ostruttivo, reversibile con inalazione di 400 Mcgr di salbutamolo.

Viene confermata la terapia per i disturbi nasali, mentre è aumentata quella inalatoria. In un successivo controllo clinico dopo circa due-tre mesi, la paziente riferisce netto miglioramento della tolleranza allo sforzo. Tale mi-

glioramento è stato confermato anche dall'indagine spirometrica che ha mostrato indici nei limiti della norma.

Conclusioni

Le più recenti linee guida internazionali definiscono l'asma come una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, responsabile di ostruzione bronchiale reversibile e iperreattività bronchiale, che si manifesta clinicamente con episodi ricorrenti di respiro sibilante e/o senso di costrizione toracica, dispnea, tosse non produttiva o accompagnata da espettorato mucoso e tenace. Il carattere accessuale e reversibile delle manifestazioni cliniche e funzionali rappresenta la caratteristica peculiare della malattia. L'infiammazione cronica delle vie aeree sottende alle manifestazioni clinico-funzionali dell'asma. Fra i numerosi fattori di rischio per lo sviluppo dell'asma bron-

chiale, la rinite allergica e/o la sinusite sono molto frequenti. La maggior parte dei pazienti asmatici ha una storia di rinite o una rinite in atto e oltre il 30% dei pazienti con rinite ha asma o la svilupperà in seguito. La rinite precede l'asma frequentemente, ne costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo ed è associata ad un incremento della sua gravità e a un aumento delle cure mediche. In una percentuale di rinitici allergici è già presente un'iperattività bronchiale non sintomatica. La rinite e l'asma condividono gli stessi fattori di rischio: allergeni degli ambienti esterni ed interni, acari della polvere, forfore animali, pollini e fattori non specifici come l'acido acetil salicilico. Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree. Tale

associazione clinica dovrebbe essere sempre tenuta in considerazione nel trattamento dell'asma e, quando coesistono ambedue le patologie, è necessaria una strategia terapeutica combinata.

Dal punto di vista terapeutico il trattamento della rinite può migliorare i sintomi dell'asma. Gli antileucotrieni, l'immunoterapia allergene-specifica e la terapia anti-IgE sono efficaci in entrambe le patologie. Alcuni farmaci sono attivi in maniera selettiva contro la rinite (es H_1 antagonisti) ed altri sono attivi solo nell'asma (es i β_2 -agonisti).

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Due patologie, una strategia terapeutica

Andrea Fanti

Fisiopatologia Respiratoria, S. Camillo-Forlanini, Roma, Italia
email address: afanti@scamilloforlanini.rm.it

Caso clinico

Giovane donna di anni 23 condotta al Pronto Soccorso per la comparsa di dispnea e sibili.

Dall'anamnesi risulta soffrire di asma peggiorata negli ultimi due mesi con crisi di tosse accessuale prevalente la notte.

Da circa dieci giorni riferisce escreato mucoso accompagnato da cefalea in sede frontale. L'assunzione di salbutamolo spray (2 puff ogni 2-3 h) arreca scarso beneficio.

La paziente è dispnoica, incapace di mantenere la posizione supina.

P. A 150/90 FC 130 (polso paradossale) FR 26 T = 37.2 °C Sa O₂ = 91% in aria ambiente PEF = 130 L/mi.

Vengono somministrati O₂ circa 4l/min e salbutamolo, Beclometasone, ipratropio per via aerosolica.

La paziente migliora ed è pertanto possibile procedere all'anamnesi.

Riferisce esordio della malattia all'età di 12 anni in primavera, da quel periodo soffre di rinite stagionale (primavera-estate) e riacutizzazione di tale sintomatologia in ambiente polveroso.

Ha una familiarità positiva per asma (madre e sorella). Mette in relazione l'attuale fase acuta dopo soggiorno in

ambienti polverosi.

L'RX torace non mostra lesioni polmonari ma un quadro di iperinsufflazione con appiattimento della cupola diaframmatica.

EGA in A.A: pH = 7.40, PCO₂ = 39, PO₂ = 71.

Quindi un'ipossiemia arteriosa da mettere in relazione ad un'alterazione dei rapporti ventilazione-perfusione (V-Q).

Emocromo: Hb 13.2, GB 7200, N = 64%, B = 6%, L = 20% e E = 10%.

Quindi eosinofilia legata alla condizione asmatica correlata alla rinite e sinusite frontale.

La paziente viene ricoverata per il persistere della sintomatologia dispnoica ed intrapresa terapia antibiotica, antiasmatica e continuata terapia con steroidi e salbutamolo per via aerosolica.

Per il miglioramento del quadro clinico viene dimessa dopo pochi giorni.

Commento e conclusioni

A commento del caso clinico esposto, in accordo con le linee guida GINA e LIBRA, l'asma deve essere considerata come una "Malattia genetica complessa" nella quale la

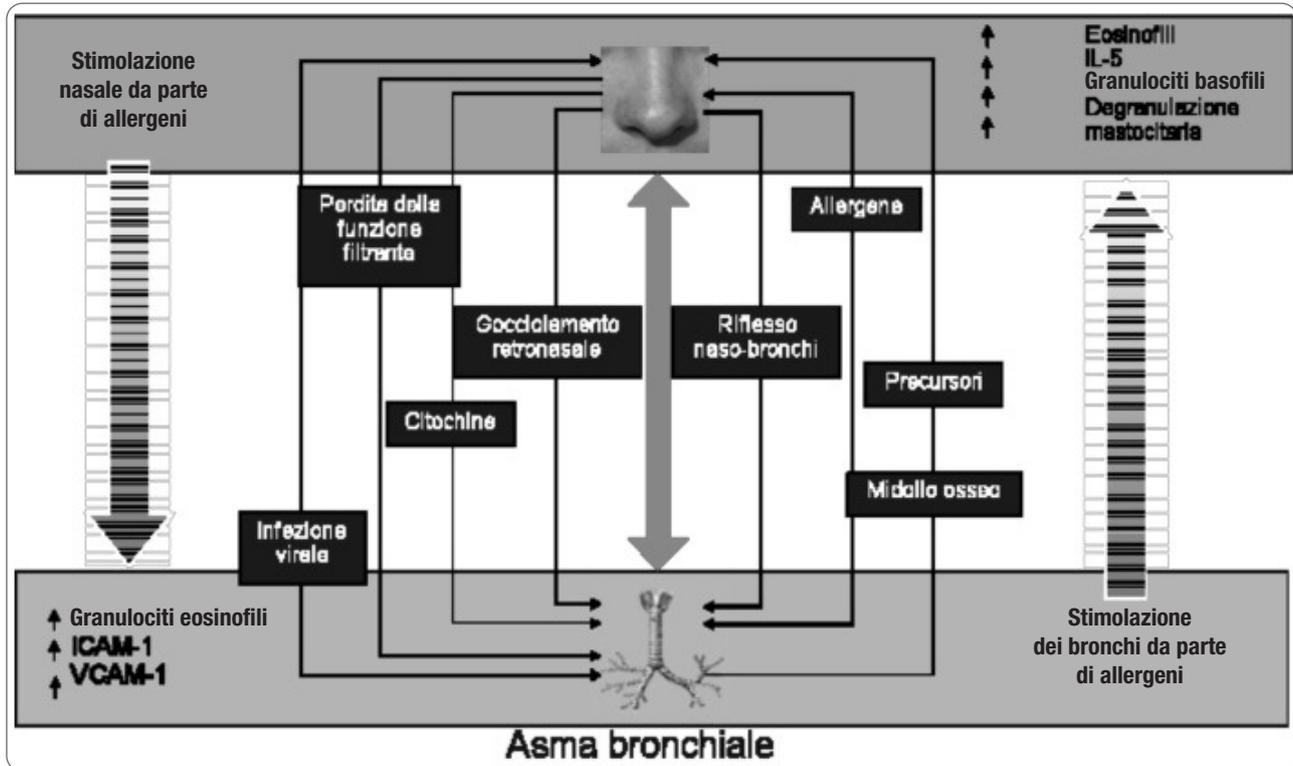


Figura 1 Rinosinusite: interazione tra le alte e le basse vie aeree.
Tratto da [1-2] mod.

somma di genotipo e ambiente determina il fenotipo, i cui componenti sono rappresentati dai sintomi, dall'iperreattività bronchiale, dalla funzione respiratoria, dalle IgE totali e specifiche e dagli eosinofili.

Fattore di rischio estremamente importante è costituito dalla rinite.

Infatti nel 70-80% dei pazienti con asma è presente rinite.

Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree (Figura 1).

Pertanto quando coesistono le due patologie è neces-

saria una strategia terapeutica combinata.

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia

1. GINA – Progetto Mondiale Asma: Linee guida italiane. Aggiornamento 2011. [www.ginasma.it]
2. 2011 Progetto LIBRA. [www.ginasma.it]

NARESMA ed asma bronchiale

Antonio Franzese

ASL NA 3 sud, Ambulatorio di Allergologia ed Immunologia Clinica, Napoli, Italia
email address: franzeseallergologia@alice.it

Caso Clinico

Paziente maschio di 44 anni che si è presentato all'osservazione per rinosinusite sierosa cronica e ostru-

zione nasale operata di antrostomia mascellare bilaterale più volte in altra sede. Asma bronchiale intermittente.

Anamnesi familiare

Non patologie degne di nota per il padre. Madre asmatica allergica a dermatofagoide, parietaria e cipresso.

Anamnesi patologica remota

Non fumatore. Non riferite allergie. Paziente operato di antrostomia mascellare bilaterale nel 2005 e nel 2006 per rinosinusopatia cronica. All'esame istologico, eseguito dopo il secondo intervento, furono riscontrate sporadiche ife micotiche per le quali fu sottoposto a terapia farmacologica con itraconazolo per 2 settimane.

Anamnesi patologica prossima

Il paziente viene alla nostra osservazione nel novembre 2011 riferendo rinosinusite acquosa cronica e difficoltà alla respirazione nasale, prevalentemente a destra e respirazione orale notturna. Riferisce, inoltre, di non aver riscontrato alcun beneficio da due interventi chirurgici pregressi eseguiti in altra sede. Riferita tosse soprattutto dopo sforzo fisico e/o stress emozionali. I disturbi sono presenti tutto l'anno senza un andamento stagionale.

Esame Obiettivo ORL

In fibroscopia nasale normali esiti di antrostomia mascellare, con mucosa diffusamente iperemica. Modesta deviazione destro-convessa del setto, ipertrofia del turbinato inferiore destro con edema di entrambi i turbinati nasali (Figura 1). Nella norma il restante esame obiettivo.

Accertamenti diagnostici

Prima di un eseguire un trattamento farmacologico e al fine di inquadrare la natura della rinosinusopatia abbiamo



Figura 1 Modesta deviazione destro convessa del setto, ipertrofia del turbinato inferiore destro, edema dei turbinati nasali.

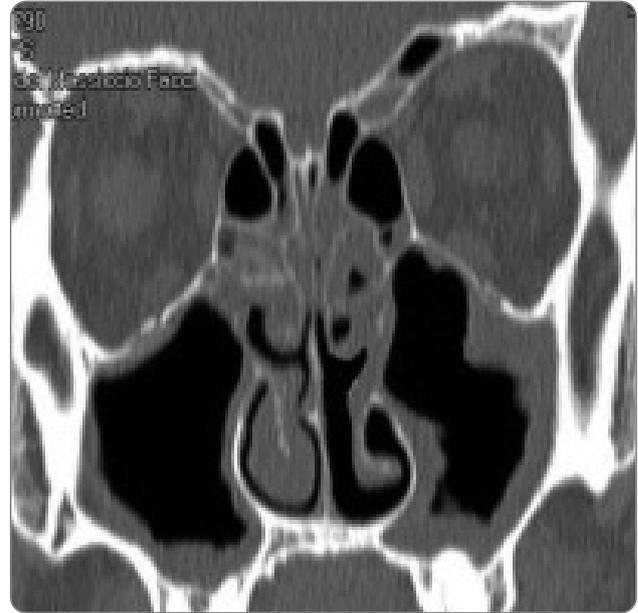


Figura 2 TC seni paranasali. Ispessimento mucoso a carico dei seni paranasali mascellari ed etmoidali. Antrostomia mascellare bilaterale. Modesta deviazione del setto a destra. Ipertrofia del turbinato nasale inferiore destro.

sottoposto il paziente ad alcuni accertamenti (novembre 2010):

- 1) TC seni paranasali, sezioni sottili assiali e coronali, algoritmo per osso (Figura 2): presenza di ispessimento mucoso a carico dei seni paranasali mascellari ed etmoidali.
Normali esiti di antrostomia mascellare bilaterale. Modesta deviazione del setto a destra. Ipertrofia del turbinato nasale inferiore destro.
- 2) Skin prick test per inalanti e pollini : negativo.
- 3) RAST per inalanti: negativo.
- 4) Prove di funzionalità respiratoria: nei limiti della norma. Test di iperreattività bronchiale con metacolina: positivo
- 5) Citologia nasale: presenza di numerosi granulociti eosinofili e mastociti (Figure 3,4).

Orientamento diagnostico

In base all'anamnesi, alle indagini eseguite ed agli esami strumentali a cui è stato sottoposto il paziente si conclude che la diagnosi più verosimile è una rinite vasomotoria mista eosinofilo-mastocitaria NARESMA (Non-Allergic Rhinitis Eosinophils and Mast cells).

La NARESMA è una rinite vasomotoria su base non allergica recentemente identificata e caratterizzata dalla presenza di numerosi granulociti eosinofili (> 20% tra

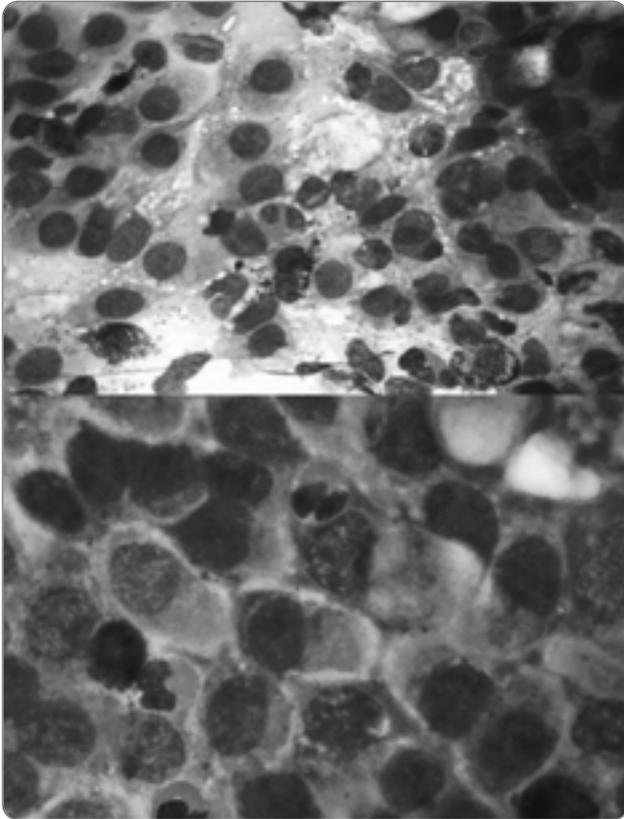


Figure 3 e 4 Citologia nasale: presenza di numerosi granulociti eosinofili e mastociti. Colorazione MGG, 1000x.

tutte le cellule identificate) e mastociti (> 10%). La gravità di questa rinite vasomotoria è data dalla presenza contemporanea dei granulociti eosinofili e mastociti e dal loro rilascio di citochine ed istamina con conseguente aumento della permeabilità microvascolare ed edema della mucosa nasale. Tale rinite può essere associata a poliposi nasale ed asma (Tabella 1).

Trattamento

Alla paziente è stato spiegato che la NARESMA è una rinite vasomotoria cronica per la quale è necessario un trattamento farmacologico continuo, pena il rischio di comparsa di poliposi nasale e/o asma perenne. Non esistono a tutt'oggi delle linee guida per il trattamento di questa rinite vasomotoria; tuttavia risulta una spiccata responsività a terapia corticosteroidica topica (budesonide 100 mcg ogni 12 ore) ed antistaminici anti H1 di seconda generazione per via generale.

Infatti la NARESMA è caratterizzata dalla presenza di granulociti eosinofili e mastociti, principali elementi bersaglio alla terapia corticosteroidica topica ed antistaminica sistemica.

Tabella 1 Scheda riassuntiva della NARESMA

- 1) Anamnesi negativa per allergia.
- 2) Prick test e RAST negativi.
- 3) Presenza nell'esame rinocitologico di granulociti eosinofili (>20%) e mastociti (>10%).
- 4) Sintomatologia caratterizzata da ostruzione nasale con russamento nelle ore notturne, respirazione orale, secchezza faringea, risveglio notturno, importante flogosi nasale con abbondante secrezione sierosa-acquosa, iperreattività nasale a stimoli aspecifici (freddo, odori intensi, fumo, etc.).
- 5) Andamento clinico più grave rispetto alle altre riniti vasomotorie (NARES, NARNE, NARMA).
- 6) Possibile associazione con asma e/o poliposi nasale.

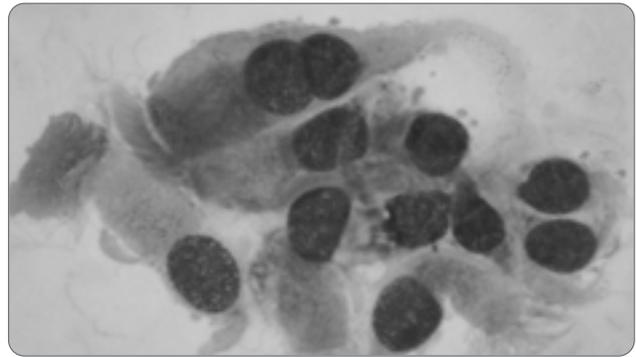


Figura 5 Citologia nasale: presenza di cellule ciliate e basali. Assenti granulociti eosinofili e mastociti. Colorazione MGG, 1000x.

Nel febbraio 2011, dopo 3 mesi dall'inizio di questo trattamento farmacologico, la paziente riferiva netto miglioramento della sintomatologia con negativizzazione del quadro citologico precedente (Figura 5). A circa 2 anni dalla diagnosi la paziente gode di buona salute sottoponendosi a controlli semestrali ed a cicli di corticosteroidi topici ed antistaminici. Per l'asma associato alla NARESMA è stato consigliato l'uso di antileucotrieni (montelukast 10 mg 1 cpr die).

Conclusioni

La citologia nasale risulta di fondamentale importanza per eseguire una diagnosi di NARESMA, una volta esclusa una sindrome allergica con skin prick test e RAST. In questo caso la paziente, prima che venisse alla nostra osservazione, fu sottoposta a due interventi chirurgici di antrostomia mascellare. La presenza di sporadiche ife micotiche riscontrate all'esame istologico possono essere spiegate in due modi: 1) contaminazione micotica del vetrino dopo il prelievo istologico; 2) infezione opportunistica di scarso significato clinico in paziente in buone condizioni generali non affetta da alcuna immunodepres-

sione. La diagnosi di NARESMA risulta supportata sia dall'esame citologico, sia dal rapido riscontro clinico della risposta alla terapia farmacologica specifica con corticosteroidi topici ed antistaminici per via sistemica.

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia

- Bachert C, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, World Health Organization: **Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland.** *Allergy* 2002, **57**:841-855.
- Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL: **Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis.** *Curr Med Res Opin* 2004, **20**:305-317.
- Nathan RA: **The burden of allergic rhinitis.** *Allergy Asthma Proc* 2007, **28**:3-9.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, Fokkens W, Lockey R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio RM, Price D, Simons FE, Vignola AM, Warner JO; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): **Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).** *Allergy* 2003, **58**:192-197.
- Hsin CH, Shun CT, Liu CM: **Immunoglobulins in nasal secretions of patients with allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis.** *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008, **265**:539-542.
- Gelardi M: *Atlas of Nasal Cytology.* Torino: Centro Scientifico Editore, 2006.
- Chapelin C, Coste A, Gilain L, Poron F, Verra F, Escudier E: **Modified epithelial cell distribution in chronic airways inflammation.** *Eur Respir J* 1996, **9**:2474-2478.
- Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, Shinogi J, Kawaguchi S, Kim BW: **Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions.** *Laryngoscope* 1993, **103**:533-537.
- Gelardi M, Fiorella ML, Leo G, Incorvaia C: **Cytology in the diagnosis of rhinosinusitis.** *Pediatr Allergy Immunol* 2007, **18**(suppl 18):50-52.
- Gelardi M, Fiorella ML, Tarasco E, Passalacqua G, Porcelli F: **Blowing a nose black and blue.** *Lancet* 2009, **373**:780.
- Pelikan Z, Pelikan-Filipek M: **Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response.** *J Allergy Clin Immunol* 1988, **82**:1103-1112.
- Pelikan Z, Pelikan-Filipek M: **Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response.** *J Allergy Clin Immunol* 1989, **83**:1068-1079.
- Lipworth BJ, White PS: **Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose.** *Thorax* 2000, **55**:878-881.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW: **Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy.** *J Allergy Clin Immunol* 1995, **96**:971-979.
- Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candrea T, Fiorella ML, Allen M, Klersy C, Marseglia GL, Ciprandi G: **Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type.** *Int Arch Allergy Immunol* 2006, **141**:384-389.
- Ellis AK, Keith PK: **Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome and related disorders.** *Clin Allergy Immunol* 2007, **19**:87-100.
- Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Fiorella ML, Fiorella R, Soletti P, Di Gioacchino M, Ciprandi G: **Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder.** *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008, **21**:325-331.

Rinite allergica ed asma bronchiale allergico: un caso di gestione integrata

Pierpaolo Isidori

UOSD Pneumologia, AO Ospedali Riuniti "Marche Nord", Presidio di Fano, Fano (PU), Italia
email address: pneumo-fano@libero.it

Storia clinica

Paziente di 25 anni, maschio, studente universitario, non fumatore. Familiarità atopica positiva (la mamma è affetta da rino-congiuntivite allergica). Nella prima infanzia ha sofferto di dermatite atopica. Dall'età di 5 anni presenta rinite allergica a decorso primaverile. A 9 anni ha eseguito test allergologici cutanei per allergeni inalanti con esito positivo per pollini di graminacee e olivo, mentre sono risultati negativi i prick test per i principali allergeni alimentari. All'età di 20 anni, per la comparsa di lesioni eczematose alle mani e ai piedi, ha eseguito dei patch test con esito negativo.

Si presenta alla nostra osservazione nel mese di aprile lamentando rinorrea sierosa, crisi accessionali di starnuti, ostruzione e prurito nasale, ed episodi frequenti di tosse secca, specie durante le ore notturne, talora accompagnati da respiro sibilante. All'esame obiettivo presenta buone con-

dizioni generali. FC: 78 bpm, FR: 18/min. PA:135/80 mmHg. Toni cardiaci validi e ritmici. Torace normoconformato, simmetrico nella statica e durante gli atti respiratori, normoespansibile. Suono diffusamente plessico, basi mobili. MV presente su tutto l'ambito polmonare, non rumori aggiunti. Addome piano, trattabile, non dolente alla palpazione superficiale e profonda; cicatrice ombelicale introflessa, organi ipocondriaci nella norma. Presenza di esiti discromici alle pieghe dei gomiti e delle ginocchia bilateralmente.

Indagini eseguite

- Esami ematochimici di routine: nella norma
- Rx torace: non alterazioni pleuro-parenchimali in atto
- Prove allergologiche cutanee (skin prick test) per allergeni inalanti: riscontro di positività per pollini di graminacee ed olivo, a cui si aggiungono quelle per

derivati proteici degli acari della polvere domestica (genere Dermatophagoides)

- Prove di funzionalità respiratoria: nei limiti della variabilità fisiologica
- Test di broncostimolazione con metacolina cloridrato: iper-reattività bronchiale aspecifica di grado moderato, PD20 FEV₁:304 mcg (Figura 1).

Diagnosi

Asma bronchiale intermittente in soggetto con rinite allergica intermittente moderata-grave, a stagionalità primaverile, e dermatite atopica.

Terapia

Antistaminici di II generazione orale (ebastina liofilizzato orale una dose da 10 mg) e steroidi nasali (mometasone

furoato 50 mcg 2 spruzzi per narice una volta al giorno). Norme igienico-ambientali per ridurre l'esposizione ai derivati proteici degli acari della polvere.

Broncodilatatori β₂-agonisti short acting (salbutamolo 100 mcg 2-4 puffs) al bisogno, da subito, per il controllo della sintomatologia asmatica.

Il paziente è tornato a controllo dopo 1 mese riferendo una significativa riduzione dei sintomi provocati dalla rinite allergica ed un progressivo miglioramento della tosse e del disagio respiratorio, tanto che dopo 10-15 giorni non ha più dovuto fare ricorso all'uso del salbutamolo. È stata mantenuta la terapia con l'associazione di ebastina liofilizzato orale, una dose da 10 mg al giorno, e mometasone furoato, 50 mcg 1 spruzzo per narice una volta al giorno sino al termine del periodo primaverile, ed è stato programmato un nuovo controllo dopo 3 mesi per valu-

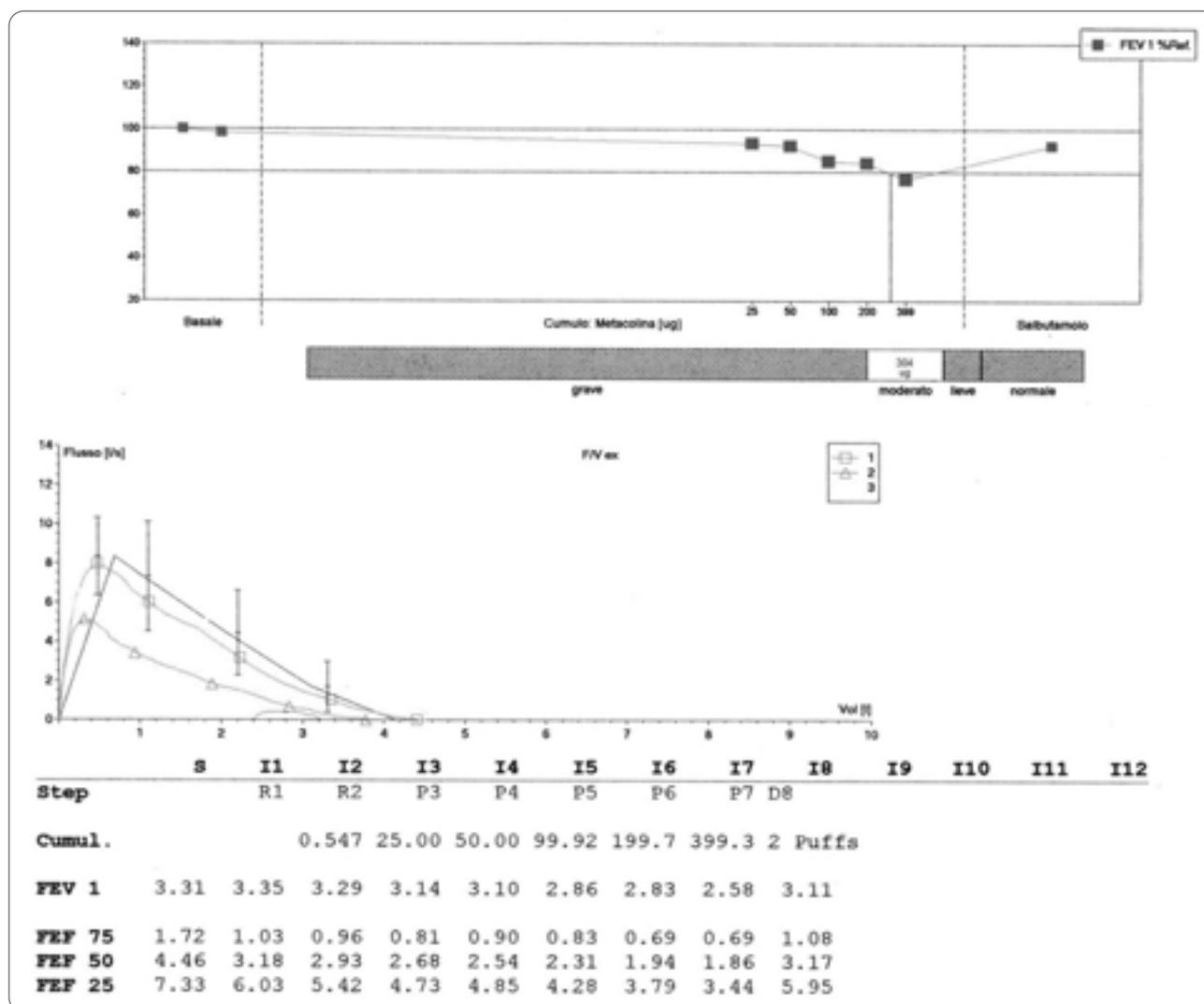


Figura 1 Test di broncostimolazione con metacolina cloridrato.

tare l'opportunità di prescrivere una immunoterapia specifica sublinguale.

Discussione

La rinite allergica è una malattia respiratoria sostenuta da un'inflammatione IgE mediata della mucosa nasale, che fa seguito all'esposizione ad un particolare allergene nei confronti del quale il soggetto è sensibilizzato, la cui prevalenza complessiva varia dal 5 al 35% della popolazione ed è in aumento. La malattia allergica nasale può influire pesantemente sulla qualità della vita di chi ne soffre inducendo ridotta capacità di apprendimento nei bambini, irritabilità, disturbi del sonno e inappetenza, oltre ad essere gravata da costi economici significativi. La rinite triplica il rischio di sviluppare asma rispetto agli individui sani e dal 30 al 50% dei pazienti con rinite sviluppa asma nel corso degli anni. Recenti studi epidemiologici e istopatologici hanno consentito di comprovare la coesistenza di rinite ed asma sulla base di un coinvolgimento infiammatorio delle vie superiori e inferiori dell'apparato respiratorio. Le linee guida ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines) e GINA (Global Initiative for Asthma) raccomandano, pertanto, un approccio diagnostico integrato di rinite e asma, come espressione di un'unica malattia.

Nel caso in esame la rinite è stata indicata come "intermittente moderata-grave", secondo la classificazione di gravità ARIA che, prendendo in considerazione eventuali ripercussioni della sintomatologia sull'attività scolastica, lavorativa e ludica dell'individuo, suddivide la rinite allergica in una forma intermittente e in una forma persistente, a loro volta distinguibili in una forma lieve e una moderata-grave.

La diagnosi di asma bronchiale si è basata sulla sintomatologia clinica riferita dal paziente ed è stata confermata dalla positività del test alla metacolina, mentre il livello di gravità dell'asma indicato come "intermittente" fa riferimento allo step 1 della classificazione di gravità delle GINA (caratteristiche cliniche in assenza di terapia).

Le principali linee di trattamento della rinite allergica consistono nella prevenzione non farmacologica nei confronti dell'esposizione ambientale agli aero-allergeni responsabili dei sintomi respiratori e nell'impiego di farmaci antistaminici anti-H1 per via orale o topica nasale, di corticosteroidi per via intranasale, di antagonisti selettivi dei recettori dei cisteinil-leucotrieni per via orale e infine dell'immunoterapia iposensibilizzante specifica. Nel caso in esame l'indicazione all'impiego di antistaminici di II generazione orale (ebastina liofilizzato orale 10 mg) e steroidi nasali (mometasone furoato 50 mcg) per tutto il pe-

riodo primaverile è stata data in accordo allo step della rinite allergica raccomandata dalle linee guida ARIA.

L'istamina è il più importante mediatore, rilasciato dal mastocita, coinvolto nella patogenesi della sintomatologia rinitica. Pertanto, il blocco del recettore H1 dell'istamina attenua gli eventi clinici istamino-dipendenti. Sono disponibili numerosi preparati antistaminici, ma la preferenza va data ai cosiddetti antistaminici di seconda generazione, detti appunto non-sedativi per la loro scarsa od assente attività sedativa, che hanno il vantaggio di avere un'emivita che ne consente un'unica dose giornaliera e che possono tutti agire anche sulla componente ostruttiva, seppur in diverso grado. Sotto il profilo clinico, ferme restando le indicazioni e la grande efficacia su rinite allergica, congiuntivite allergica, dermatite allergica ed orticaria, non ci sono evidenze correnti che ne suggeriscano un ruolo primario nella cura dell'asma, anche se appare da incoraggiarne l'uso nell'asma che coesista con oculorinite, dermatite o orticaria. Nuove prospettive sono emerse a seguito della osservazione di effetti protettivi dimostrati da antistaminici di seconda generazione nella broncocostrizione indotta negli asmatici allergici. In particolare l'ebastina, potente antistaminico di seconda generazione, di lunga durata e altamente selettivo dei recettori H1 per l'istamina, privo di azioni indesiderate sul SNC e di effetti anticolinergici, ha dimostrato, anche nella formulazione liofilizzata a rapida dissoluzione orale, grande efficacia in tutte le forme di rinite allergica negli adulti e anche negli adolescenti, agendo pure sull'ostruzione nasale e la congiuntivite, e sembra dimostrare alcuni benefici effetti in pazienti con asma atopico. Uno studio non comparativo in 20 pazienti con asma atopico (n = 11) o non atopico (n = 9) ha preso in esame gli effetti di ebastina su proteina cationica eosinofila (ECP) nel siero, conta degli eosinofili su sangue periferico, picco espiratorio di flusso (PEF) e soglia di iper-reattività (D_{min}). Dopo 4 settimane di trattamento con ebastina 10 mg in monosomministrazione, gli autori hanno registrato, soltanto negli atopici, una significativa riduzione nel siero di ECP (p < 0,014), degli eosinofili periferici (p < 0,0105), ed un aumento dei valori di PEF (P < 0,026), comparati con i valori di base, mentre non vi era un significativo effetto sulla reattività bronchiale. Nell'insieme questi dati suggeriscono che ebastina possa inibire l'inflammatione delle vie aeree in pazienti con asma atopico. Un piccolo studio randomizzato, in doppio-cieco, in 12 pazienti con asma atopico ha rilevato che ebastina alla dose di 10 o 30 mg al giorno per 3 giorni controllava la broncocostrizione prodotta da un challenge inalatorio di istamina (p = 0,008 per 10 mg e p = 0,001 per 30 mg) comparato con il placebo. Ebastina 10 mg, inoltre, provvedeva un'efficace protezione verso la broncocostrizione.

zione indotta da metacolina, ma non era associata a broncodilatazione in base alla misura del FEV₁. Recenti dati sperimentali, poi, sembrano dimostrare proprietà anti-angiogeniche della carebastina, il metabolita attivo dell'ebastina, il che ne suggerisce un potenziale impiego dove l'angiogenesi gioca un ruolo cruciale, come nello sviluppo dell'infiammazione e del rimodellamento delle vie aeree in pazienti con rinite allergica e asma, in cui, infatti, la mucosa mostra un'aumentata vascolarità ed una sovraespressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF).

Nel caso in esame la terapia dell'asma è stata proposta secondo quanto consigliato dalle linee guida GINA per il controllo dell'asma. La terapia con SABA al bisogno, infatti, è adeguata per pazienti asmatici di livello 1, con sintomi occasionali diurni (< 1-2 volte per settimana), di breve durata, non gravi, con funzionalità respiratoria normale. Una possibile alternativa potrebbe essere costituita da una terapia intermittente con corticosteroidi inalatori (CSI) a basse dosi o con CSI+ β_2 -agonisti limitata ai periodi di comparsa dei sintomi, oppure dalla strategia SMART usata in forma intermittente. Non vi sono, ancora, indicazioni sufficienti per l'utilizzo degli antileucotrieni in monoterapia nel livello 1 di asma e, inoltre, va tenuto conto anche dell'elevato costo di questi farmaci. Circa la possibilità di un trattamento "regolare" con corticosteroidi inalatori in pazienti con asma intermittente e con sintomi occasionali, si può osservare come l'infiammazione delle vie aeree (eosinofilia nell'espettorato, FeNO) e l'iperreattività bronchiale siano spesso presenti (evidenza A, GINA 2011). Tuttavia, non è stata sufficientemente studiata l'efficacia di un trattamento regolare in termini di controllo dei sintomi, prevenzione delle riacutizzazioni e della cronicizzazione della malattia. Nei pazienti a rischio di sporadiche, ma gravi riacutizzazioni, un trattamento regolare deve invece essere considerato (evidenza D, GINA 2011). Il giudizio di gravità dell'asma in questi pazienti deve essere periodicamente riconsiderato con metodi oggettivi. Nei casi di asma da sforzo come unica manifestazione di malattia, si possono prescrivere SABA prima dell'esercizio, oppure antileucotrieni o cromoni se si tratta di esercizio regolare.

Conclusioni

In conclusione, nel caso in esame un'appropriata terapia della rinite allergica ha determinato una significativa ri-

duzione dei sintomi della rinite ed ha verosimilmente contribuito al miglioramento dei sintomi dell'asma bronchiale. Si può ipotizzare che in una categoria di asmatici, caratterizzati da spiccata atopia e associazione a rinite allergica, alcuni antistaminici di seconda generazione quali l'ebastina, possano legittimamente ricoprire un ruolo alla luce dell'efficacia dimostrata in questa categoria di pazienti e del vantaggioso profilo di tollerabilità.

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia di riferimento

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, Fokkens W, Lockett R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio RM, Price D, Simons FE, Vignola AM, Warner JO; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): **Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).** *Allergy* 2003, **58**:192-197.
2. Howarth PH, Salagean M, Dokic D: **Allergic rhinitis: not purely a histamine related disease.** *Allergy* 2000, **55**(Suppl. 64):7-16.
3. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A: **Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with perennial allergic rhinitis.** *Int Arch Allergy Immunol* 2004, **133**:14-18.
4. Sastre J: **Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria.** *Allergy* 2008, **63**:1-20.
5. Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M: **Patient assessment of onset of action and overall satisfaction with ebastine fastdissolving tablets versus regular tablets in allergic rhinitis.** *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008, **8**:337-342.
6. Roger A, Plazas Fernandez MJ, Galvan Cervera J, Heras Navarro J, Artés Ferragud M, Gabarrón Hortal E: **Acceptance survey of a fast dissolving tablet pharmaceutical formulation in allergic patients. Satisfaction and expectancies.** *Allergol Immunopathol* 2006, **34**:107-112.
7. Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J, Shiga M, Kondo R, Miyazaki J, Sugijama M, Sasaki Y, Hirose M: **Effect of ebastine on serum eosinophil cationic protein levels in patients with bronchial asthma.** *Clin Drug Invest* 1999, **17**:435-440.
8. Wood-Baker R, Holgate ST: **Dose-response relationship of the H1-histamine antagonist, ebastine, against histamine and methacholine-induced bronchoconstriction in patients with asthma.** *Agents Action* 1990, **30**:284-286.
9. De Luisi A, Mangialardi G, Ria R, Acuto G, Ribatti D, Vacca A: **Anti-angiogenic activity of carebastine: a plausible mechanism affecting airway remodelling.** *Eur Respi J* 2009; **34**:958-966.
10. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group: **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision.** *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**:466-476.
11. *Global Initiative for Asthma. Versione Italiana, aggiornamento 2011. GINA - Progetto Mondiale Asma: Linee guida italiane. Aggiornamento 2011.* [www.ginasma.it].

A proposito di asma e rinite

Verso una diagnosi di sindrome rino-asmatica allergica

Luciano Mandurino, Lea Refolo

UOC Pneumologia, Gallipoli (LE), Italia

email addresses: lucmand@libero.it; LR: dimref@tiscali.it

Caso clinico

Donna di 49 anni. BMI 29. Si rivolge al proprio MMG (mai consultato prima) molto pressata da amiche e parenti perché - ormai da troppi anni - soffre di una certa “mancanza di respiro” che si manifesta nelle più svariate occasioni (che non sa ben collegare tra loro) e che negli ultimi 12 - 18 mesi è diventata proprio molto evidente e fastidiosa.

Nata a termine da parto eutocico, allattamento artificiale. Menarca a 13 anni, cicli mestruali regolari, due gravidanze regolari a 28 e a 31 anni d'età, amenorrea menopausale da circa due anni.

Comuni malattie esantematiche dell'infanzia.

Abitudine tabagica: dai 16 anni d'età dapprima qualche furtiva sigaretta, poi dai 19 anni - in occasione degli studi universitari lontani dalla famiglia - sino a un massimo di circa 12 - 18 sigarette/die, ma non tutti i giorni. Ha sospeso durante i mesi di gravidanza e di allattamento.

Durante la vita universitaria ha lavorato saltuariamente per circa tre anni in una camiceria industriale; ha dovuto desistere proprio per tosse più insistente. Appena laureata in Economia e Commercio è riuscita a farsi assumere come ragioniera in una piccola officina meccanica per auto, ma ha dovuto abbandonare perché i fumi dei motori, che penetravano nel piccolo ufficio, le procuravano tosse di notevole entità, che talvolta causava anche nausea e conati di vomito. Ora lavora in banca, ma con molti fastidi dovuti al condizionamento dell'aria.

Vive in ambiente cittadino: in una casa - sempre piena di fiori - del centro storico (non chiuso al traffico veicolare), sola, in simbiosi con il suo più grande amore: una gattina di undici anni.

Tutto sommato dichiara di essere stata sempre in

buona salute, ma riferisce che sin da piccola una “tossicola” l'ha sempre accompagnata: costantemente qualche colpetto isolato, sempre secca, che però le negava anche la più breve corsetta e anche una bella fragrante risata liberatoria. Dai suoi ricordi di bimba prepotente risulta una figura materna molto preoccupata, molto ansiosa, forse troppo protettiva: consultava molto spesso diversi medici e tutti diagnosticavano naso stenotico da setto nasale deviato (da trauma - ben conosciuto - durante una corsa in una strada in ripida discesa), per cui, respirando lei sempre solo tramite la bocca, le veniva pronosticato che si sarebbe portata proprio quei disturbi sicuramente almeno sino alla maggiore età.

Riferisce di soffrire dall'età di 12 - 14 anni di prurito e scolo nasale, diventato sempre più intenso, sino a diventare verso i 30 anni d'età praticamente perenne; attualmente riferisce anche sempre senso di peso in zona sovraorbitaria bilaterale e zigomatica dx.

Aggiunge di soffrire dall'età di 19 anni - in occasione del primo anno degli studi universitari - di violenti episodi di orticaria caratterizzati da prurito intenso e dalla comparsa di fugaci pomfi irregolari, trasparenti e con orletto rilevato color rosso su tutto il corpo e segnatamente su braccia e gambe. Non ha mai messo questi episodi in relazione a cause particolari (caldo, freddo, esposizione al sole o attività fisica) né con l'assunzione di farmaci (assume ASA senza problemi) o alimenti. Durante la residenza nella città universitaria uno studente del 6° anno di Medicina - suo flirt - le aveva consigliato di ricorrere spesso a terapia con antistaminici, che le dava momentaneo beneficio.

Riferisce miglioramento di tutta questa sintomatologia in occasione della prima gravidanza, mentre vi è stata

una certa esacerbazione durante la seconda gravidanza, per cui il MMG dell'epoca le aveva fatto usare spesso uno spray.

Il MMG le consiglia di evitare accuratamente qualunque terapia e la invia ad un suo amico specialista allergologo.

Lo specialista allergologo la riceve dopo 9 giorni: i prick-test rilevano intensa polisensibilizzazione a dermatofagoidi, a diverse graminacee, a parietaria, olivo, e - tragedia! - al pelo di gatto: quindi le prescrive rast e si riserva di effettuare probabili ulteriori indagini molecolari per la ricerca di allergeni ricombinanti, per poi valutare eventuale terapia di iposensibilizzante specifica, e consiglia inoltre il pannel standard di indagini da effettuare per la diagnosi di orticaria cronica (fra cui rast per anisakis simplex, ricerca virus epatite, ricerca helicobacter pylori, ormoni tiroidei), compreso il test con siero autologo per la ricerca di anticorpi anti IgE e anticorpi anti FcεRI per la forma autoimmune.

Tali indagini risultano negative e la paziente non sopporta più i "soliti" fastidi di sempre, che le sembrano sempre più gravi e ingravescenti giorno dopo giorno, e si sente veramente un caso "grave". Segue il consiglio che le era stato dato ripetutamente nel tempo e senza aspettare le deduzioni dell'allergologo ottiene una visita "urgente" presso l'Unità Operativa di Pneumologia di una ridente cittadina sul mar Ionio.

Lo pneumologo, dopo accurata, lunga e sofferta anamnesi, effettua la visita con evidenza di quadro obiettivo toracico praticamente normale, a parte sibili teleespatori solo con le espirazioni molto forzate. Rileva facile dermatografismo rosso, dolore urente alla digitopressione sulle arcate sovraorbitarie e zigomatiche, iperemia dei plastris tonsillari.

Allora la accompagna nel laboratorio di fisiopatologia respiratoria e la sottopone subito a: spirometria con curva flusso/volume che mostra una modica ostruzione = FEV₁ meno 18% del LLN (limite inferiore della norma) teorico, per cui effettua prova di broncoreversibilità all'inalazione di 400mcg di beta-2 agonista SA (salbutamolo mdi) che risulta negativa, con una variazione del FEV₁ pari al 9% e poi le fissa un nuovo incontro esattamente dopo otto giorni. Le consegna la richiesta ASL per consulenza ORL (sospetto di rinosinusopatia) e gastroenterologica (malattia da reflusso gastro-esofageo, GERD)

Lo specialista ORL le fa subito effettuare TAC del cranio per massiccio facciale (che conferma deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati, con formazioni polipoidi e sinusite cronica mascellare (prevalente a dx)) e le consiglia terapia con corticosteroidi per via inalatoria nasale.

Lo specialista gastro le propone esofagogastroduodenoscopia - che puntualmente la paziente rifiuta - e allora le prescrive otto settimane di farmaci inibitori di pompa protonica (IPP) al dosaggio di 40mg/die.

Al nuovo incontro le vengono effettuati skin prick test allergologici, che confermano le stesse positività diagnosticate dallo specialista allergologo. Si decide di evitarle la metacolina e le viene effettuato il test dell'ossido nitrico esalato (risultato pari a circa 30ppb), nella norma la diffusione polmonare (DL_{CO}) e la pletismografia corporea.

Il test dell'espettorato indotto evidenzia un 7% di eosinofili.

A questo incontro la paziente ha portato anche una TAC del torace - già effettuata quattro mesi prima, perché la paura di patologia neoplastica la assillava troppo non permettendole più un minimo di sonni tranquilli. Il radiologo aveva refertato la TAC sostanzialmente come negativa, ma poiché l'equipe di pneumologi nota una certa accentuazione della trama nelle zone inferiori subpleuriche di entrambi i campi polmonari e (forse anche) aree a "vetro smerigliato" molto sfumate, anche per scongiurare una vasculite sistemica le viene proposto il broncolavaggio alveolare che - stranamente - la paziente accetta con entusiasmo perché ai tempi il radiologo frettoloso non le aveva fatto un'ottima impressione e le aveva lasciato sin troppi dubbi.

Si ottiene un buon recupero (70 cc) e lo studio della cellularità del polmone profondo, effettuato il giorno dopo, evidenzia un aumento della cellularità totale (280.000 cell/ml) con un incremento della quota eosinofila pari a 23% (alveolite eosinofila). Esami microbiologici negativi.

A completamento delle indagini vengono effettuati esami sierologici: ricerca Ag Pneumococco e Legionella, Ab Clamidia, Legionella e Micoplasma, T Spot TB, il pannel autoimmune (precipitine, crioglobuline, RAtest, Waler-Rose, C3/C4 icc, ACE, ANA, anti ENA, pANCA, cANCA) la determinazione del galattomannano IGE specifiche per *Aspergillus Fumigatus*, e la ricerca parassiti nelle feci, che - essendo risultati tutti assolutamente negativi - hanno permesso di escludere le più comuni cause di eosinofilia polmonare, sia isolata che inserita in sindromi sistemiche come l'ABPA (Aspergillosi Broncopolmonare Allergica), la CEP (Polmonite Cronica Eosinofila) e la sindrome di Churg-Strauss.

Tenuto conto pertanto degli esami allergologici e funzionali (curva flusso/volume, test del FeNO, espettorato indotto) ci si è orientati verso una diagnosi di Asma bronchiale allergica con fenotipo ormai poco reversibile, mentre si è interpretato il risultato del Lavaggio Bronco-Alveolare nell'ambito di una polmonite eosinofila semplice o sindrome di Loeffler.

Le viene allora prescritta terapia con: LABA /ICS spray, due inalazioni subito prima di colazione e due inalazioni subito prima di cena (con adeguata dimostrazione della tecnica di inalazione); antileucotrieno a colazione e antistaminico a cena e steroide inalatorio nasale una volta al giorno una inalazione per narice al risveglio, a decadi alterne. Le viene fissato un nuovo appuntamento dopo 40 giorni con la raccomandazione di tenere un diario dei sintomi, possibilmente correlati ad episodi e/o assunzione di farmaci, alimenti, ecc. un diario del peak-flow meter - che le è stato fornito insieme al broncodilatatore rapido MDI (che ha già usato per la prova di bronco dilatazione), da usare come terapia di emergenza. Lo pneumologo le raccomanda di mantenere per quanto possibile dieta equilibrata, regolare ritmo sonno-veglia e modica regolare attività fisica. Le fornisce anche un numero di telefono, cui rivolgersi per “qualunque cosa, qualunque problema, qualunque fastidio, qualunque dubbio”.

Si rivedono dopo 40 giorni e la paziente è abbastanza contenta: riferisce di essersi sentita migliorata, la sintomatologia è andata via via scemando nel giro di circa 12

giorni, ma nelle prime 3 - 4 settimane ha continuato ad avere almeno due/tre risvegli notturni a settimana, e nei primi giorni ha spesso avuto bisogno del broncodilatatore rapido con molto beneficio. Ha tenuto un pignolissimo e ottimo diario del peak-flow meter, ma al momento è assillata dall'idea che assume troppo cortisone con futuri sicuri problemi di irsutismo, obesità, osteoporosi, ecc. (e anche i capillari, che da anni sono evidenti sulla parte superiore delle gambe), al momento le appaiono più “neri”.

Lo pneumologo la tranquillizza in merito alla corticofobia (con dubbio risultato) e la vede decisamente rischiarata in volto quando la rassicura -mentendo sapendo di mentire - che non sarà sottoposta a tale terapia “vita natural durante”, ma che si tratterà di un percorso ben definito.

Ormai da più di un anno la paziente non da sue notizie né è più rintracciabile.

Conflitto di interessi

Gli Autori non hanno relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Asma e rinite allergica

Anna Maspero

UOC Azienda Ospedale S. Anna, Como, Italia
email address: anna.maspero@hsacomio.org

Introduzione

Fino a pochi anni fa asma e rinite venivano considerate due entità distinte, partendo dal concetto che essendo patologie che colpivano l'una le vie aeree superiori e l'altra le vie aeree inferiori dovevano essere studiate e trattate in modo diverso. Tutto ciò ne ha quindi caratterizzato l'atteggiamento di approccio diagnostico e terapeutico. Successivamente numerosi studi hanno dimostrato che molteplici sono i punti di contatto tra asma e rinite e come queste patologie spesso si associano od evolvono una nell'altra, tanto che il concetto “one way one disease” è oggi non solo a tutti noto, ma anche condiviso.

Le ipotesi avanzate per spiegare le basi che correlano asma e rinite sono numerose: attivazione dei riflessi nasofaringe-bronchi, rilascio di mediatori e fattori chemiotattici, drenaggio ed aspirazione di materiale infiammatorio dalla porzione posteriore del faringe, respirazione orale. Queste ipotesi sono ampiamente sostenute da studi, ma

oggi, ad essere il più accreditato tra i meccanismi è quello che queste due patologie non siano altro che l'espressione di uno stato infiammatorio che si perpetua e si diffonde dalle vie superiori a quelle inferiori o viceversa.

In un recente articolo di Scadding e Walker si sottolinea come di fronte a soggetti asmatici con uno scarso controllo dell'asma sia necessario estendere la diagnosi al naso per verificare una possibile rinite sconosciuta e quindi mai indagata.

Se fino a poco tempo fa le linee guida GINA si focalizzavano sulla classificazione di gravità dei sintomi e sul controllo dell'asma, oggi l'attenzione si è concentrata non solo sul buon controllo dell'asma, ma soprattutto sul suo mantenimento.

Molti studi dimostrano come la gravità dell'asma sia una variabile nella vita del paziente e come questa variabilità possa essere discontinua nei mesi e negli anni, tanto da portarne a sottostimare la gravità, con terapie inad-

guate che portano ad uno scarso controllo della malattia e ad un aumento della morbilità.

Le linee guida GINA enfatizzano il concetto di controllo dell'asma, obiettivo che è raggiungibile ma conservabile solo se vengono attuate strategie terapeutiche e di management e spesso disatteso nella vita reale.

Caso clinico

Giunge presso il nostro ambulatorio L. A. una giovane donna di 36 anni, impiegata presso un'industria tessile che lamenta da qualche tempo tosse, talvolta dispnea ed episodi di oculorinite che si esacerba durante la stagione primaverile. Lamenta inoltre periodi di risvegli notturni con affanno.

Modesta fumatrice. Sposata, tre figli di cui uno ha sofferto di bronchiolite nei primi mesi di vita.

Un'accurata anamnesi svela che il padre è allergico alla parietaria, con una sintomatologia prevalentemente di tipo asmatico.

Un caso di questo tipo merita a nostro avviso un approccio multidisciplinare e pertanto si predispone un controllo allergologico ed otorinolaringoiatrico.

Buone condizioni generali, lieve soprappeso.

All'esame obbiettivo si riscontra un murmure vescicolare (MV) presente su tutto l'ambito con gemiti e sibili espiratori. Toni cardiaci ritmici. Saturazione dell'emoglobina in ossigeno (SatO₂) durante respirazione di aria ambiente del 99%; frequenza cardiaca 86 b/min; pressione arteriosa (PA): 125/80 mmHg.

Frequenza respiratoria: 23 atti/min. Prove di funzio-

nalità respiratoria: modesta ostruzione bronchiale, con FEV₁ < 85% con completa reversibilità al Salbutamolo. FeNO alterato.

Al controllo otorino l'endoscopia nasale rileva secrezioni sierose su una mucosa edematosa, lievemente arrossata. Lo specialista allergologo esegue prick test e, considerata l'attività lavorativa, amplia la ricerca ad una possibile causa occupazionale. Riscontro di positività per acari e pelo di gatto. Consiglia esecuzione di RAST e IgE totali.

Alla luce degli accertamenti svolti si conclude per "asma allergico intermittente associato a rinite allergica" in quanto i sintomi sono presenti meno di una volta la settimana, sono di breve durata e i sintomi notturni sono rari.

Considerato che l'espressione prevalente di patologia in questa giovane donna è la rinite, che spesso la disturba durante il suo lavoro, impedendole talvolta una normale vita di relazione, si decide di trattarla.

Viene scelto come farmaco l'ebastina, antagonista di seconda generazione dei recettori H1, maneggevole, in mono somministrazione. Vari studi hanno dimostrato che il farmaco agisce non solo come antistaminico, ma anche come inibitore del rilascio di PG, leucotrieni, ECP ed eosinofili periferici.

Si prescrive un broncodilatatore rapido (SABA) al bisogno e alla paziente viene spiegata la necessità di aderenza al trattamento, tassativa per arrivare ad un buon controllo dei sintomi. Si propone anche alla paziente di tenere un diario su cui annotare eventuali episodi rilevanti che abbiano una significatività tale da costringerla a ricorrere ad ulteriori farmaci o a visite al Pronto Soccorso.

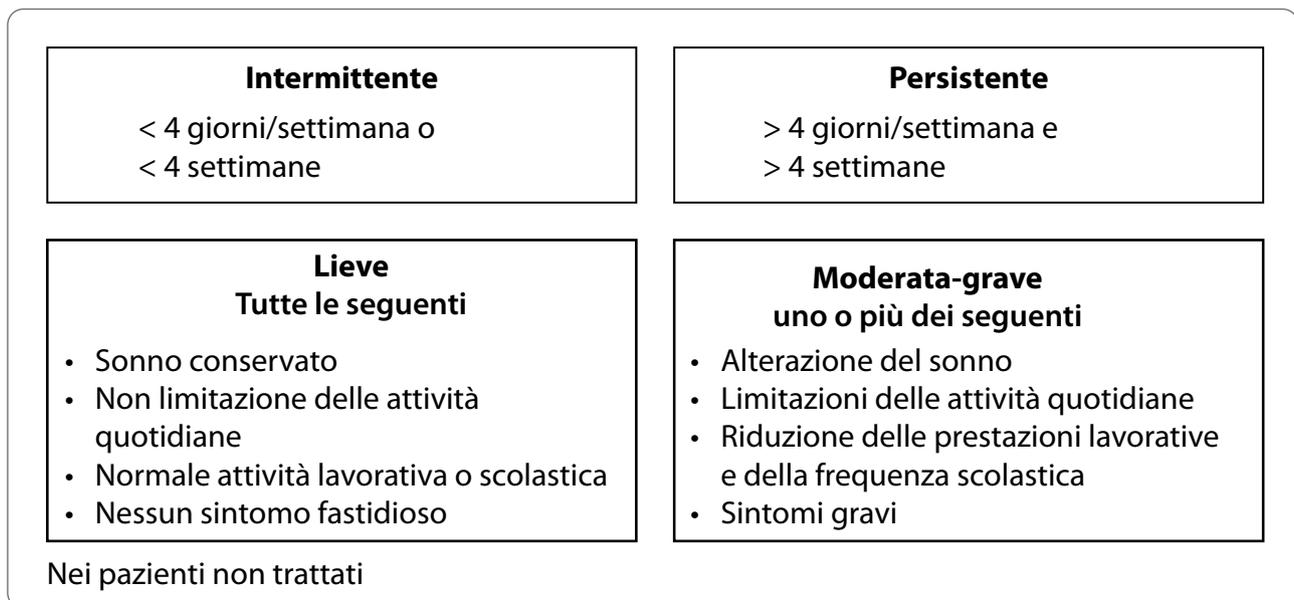


Figura 1 Classificazione ARIA della rinite allergica. Tratto da [7] mod.

Viene anche proposto un controllo ad un mese a meno che non si presentino sintomi importanti in precedenza.

La paziente torna dichiarando discreto beneficio dalla terapia che ha ben tollerato e descrive un episodio di tosse notturna con ricorso all'utilizzo di SABA.

Discussione e conclusioni

Questo caso clinico rafforza la convinzione che un buon trattamento della rinite, patologia che spesso si associa all'asma, sia di fondamentale importanza, come anche sottolineato da lavori recenti.

Alle vie aeree superiori si deve prestare sempre più attenzione, specie in quei casi in cui, nonostante una corretta terapia, non si ottenga un buon controllo dell'asma.

Abbiamo oggi a disposizione farmaci sicuri come l'ebastina, antistaminico di seconda generazione, maneggevole, privo di effetti collaterali che può essere di valido aiuto, anche perché esso produce un aumento della soglia di polline necessaria per indurre una reazione allergica in un test di provocazione nasale.

Il suo dosaggio non deve essere modificato in pazienti anziani o con insufficienza epatica e renale.

Il caso clinico qui presentato è la chiara testimonianza che, come numerosi studi hanno dimostrato, soggetti rinotici possano nel corso della vita sviluppare asma o viceversa, ma come tale associazione sia spesso sottovalutata.

Un recente articolo di De Marco che analizza i dati del trend di prevalenza di asma e rinite allergica in Italia dal 1991 al 2010, mostra che queste patologie sono in aumento di circa il 35%, e che il loro peso è dovuto in gran parte all'incapacità di una corretta gestione e di un'adeguata programmazione sanitaria.

Asma, rinite allergica, rinite cronica e rinosinusite cronica sono comorbidità che ampiamente sono state messe in relazione: la prevalenza di asma aumenta con l'aumentare di sintomi nasali e la prevalenza di tutte le comorbidità nasali cresce con l'aumentare dei sintomi delle vie aeree inferiori, tutti in modalità dose-risposta.

L'espressione dei sintomi e il pattern dei fattori di rischio per asma differiscono molto tra soggetti asmatici con rinite allergica e quelli senza rinite suggellando così l'ipotesi che le comorbidità rinitiche potrebbero essere un marcatore di fenotipi di asma.

Numerosi studi inoltre sottolineano come la comorbidità nasale sia associata non solo alla prevalenza dell'asma, ma anche alla sua gravità. Questo tende ancora di più ad avvalorare il concetto di comorbidità asma e rinite e che le vie aeree superiori debbano essere sempre valutate.

I numerosi trial sull'asma riferiscono che i pazienti che raggiungono un totale controllo hanno una buona qualità

di vita, che la rinite è presente in circa l'80% di questi pazienti e che impatta su controllo e qualità di vita. Braidò e colleghi hanno esplorato questo aspetto e hanno voluto verificare se effettivamente questo accade nella vita reale. La conclusione a cui sono giunti è che un'ottima qualità di vita è un target raggiungibile, ma che nella vita reale questo accade di rado se l'asma è associata alla rinite allergica. Inoltre, indagando quali sintomi e segni i pazienti associassero alla loro malattia è risultato evidente come una corretta educazione del paziente nel riconoscere i sintomi sia un fattore fondamentale non solo per raggiungere una buona qualità di vita, ma anche per mantenerla.

È necessario dunque migliorare l'approccio al paziente proponendo un trattamento che non sia standardizzato ma che sia costruito sul paziente, sulla sua malattia, e soprattutto sulla sua persona.

Risulta ben evidente e da più parti dimostrato come, di fronte ad un paziente con asma o rinite allergica, sia necessario prestare attenzione alle vie aeree superiori ed inferiori, così come appare importante una gestione multidisciplinare, basata sulla condivisione integrata tra specialisti, per raggiungere un buon livello di controllo di entrambe le patologie e una soddisfacente qualità di vita del paziente che deve essere il più possibile libero da sintomi per poter svolgere un'attività lavorativa o scolastica e una buona vita di relazione.

Ma ancora più numerosi sono gli studi che sottolineano l'importanza di una corretta educazione del paziente in un approccio personalizzato e di un buon rapporto medico-paziente per raggiungere l'obiettivo di un controllo reale di asma e rinite allergica.

Si viene così a realizzare il nuovo sistema di cura cosiddetto delle 4P: una medicina predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa, in cui ogni individuo viene esaminato come un'entità singola costituita da predisposizione genetica ed ambiente. Questo di conseguenza consentirà un approccio terapeutico personalizzato e soprattutto partecipativo perché il paziente sarà coinvolto nel processo di cura che prevede da parte del medico uno sforzo informativo ed educativo che sicuramente gioverà a medici, pazienti e anche alla società nella sua globalità.

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia di riferimento

1. Scadding G, Walker S: Poor asthma control? Then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Resp J* 2012;21(2):222-228.
2. GINA - Progetto Mondiale Asma: Linee guida italiane. Aggiornamento 2011. [www.ginasma.it]

3. Eriksson J, Bjerg A, Lötvald J, Wennergren G, Rönmark E, Torén K, Lundbäck B: **Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma.** *Respir Med* 2011, **105**:1611–1621.
4. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA: **Allergic rhinitis and asthma require an integrated management.** *Thorax* 2012, **1**: doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201666.
5. de Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O, Braggon M, Bugiani M, Casali L, Cazzoletti L, Cerveri I, Fois AG, Girardi P, Locatelli F, Marcon A, Marinoni A, Panico MG, Pirina P, Villani S, Zanolin ME, Verlato G; GEIRD Study Group: **Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010.** *Eur Resp J* 2012, **39**:883–892.
6. Braido F, Baiardini I, Menoni S, Gani F, Senna GE, Ridolo E, Schoepf V, Rogkakou A, Canonica GW: **Patients with asthma and comorbid allergic rhinitis: is optimal quality of life achievable in real life?** *PLoS One* 2012, **7**(2): e31178.
7. *Progetto Mondiale ARIA 2012. Linee Guida italiane.* [www.progetto-aria.it]

Una giornata diversa

Giovanni Michetti

USC Pneumologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italia

email address: gmichetti@ospedaliriuniti.bergamo.it

Caso clinico

Erano ormai due giorni che, insolito per quel periodo dell'anno, la pioggia aveva smesso di cadere con intensità e un caldo sole di maggio scaldava piacevolmente l'aria, mitigato da un brezza costante.

Per Davide, un bel ragazzo alto e robusto, la giornata non era iniziata molto bene, durante la notte aveva dormito con le finestre aperte, ma con un sonno disturbato da un'ostruzione nasale persistente con uno scolo di liquido acquoso che lo aveva costretto a soffiarsi il naso più volte.

A 18 anni, non aveva nella sua storia malattie degne di questo nome, anche se da due anni in primavera accusava crisi di starnuti e saltuaria ostruzione nasale, che lo disturbavano soprattutto la notte e in occasione dello sforzo fisico (Davide era un "runner" di buona levatura), crisi di tosse che insorgevano all'inizio della corsa e si ripresentavano al termine dell'allenamento.

Avendo i genitori entrambi con problemi allergici aveva accantonato i disturbi, con la noncuranza tipica dei giovani, etichettandoli come probabilmente della stessa natura. Non si era rivolto al suo medico curante e al bisogno aveva assunto una compressa dell'antistaminico che anche i suoi genitori utilizzavano, un prodotto a base di ebastina che si scioglieva rapidamente in bocca e garantiva un rapido sollievo dai sintomi della rinite. Mai nella sua vita aveva avuto problemi di allergia ad alimenti o a farmaci, non fumava, frequentava l'ultimo anno di liceo e da pochi mesi aveva accolto nella sua camera un gattino, un trovatello adottato, abbandonato chissà da chi l'estate prima.

Ma quella mattina le cose non promettevano nulla di buono, dal risveglio, oltre ai sintomi rinitici, era comparsa una tosse insistente che con l'andar del tempo si era accompagnata con un respiro "strano" che sembrava quasi un sibilo. La madre prima di uscire gli aveva suggerito di

spruzzarsi uno spray dosato del padre a base di salbutamolo, ma vuoi perché non lo sapeva usare bene, vuoi perché ne aveva assunto solo due spruzzi, la situazione non era migliorata. Nonostante la sua usuale tranquillità l'ansia cominciava a farsi sentire perché il respiro nell'arco di poche ore si era fatto pesante e l'essere solo in casa non aiutava.

Alla fine si era deciso ad inviare un sms all'amico del cuore che, appena arrivato da lui e vedendolo in quello stato, lo aveva caricato in auto e portato al Pronto Soccorso (PS) del vicino ospedale.

Il medico di turno come prima cosa aveva auscultato il suo torace, rilevando un respiro ridotto con intensi sibili e gemiti espiratori, e misurata la saturazione di ossigeno, aveva scrollato il capo avendo letto un valore del 92%.

Aveva chiesto a Davide di riempirsi i polmoni e di soffiare con forza in un piccolo apparecchio che misurava un parametro molto importante per la funzione respiratoria, chiamato FEV₁ e il dato che ne era risultato non era sembrato piacerli, 1.200 ml...

La sensazione che la situazione meritasse attenzione era palpabile e confermata dal posizionamento di un accesso venoso e di una maschera per l'ossigeno dopo che erano stati somministrati 2 spruzzi di salbutamolo.

In vena era stato somministrato del metilprednisone 40 mg e si era continuato con regolarità a somministrare spruzzi di salbutamolo ogni 20-30 minuti.

Fortunatamente non tutto quel giorno era nato sotto una cattiva stella e dopo alcune ore Davide era potuto uscire dal PS con una prescrizione in tasca per degli accertamenti da eseguire (spirometria completa, dosaggio FeNO, prove allergologiche, visita ORL) e per una terapia per i giorni seguenti a base di prednisone 25 mg 1 cp per bocca per 5 giorni, montelukast 10 mg 1 cp, ebastina 10 mg 1 cp al giorno e una spray dosato con un'associazione

di un cortisonico inalatorio (CSI) e di un broncodilatatore β_2 -stimolante a lunga durata d'azione (LABA) da assumere al dosaggio di due spruzzi ogni 12 ore, più 2 spruzzi al bisogno.

Dopo un mese di terapia la situazione si era normalizzata e Davide stava per portare al proprio medico gli accertamenti prescritti. Aveva già aperto i referti e aspettava di chiedere chiarimenti riguardo alle positività riscontrate dall'allergologo (graminacee e derivati epidermici del gatto) e a quanto rilevato dallo specialista otorino che aveva evidenziato un'ipertrofia dei turbinati.



Un poco lo preoccupava anche il test di funzione respiratoria, eseguito due giorni dopo l'accesso in PS che recitava: sindrome disventilatoria di tipo ostruttivo di grado moderato (FEV_1 62%) con test di bronco reversibilità con salbutamolo 200 mcg positivo (+18%).

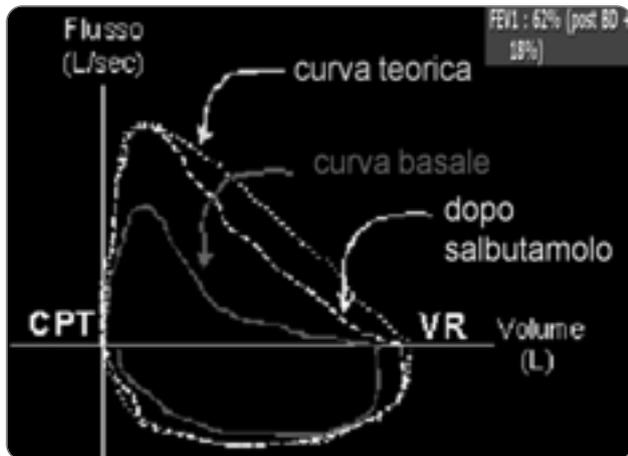


Figura 2 Curva flusso/volume teorica e misurata prima e dopo broncodilatazione.

Avrebbe potuto riprendere l'attività agonistica a cui tanto teneva? Come era possibile che senza preavviso una sintomatologia così importante avesse potuto manifestarsi?

Commento e conclusioni

Il caso descritto si presta ad alcune riflessioni di approfondimento.

In primo luogo sottolinea lo stretto rapporto tra rinite e asma che condividono agenti eziologici e fattori di rischio.

La rinite allergica è un problema sanitario globale che colpisce dal 5 al 35% della popolazione. La proporzione di pazienti con rinite che soffrono anche di asma si valuta intorno al 30%. La proporzione di pazienti con asma che soffrono anche di rinite varia tra il 46% e l'82%. La rinite è un fattore di rischio per la comparsa di asma e due recenti studi [1-2] hanno mostrato che i pazienti con asma e rinite presentano un'asma più sintomatica.

Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree. Quando coesistono le due patologie è necessaria una strategia terapeutica combinata.

Broncospasmo da esercizio fisico: si presenta in una percentuale elevata di bambini e giovani asmatici (dal 60 all'80%).

La prevalenza di rinite e asma negli atleti risulta essere maggiore che nella popolazione generale, con valori compresi tra il 4% e il 54%.

Il rischio di asma è strettamente associato all'esistenza di una condizione di atopia e alla sua gravità.

È opportuno segnalare come riacutizzazioni gravi possano comparire anche in soggetti con una storia precedente di asma lieve, anche se sono più probabili in soggetti con asma moderato-grave. I pazienti con un ricovero ospedaliero o un accesso in PS per asma costituiscono una popolazione a rischio di nuove gravi riacutizzazioni asmatiche e vanno monitorati con maggior attenzione.

Venendo al trattamento, va sottolineata l'importanza di un trattamento integrato rinite/asma che non può non prevedere al primo passo l'allontanamento dell'allergene (gatto). Senza entrare nell'eventuale approccio con immunoterapia desensibilizzante, e prendendo invece in considerazione il trattamento farmacologico, si sottolinea che esso dovrebbe essere il più semplice possibile, il paziente dovrebbe essere informato ed educato a proposito della patologia e dei farmaci e l'aderenza dovrebbe essere periodicamente verificata.

Relativamente alla rinite, le linee guida nella forma intermittente/moderata prevedono l'utilizzo di un antistaminico di II generazione, tra i quali sicuramente l'ebastina costituisce una molecola interessante per la sua efficacia, verosimilmente legata anche all'attività verso molteplici fattori dell'infiammazione, alla sua comodità d'uso (una sola somministrazione giornaliera che favorisce la compliance alla prescrizione), alla rapidità d'azione (legata alla formulazione con assorbimento perorale), alla maneggevolezza (con possibilità di assunzione di 20 mg nei casi più gravi).

Lo steroide nasale e l'antileucotrienico completano l'approccio alla sintomatologia rinitica, trovando il secondo una particolare indicazione nei pazienti con la doppia patologia rinite/asma e con asma da sforzo.

Venendo al trattamento dell'asma, la combinazione tra CSI a dosi medio-basse + un β_2 -agonista a lunga durata d'azione si è dimostrata più efficace rispetto alle altre opzioni su vari indicatori di controllo dell'asma (sintomi, funzione polmonare, riacutizzazioni) e sulla possibilità di ottenere il controllo dell'asma.

Le combinazioni precostituite disponibili sono: fluticasone/salmeterolo (FP/Salm), budesonide/formoterolo (Bud/Form), budesonide/formoterolo in formulazione HFA-extrafine (BDP/Form HFA-ef).

FP/Salm e Bud/Form sono ugualmente efficaci su vari indici di controllo dell'asma, quando usate a dosi equivalenti di corticosteroidi inalatori.

BDP/Form HFA-ef è stata valutata in due studi a 3 mesi [3-4], mostrando simile efficacia rispetto alle altre combinazioni relativamente a indicatori clinici e funzionali e migliore efficacia rispetto ai due componenti separati.

È stato dimostrato che la combinazione fissa Bud/Form è efficace come terapia di fondo e può essere aggiunta come uso al bisogno (strategia SMART) [5].

Questo approccio ha determinato una riduzione delle

riacutizzazioni di asma, con un miglioramento del controllo sia negli adulti che negli adolescenti, con dosi medie di trattamento relativamente basse.

La strategia SMART si è dimostrata efficace in soggetti con asma di diversa gravità (da moderato a grave) e non ha dimostrato una perdita di controllo nel tempo dell'infiammazione bronchiale.

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia di riferimento

1. Braido F, Baiardini I, Menoni S, Gani F, Senna GE, Ridolo E, Schoepf V, Rogkakou A, Canonica GW: **Patients with asthma and comorbid allergic rhinitis: is optimal quality of life achievable in real life?** *PLoS One* 2012, **7**:e31178. Epub 2012 Feb 17.
2. Spector S, Wallace D, Nicklas R, Portnoy J, Blessing-Moore J, Bernstein D, Cox L, Oppenheimer J, Lang D, Schuller D, Randolph C, Tilles S, Khan D, Dykewicz MJ: **Comments on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines.** *Allergy Clin Immunol* 2011, **127**:1641-16422.
3. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, Santagata R, Spatafora M, Nicolini G, Bellia V: **Effects of extra-fine inhaled bclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma.** *Allergy* 2010, **65**:897-902.
4. García Arieta A: **On the superiority of BDP/FF HFA pMDI fixed combination over the free combination of BDP CFC pMDI and FF DPI.** *Respir Med* 2009, **103**:1969-1970
5. Reddel HK, Yan KY: **Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma.** *Thorax* 2011, **66**:86-87.

Progressione dell'approccio terapeutico nella rinite e nell'asma

Mercedes Pasquali

UOC Pneumologia, IRCCS AO S. Martino, Genova, Genova, Italia
email address: mercedes.pasquali7@gmail.com

Caso clinico

Uomo di 44 anni, affetto fin dall'infanzia da rinite allergica ed asma intermittente da sensibilizzazione a graminacee, epitelio di gatto e cavallo. Il paziente presenta familiarità per rinite allergica, nega tabagismo, riferisce di svolgere un lavoro impiegatizio.

Per anni ha goduto di buona salute risultando paucisintomatico per rinite nel periodo primaverile (ha assunto in modo sporadico spray nasali a base di steroide e vasoconstrictori) e riferisce rari episodi di rinite allergica grave con rinorrea, starnutazioni, accompagnati da episodi di

asma bronchiale, ma solo se a contatto con gli animali verso cui è sensibilizzato. Nel corso dell'ultimo mese si sono verificati due inaspettati episodi di broncospasmo, insorti in un primo caso dopo sforzo, mentre un secondo episodio è avvenuto durante la notte, con interruzione del sonno; dopo aver assunto salbutamolo spray, il sintomo è regredito. Ad un'anamnesi più accurata emerge che da alcuni anni i sintomi rinitici di ostruzione e prurito nasale sono stati persistenti, ma sottovalutati perché, secondo il paziente, non concomitanti con più fastidiosi rinorrea e starnuti. Non avendo dato molto peso al sintomo,

il paziente non ha assunto alcuna terapia. Dal punto di vista clinico presenta persistenza dei sintomi rinitici e sensazione di respiro corto. All'esame obiettivo toracico si evidenzia lieve broncostenosi all'auscultazione; la spirometria risulta nella norma. Con SPT (skin prick test) emergono nuove sensibilizzazioni, agli acari maggiori e ad alcuni acari minori. Pertanto viene intrapresa terapia con antistaminico, antileucotrieno, steroide e β_2 agonista inalatorio a basso dosaggio e con salbutamolo al bisogno. Viene anche consigliata una rivalutazione della terapia dopo tre mesi per eventuale modifica della stessa.

Discussione

Similitudini morfopatologiche della rinite e dell'asma

La rinite allergica è una patologia determinata dalla flogosi della mucosa nasale, caratterizzata da sintomi quali rinorrea, starnutazione, ostruzione e prurito nasale, che presenta una prevalenza del 10-20% nella popolazione generale [1] ed è basata su una reazione IgE mediata con produzione e liberazione di cellule, mediatori e citochine della flogosi allergica. Spesso si accompagna ad uno stato infiammatorio della congiuntiva con lacrimazione, prurito, iperemia. A seconda della modalità di presentazione si distingue in intermittente e persistente (Linee guida ARIA) [2]. La rinite allergica spesso non si manifesta in modo isolato ma nel contesto di altre comorbidità (asma bronchiale, sinusopatia, otite, poliposi nasale, disturbi del sonno).

L'asma bronchiale allergico allo stesso modo è determinato dalla flogosi cronica delle basse vie aeree, accompagnata ad ostruzione bronchiale reversibile ed iperreattività bronchiale. I dati di incidenza dell'asma non appaiono in aumento, tuttavia una percentuale significativa di pazienti con sintomi asmatici risulta essere senza diagnosi e, qualora la diagnosi sia stata fatta, il controllo della malattia spesso non è sufficiente [3]. Dalla letteratura ci è noto come in una percentuale alta di casi la rinite persistente sia associata ad asma bronchiale; da quest'evidenza deriva l'indicazione, in caso di rinite persistente, ad effettuare accertamenti anche per l'asma [4]. Da anni in particolare è noto il meccanismo che sta alla base della comorbidità rinite asma; circa il 40% dei pazienti affetti da rinite allergica sviluppa anche asma e l'80% dei pazienti asmatici presenta anche la rinite [4]. La concomitanza di queste patologie è giustificata dall'anatomia delle vie respiratorie che hanno analoga struttura; infatti, sia la parete delle alte vie, che quella bronchiale sono caratterizzate da epitelio pseudostratificato ciliato, sottile membrana basale, cellule e ghiandole mucipare che presentano un'estesa vascolarizzazione ed innervazione parasimpatica. Inoltre anche

dal punto di vista fisiopatologico entrambi i meccanismi sono mediati dall'infiammazione allergica, dalla presenza di iperreattività bronchiale aspecifica, dalla angiogenesi, dai riflessi neuro-umorali e quindi dall'interazione naso-bronchi. Diversi studi hanno dimostrato come la stimolazione allergica della mucosa nasale produca una risposta infiammatoria anche a livello bronchiale e, similmente, come la stimolazione bronchiale generi flogosi nelle alte vie respiratorie. Un'altra evidenza è data dalla presenza di iperreattività bronchiale che può comparire nel tempo in pazienti affetti da rinite allergica [5].

Aspetti terapeutici

Un'indicazione all'approccio terapeutico di rinite ed asma ci viene fornito rispettivamente dal documento ARIA per la rinite [6] e dal documento GINA [7] per l'asma. Anche nella terapia ovviamente asma e rinite presentano punti di contatto. L'istamina è il principale mediatore dello sviluppo dei sintomi rinitici nei pazienti atopici [8], pertanto l'antistaminico è il farmaco di primo utilizzo per ridurre i sintomi della rinite allergica; sintomi che spesso, pur trattandosi di una patologia non grave, invalidano in modo significativo la qualità di vita del paziente influenzando l'attività lavorativa, il tempo libero, il sonno ed avendo quindi anche implicazioni sulla vita sociale del paziente [9]. Vista l'elevata prevalenza di questa patologia notevole è anche l'impatto economico che ne deriva (ad esempio compromissione dell'attività lavorativa) [10].

Tra gli antistaminici, quelli di seconda generazione hanno mostrato buona efficacia (con minori effetti collaterali rispetto a quelli di prima generazione) nel trattamento della rinite allergica intermittente e persistente. Vari studi eseguiti verso placebo rilevano una differenza significativa nel miglioramento dei sintomi [11] nel gruppo trattato con farmaco (cetirizina, ebastina, loratadina ed altri); altri confrontano le diverse molecole utilizzate allo stesso dosaggio [12] valutando sia l'efficacia sui sintomi che sui parametri *in vitro*.

Lo steroide inalatorio è l'altro farmaco fondamentale nella gestione terapeutica della rinite agendo sui meccanismi della reazione allergica, sulla permeabilità vascolare, sull'edema e sull'angiogenesi (fondamentale nel conseguente rimodellamento delle vie aeree) [13,14]; anche gli antistaminici hanno attività contrastante questo meccanismo. Ad esempio la carebastina, che è il metabolita attivo dell'ebastina, sembra avere attività anti-angiogenetica sia *in vivo* che *in vitro* [15].

Conclusioni

Il caso clinico prende in esame un paziente affetto da rinite, patologia non trattata in modo appropriato quando

presentava caratteristiche di stagionalità ed ancora meno quando è diventata persistente a causa della nuova sensibilizzazione (acari); un trattamento mirato ai sintomi ritnici avrebbe potuto forse prevenire il peggioramento dell'asma. Quest'ultima, nota al paziente con caratteristiche di intermittenza, ora deve essere considerata persistente lieve e pertanto trattata secondo le linee guida in modo appropriato. Tra le raccomandazioni delle linee guida troviamo l'approccio progressivo nella terapia dell'asma che prevede di modificare la stessa in base al controllo dei sintomi, con l'obiettivo di ottenere un buon controllo con la quantità minore di farmaci (Tabella 1).

Conflitto di interessi

L'Autore non ha relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia

1. Bjorksten B: **Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods.** *Eur Respir J* 2004, **24**:406-412.
2. Bousquet J: **Allergic rhinitis and its impact on asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**: S147-S334.
3. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ: **Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over.** *J Asthma* 2006, **43**:75-80.
4. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW: **United airways disease: therapeutic aspects.** *Thorax* 2000, **55**(Suppl.2):S26-27.
5. Corren J: **Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergens.** *J Allergy Clin Immunol* 1992, **89**:611-618.
6. Bousquet J et al: **Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): In collaboration with the World Health Organization; executive summary.** *Allergy* 2002, **57**:841-855.
7. *Global Initiative for Asthma. Versione Italiana, aggiornamento 2011. GINA - Progetto Mondiale Asma: Linee guida italiane. Aggiornamento 2011.* [www.ginasma.it].

Tabella 1 Approccio progressivo alla terapia dell'asma

Livello di controllo dell'asma	Modifiche alla terapia
Buono	Mantenimento della stessa terapia o effettuare step-down
Parziale	Valutare la possibilità di step-up e l'aderenza al trattamento
Insufficiente	Eseguire lo step up con l'obiettivo del controllo dei sintomi e programmare controllo a breve
Riacutizzazione asmatica	Terapia della riacutizzazione e rivalutazione successiva

8. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, Fokkens W, Lockey R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio RM, Price D, Simons FE, Vignola AM, Warner JO; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): **Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis.** *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).* *Allergy* 2003, **58**:192-197.
9. Baiardini I, Braido F, Brandi S, Canonica GW: **Allergic diseases and their impact on quality of life.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; **97**:419-428.
10. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL: **Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis.** *Curr Med Res Opin* 2004, **20**:305-317.
11. Storms WW: **Clinical studies of the efficacy and tolerability of ebastine 10 or 20 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the US.** *Drugs* 1996, **52**(Suppl.1):20-26.
12. Frossard N, Benabdesselam O, Purohit A, Mounedji N, Pauli G: **Activity of ebastine (10 and 20 mg) and cetirizine at 24 hours of a steady state treatment in the skin of healthy volunteers.** *Fundam Clin Pharmacol* 2000, **14**:409-413.
13. McDonald DM: **Imaging of angiogenesis in inflammation and cancer: lesson for novel treatment of allergic rhinitis.** *Clin Exp Allergy Reviews* 2007; **7**:11-18.
14. Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW, Ward C, Harding R, Walters EH: **Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma.** *Thorax* 2007, **62**:314-319.
15. Das AK: **Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1 receptor itself through activation of receptor gene transcription.** *J Pharmacol Sci* 2007, **103**:374-382.

Evoluzione e peggioramento di un quadro clinico

Riccardo Giuliano¹, Salvatore Privitera¹, Ignazio La Mantia²

¹CPM (Centro per la prevenzione e il monitoraggio dell'Insufficienza respiratoria), ASP Catania, Giarre (CT), Italia

²UOC di Otorinolaringoiatria, PO di Acireale (CT), ASP Catania, Acireale (CT), Italia

email addresses: RG: dottor.giuliano@gmail.com; SP: direzione@cpm-pneumologia.it; ILM: igolama@gmail.com

Paziente di anni 45, sesso maschile, commerciante di prodotti caseari.

Fumatore da circa 20 anni di 20 pack/year. Ipertensione arteriosa da circa 10 anni, non trattata farmacologicamente, dislipidemia, episodio di flebite all'arto inferiore dx 5 anni fa. Appendicectomia all'età di 12 anni.

Aprile 2008

Il paziente lamenta la comparsa di episodi di tosse accessoriale, spesso produttiva con espettorazione mucosa e dispnea da sforzo (MRC 3), inoltre ostruzione nasale bilaterale in progressivo peggioramento negli ultimi 10 anni e rinite catarrale perenne più accentuata nel periodo pri-

maverile, in cui si associano prurito nasale, salve di starnuti, iposmia, iperlacrimazione e congiuntivite.

Buone condizioni generali, facies composita, obesità viscerale di grado lieve (BMI 34), PA 150/90 mmHg, FC 82/min., FR 18 /min, SpO₂ 96%, ACT (Asthma Control Test): 20.

E.O.T.:Torace normoespansibile, FVT normotrasmeso, suono chiaro polmonare, MV aspro alle basi, presenza di rari gemiti in ed espiratori localizzati in regione medio-toracica bilateralmente.

Test di broncoreversibilità: modesto deficit ventilatorio a patogenesi ostruttiva; reversibilità statisticamente significativa dopo inalazione di 400 mcg di salbutamolo.

Skin prick test: ParietariaJudaica (+++).

Rx torace: nulla di rilevante (ndr); *Consulenza cardiologica:* ndr.

Consulenza ORL: l'indagine rinofibroskopica evidenzia una poliposi etmoidale bilaterale con rinorrea catarrale posteriore a partenza etmoido-mascellare, ostruzione dei complessi ostio-meatali e marcata ipertrofia dei turbinati inferiori e medi. Non viene rilevata nessuna alterazione anatomica delle componenti osteo-cartilaginee del setto nasale (Figura 1). Citologia nasale: presenza di numerosi granulociti eosinofili, molti dei quali in degranulazione.



Figura 1 Rinofibrosopia: poliposi etmoidale bilaterale, rinorrea catarrale posteriore, ostruzione ostio-meatale, ipertrofia dei turbinati inferiori e medi.

TC massiccio facciale: ipertrofia dei turbinati nasali inferiori e medi, poliposi etmoidale, massivo opacamento e oblitterazione dei seni frontali, della bulla e dei seni mascellari a carattere sinusopatico.

Conclusione diagnostica: asma bronchiale lieve continua (GINA), rinite allergica di grado lieve persistente e poliposi nasale in soggetto con sindrome metabolica, fumatore.

Il paziente viene sottoposto a trattamento chirurgico funzionale naso-sinusale. Terapia farmacologica prescritta: budesonide 400 mcg per via inalatoria bid, ebastina 10 mg/die, fluticasone furoato 110 mcg/die per via nasale, olmesartan 10 mg 1 cpr/die, atorvastatina 20 mg 1 cpr/die.

Raccomandazioni: abolizione tabagica, calo ponderale, attività motoria aerobica.

Novembre 2009

Dopo un periodo di parziale miglioramento dei sintomi precedentemente descritti, a seguito di perfrigerazione, ricomparsa degli accessi di dispnea e accentuazione della tosse produttiva con abbondante espettorazione mucosa e rinorrea. Il paziente non ha peraltro effettuato alcuna dieta o attività fisica né terapia medica; continua inoltre a fumare.

ACT16, SpO₂ 95%, FR 22 atti/min., FC 88/min., PA 130/80 mmHg, BMI 34.

EOT: Fischi e sibili diffusi su tutto l'ambito polmonare.

Test di broncoreversibilità: moderato deficit ventilatorio a patogenesi ostruttiva; reversibilità statisticamente significativa dopo inalazione di 400 mcg di salbutamolo.

Consulenza ORL: la rinofibroskopica evidenzia un'assenza di recidive della poliposi nasale ma presenza di rinorrea catarrale posteriore e lieve ipertrofia dei turbinati inferiori e medi. Citologia nasale: presenza di numerosi mastociti.

Conclusione diagnostica: esacerbazione di asma bronchiale e rinite mista allergica e mastocitaria di grado severo-persistente in fumatore con sindrome metabolica.

La citologia nasale, ripetuta al di fuori del periodo pollinico ci ha infatti orientato per una forma di rinite mista, in cui alla componente allergica si associa una rinite vasomotoria aspecifica caratterizzata dalla presenza di numerosi mastociti e clinicamente da secrezione catarrale e ostruzione nasale.

Terapia: salmeterolo/fluticasone 25/250 mcg 2 inalazioni bid, montelukast 10 mg/die, ebastina 10mg/die, fluticasonefuroato 110 mcg/die per via nasale, olmesartan 10 mg/die, atorvastatina 20 mg /die.

Raccomandazioni: abolizione tabagica, calo ponderale,

attività motoria aerobica. Controllo a 3 mesi: stabilizzazione clinica.

Da febbraio 2010 a marzo 2012, il paziente non ha effettuato alcuna terapia di fondo, utilizzando i beta agonisti solo al bisogno e ha continuato a fumare, nessuna dieta, prevalente sedentarietà.

Marzo 2012

A seguito di episodio febbrile, progressivo peggioramento dei sintomi con dispnea ingravescente (MRC 4), tosse produttiva con espettorazione muco-purulenta, polipnea. SpO₂ 93%, FR 26 /min., FC 92 /min, PA 140/90 mmHg, BMI 38.

EOT: rantoli crepitanti localizzati alle basi, sibili e gemiti espiratori diffusi.

Test di broncoreversibilità: grave deficit ventilatorio a patogenesi ostruttiva; incremento del FEV₁ del 7,2% dopo inalazione di 400 mcg di salbutamolo.

Diffusione alveolo-capillare al CO: lievemente ridotta.

6MWT: marcata riduzione della tolleranza all'esercizio fisico sub-massimale associata a significativa desaturazione ossiemoglobinica.

EGA: PaO₂ 62 mmHg; PaCO₂ 50 mmHg; Ph 7.38.

Monitoraggio notturno cardiorespiratorio: apnea ostruttiva nel sonno di grado severo associata ad insufficienza respiratoria notturna (AHI: 44, ODI: 40, saturazione media 85%, t90 > 30%).

HRCT torace: reperto di diffuso ispessimento dell'interstizio peribroncovascolare più evidente a livello delle piramidi basali. Concomitano iniziali segni di enfisema a disposizione centrolubulare. Inoltre moderate alterazioni bronchiectasiche a carico dei lobi inferiori.

Esami ematochimici: aumento dei marker infiammatori (VES 1° 56 mm; PCR 34 mg/l).

Discussione

La peculiarità del caso presentato risiede nell'evoluzione del quadro clinico che, pur partendo da una frequente associazione di rinite e asma, entrambi di grado lieve persistente, è andato incontro ad un progressivo peggioramento dovuto alla scarsa aderenza alla terapia e alla coesistenza di comorbidità e fattori di rischio che ci hanno costretto allo step-up farmacologico e, per ultimo, a una rivalutazione clinico-diagnostica.

L'iter terapeutico iniziale, concordato con lo specialista ORL, prevedeva il trattamento della rinite con lo steroide topico e l'antistaminico, sì da ridurre l'ipersecrezione catarrale e il rischio di recidive di poliposi nasale. È da considerare, inoltre, che il coinvolgimento flogistico delle basse vie aeree è dato dal gocciolamento

retro-nasale delle secrezioni prodotte che colano, per effetto della gravità, nel sistema tracheo-bronchiale, ivi portando una quantità di mediatori chimici responsabili dell'insorgenza della flogosi cronica e dei conseguenti sintomi. Si è scelta l'ebastina, antistaminico di seconda generazione caratterizzato da un eccellente profilo di sicurezza scevro di cardiotoxicità, da un'ottima tollerabilità, da una notevole potenza e rapidità di effetto con lunga durata d'azione, dall'assenza di effetti sedativi sul sistema nervoso centrale e ottima compliance terapeutica. Il razionale della combinazione con il fluticasone furoato per via nasale nasce dalla sinergia con cui questi farmaci bloccano la cascata rinitica nel soggetto atopico, sfruttando un diverso meccanismo d'azione. Infatti, gli antistaminici agiscono nella fase precoce della risposta allergica durante la quale l'istamina gioca un ruolo primario rispetto alla fase ritardata che, invece, viene ben controllata dai corticosteroidi. Con il peggioramento dell'asma abbiamo sostituito la budesonide con l'associazione salmeterolo/fluticasone a pieno dosaggio e aggiunto l'antileucotriene, secondo le linee guida GINA, e il controllo a tre mesi mostrava una stabilizzazione delle condizioni cliniche. Il paziente si è successivamente presentato alla nostra osservazione dopo due anni senza effettuare alcuna visita di controllo in questa finestra temporale ed avendo peraltro interrotto la terapia di fondo. Il drastico decadimento delle condizioni respiratorie ed i nuovi elementi emersi dagli esami effettuati ci hanno posto dinanzi ad un nuovo quesito clinico: siamo ancora di fronte a una condizione, seppure grave, di asma bronchiale con comorbidità ORL, cardiologiche e metaboliche, o dovremmo prendere in considerazione un nuovo approccio diagnostico?

Certamente siamo di fronte a una nuova realtà clinica documentata dall'HRCT, dal declino della funzione respiratoria, dal cambiamento del tipo di dispnea da parossistica a ingravescente, dalla presenza di escreato purulento, ma anche dalla persistenza dell'abitudine tabagica: tutto ciò potrebbe aver creato uno shift dell'asma verso la BPCO o la coesistenza delle due patologie.

La giusta valutazione di questi possibili nuovi scenari, a nostro parere, potrà maturare nel tempo attraverso il monitoraggio delle condizioni cliniche in risposta alla scelta terapeutica, anche in considerazione delle comorbidità ORL, cardiologiche e metaboliche.

Conflitto di interessi

Gli Autori non hanno relazioni finanziarie con un'entità commerciale che abbia interesse nell'oggetto di questo articolo.

Bibliografia di riferimento

1. Bardeggia L, Palumbo P, de Benedictis FM: **Rinosinusite e asma: le ragioni di un concetto unitario.** *Rivista di Immunologia e Allergologia pediatrica* 2010, **5**:3-10.
2. De Luisi A, Mangialardi G, Ria R, Acuto G, Ribatti D, Vacca A: **Anti-angiogenic activity of carebastine: a plausible mechanism affecting air way remodeling.** *Eur Respir Journ* 2009, **34**:958-966.
3. Sastre J: **Ebastine in allergichrinitis and chronic idiopatic urticaria.** *Allergy* 2008, **63**:1-20.
4. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, Delfino RJ, Gilliland F, McConnell R, Bernstein L, Clarke CA, Reynolds P: **Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort.** *Thorax* 2009, **64**: 889-893.
5. Holgate St, Price D, Valovirta E: **Asthma out control? A structured review of recent patient surveys.** *BMC Pulm Med* 2006, **6**(suppl. 1):S2.
6. Gago M, Zervas E, Chanez P: **Update on severe asthma: what we know and what we need.** *Eur Respir Rev* 2009; **18**:58-65.
7. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, Poirier P: **The metabolic syndrome in patents with chronic obstructive pulmonary disease.** *J Cardiopulm Rehabil* 2005; **25**:226-232.
8. Ten Hacken NH: **Phisical inactivity and obesity. relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease?** *Proc Am Torac Soc* 2009, **6**:663-667.
9. *GINA- Progetto Mondiale Asma: Linee guida italiane. Aggiornamento 2011.* [www.ginasma.it].

Notiziario AIMAR

a cura di Stefano Nardini e Mario Polverino

email: snardini@qubisoft.it; mpolverino@qubisoft.it



Tutta una serie di novità

Come già annunciato nel notiziario del numero precedente di *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (MRM), da quest'anno, in seguito all'accordo con Springer Verlag Italia e alla pubblicazione "on line open access" esclusivamente in lingua inglese sul sito BioMed Central, la nostra rivista in formato cartaceo verrà pubblicata solo tre volte l'anno e, di conseguenza, anche i notiziari AIMAR saranno soltanto tre l'anno.

Il presente, pertanto, copre tutto il periodo che va dal Congresso Nazionale di Torino dello scorso aprile al Direttivo Nazionale svoltosi a metà settembre a Milano.

Il Congresso di Torino si è svolto nella cornice del Lingotto, che già nel 1995 aveva ospitato un Congresso Nazionale pneumologico a suo modo storico, e per i risultati raggiunti si è chiuso con un bilancio positivo, sia economico che scientifico.

Come molti probabilmente ricorderanno, dal 2006 l'evento congressuale ha una doppia "traccia", una italiana e una internazionale. Quest'ultima, la conferenza su "Management & Rehabilitation of Chronic Respiratory Failure" ha costituito, come nelle edizioni precedenti, una sorta di congresso mondiale della riabilitazione respiratoria. Giunta alla settima edizione, organizzata come sempre fin nei più minimi dettagli dall'allora Presidente AIMAR (ora Past-President), Claudio Donner, la conferenza ha visto dibattere al più alto livello le problematiche della gestione cronica dell'insufficienza respiratoria, iniziando con la presentazione ufficiale degli "Statement" ATS-ERS sulla riabilitazione respiratoria, e proseguendo poi con la declinazione del ruolo dell'attività fisica, dell'assistenza integrata e con il miglior approccio alla gestione della riabilitazione della BPCO e del periodo immediatamente successivo. Un "corpus" di strategie e nozioni che, se si riuscirà ad applicare anche in Italia con adeguata celerità, potrà consentire di ridurre da subito il carico individuale e sociale della patologia ostruttiva cronica respiratoria.

La traccia italiana, che in pratica rappresenta il Con-

gresso Nazionale triennale di AIMAR, è giunta alla terza edizione e ha approfondito - come i due precedenti e come è logico che sia per una associazione scientifica respiratoria con la missione di fornire una visione olistica del malato respiratorio - gli aspetti multidisciplinari delle più comuni patologie pneumologiche. Così, oltre ai temi tradizionali (tubercolosi, ossigenoterapia, endoscopia respiratoria, solo per fare degli esempi) sono state sviscerate anche problematiche respiratorie che si offrono a differenti punti di vista (cardiopatie, patologie neuro-psichiatriche, patologie della nutrizione).

L'indubbio successo dell'evento - tanto più significativo nell'attuale periodo di crisi - non deve però far perdere di vista i punti negativi, pochi ma non per questo meno significativi. La sede era sicuramente prestigiosa ma dispersiva in relazione al numero di eventi in contemporanea; in particolare alcune sessioni in lingua inglese sono andate quasi deserte nonostante il prestigio dei relatori che sono fra i massimi esperti internazionali del settore. Né valgono a bilanciare questi insuccessi le sessioni (che pure sono state la maggior parte) più che gremite (come ad esempio quella sulle interstiziopatie polmonari). Il nuovo consiglio direttivo eletto a Torino ha già preso in considerazione queste criticità e ha iniziato a ripensare l'organizzazione del prossimo evento, che si svolgerà fra tre anni, sotto il profilo costo-beneficio. La presenza di studiosi in grado di condensare in poco tempo tutti i progressi compiuti in tre anni dalla disciplina pneumologica mondiale nella patologia ostruttiva cronica è certamente un valore aggiunto al Congresso Nazionale AIMAR e un prezioso contributo all'evoluzione della pneumologia italiana. Tuttavia tale presenza dovrà essere resa più sostenibile economicamente e, dato che essa desta interesse in una minoranza di pneumologi, dovrà probabilmente essere trasformata in un corso di aggiornamento specialistico cui gli interessati saranno invitati a pre-iscriversi.

È stato accennato al nuovo organigramma AIMAR. Infatti il Congresso triennale ha coinciso con il rinnovo

delle cariche sociali. Fernando De Benedetto è divenuto il nuovo Presidente, Claudio Donner, Past-President, Stefano Nardini Vice-Presidente (e, in quanto tale, Presidente Eletto), Mario Polverino Segretario. La lista completa dei nuovi eletti e delle relative cariche sociali è riportata nella Tabella qui sotto a piè di pagina.

Non solo è cambiato l'organigramma: anche gli uffici AIMAR hanno una nuova sede e, come si vedrà più oltre, anche la nostra rivista scientifica si è rinnovata.

Tutti questi cambiamenti sono stati ratificati a Milano, nel corso della prima riunione del nuovo Consiglio Direttivo Nazionale. In questa occasione, sono state inoltre distribuite anche le deleghe da parte del Presidente. In particolare, per l'interazione con gli organismi internazionali sono stati delegati: Donner, Sanguinetti e Nardini; per i rapporti istituzionali: Nardini e Sanguinetti; per l'editoria: Sanguinetti; per il controllo delle attività segretariali e di tesoreria: Polverino; per i rapporti con le Regioni: Dal Negro e Polverino; per l'aggiornamento del sito internet societario: Carlone e Polverino; per il rapporto con le associazioni di Pazienti: Neri; per la programmazione dell'attività formativa Carlone e Nardini; per la progettualità ed organizzazione delle attività educazionali in collaborazione con Nardini: Neri; per i rapporti con le Università: Pistolesi; per i rapporti con le aziende farmaceutiche ed elettromedicali: Privitera. A Privitera è stata attribuita anche la delega per il supporto all'attività di Dal Negro in Sicilia e Calabria.

MRM

Infine, poche parole sulla rivista scientifica di AIMAR, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*.

Come i lettori avranno visto dalla copertina non è cambiata sola la veste editoriale, ma anche il "ranking" della rivista, che ora è indicizzata anche in PubMed.

Un'altra tappa significativa nell'affermazione della nostra società. Il tutto a soli 6 anni dall'uscita del primo numero (marzo 2006) del nostro giornale, a soli 3 anni dall'inclusione in Science Citation Index e a pochi mesi dall'accordo editoriale con Springer Verlag. Dal maggio 2012 la rivista è disponibile on line su BioMed Central e risulta indicizzata anche in Science Citation Index Expanded (SciSearch), Embase, Journal Citation Reports/Science Edition e Scopus. I nostri soci possono essere orgogliosi di una storia di successo che è anche loro: MRM è l'unica rivista italiana di ambito respiratorio con tali caratteristiche.

L'anno prossimo AIMAR celebrerà i suoi dieci anni di vita; è stata fondata infatti nel febbraio del 2003.

I "quattro gatti" che hanno proceduto all'atto notarile e che hanno creato lo statuto, sono diventati nel tempo diverse centinaia.

La società, sempre trattata da "cenerentola" della pneumologia dalle sorellastre, è negli anni divenuta interlocutore di rilievo per le istituzioni, le organizzazioni internazionali, le aziende farmaceutiche e, non ultimo, per i Colleghi, sia di area respiratoria sia di altre specialità.

Ora questa statura da protagonista nella scena medico-scientifica nazionale e internazionale viene riconosciuta anche dal "ranking" di eccellenza della rivista sociale.

Quale altra società scientifica può dire di aver fatto altrettanto in così breve tempo?

Ma anche se questo sembra molto, e in realtà non è poco, dobbiamo comunque sempre tenere presente che il momento attuale non deve essere considerato come un punto di arrivo, ma la base solida e necessaria per continuare a svolgere, nell'ambito della Medicina respiratoria, una attività di sempre maggiore intensità e qualità, a cui tutti dobbiamo concorrere con passione, competenza e lungimiranza.

Il Consiglio Direttivo Nazionale AIMAR 2012-2015

Presidenti Onorari

C. Grassi, Milano
B. Leoncini, Pisa

Past-President

C.F. Donner, Borgomanero (NO)

Presidente

F. De Benedetto, Chieti

Vice Presidente/Presidente Eletto

S. Nardini, Vittorio Veneto (TV)

Segretario Generale - Tesoriere

M. Polverino, Salerno

Componenti

S. Carlone, Roma
M. Neri, Albizzate (VA)
M. Pistolesi, Firenze
S. Privitera, Giarre (CT)

Direttore della Rivista

C.M. Sanguinetti, Roma

Coordinatore delle Attività Regionali

R. Dal Negro, Verona

***Multidisciplinary Respiratory Medicine (MRM)* è inclusa in PubMed Central e cambia modello di pubblicazione e di Editore**

Multidisciplinary Respiratory Medicine (MRM), la rivista scientifica ufficiale di AIMAR, è recentemente stata accettata per l'inclusione in PubMed Central ed è ora operativa l'indicizzazione degli articoli in inglese pubblicati su MRM nel database di PubMed Central. Questo importante e prestigioso passo dovrebbe consentire il raggiungimento in tempi contenuti di un Impact Factor adeguato.

Nel corso del 2012, grazie a un duplice accordo editoriale fra la Casa editrice Novamedia srl, Springer Verlag Italia srl e BioMed Central Ltd, MRM ha inoltre cambiato le sue modalità di pubblicazione.

MRM viene ora pubblicata on line open access in lingua inglese sul sito BioMed Central all'indirizzo **www.mrmjournal.com**. Nel contempo MRM viene stampata e distribuita da Springer Italia nella versione cartacea (comprendente sia la versione on line in inglese che una serie di articoli aggiuntivi e rubriche in italiano) con una veste grafica ampiamente rinnovata e la periodicità di un volume all'anno, composto da tre fascicoli, ognuno comprensivo di due numeri raggruppati della rivista.

La nuova modalità di pubblicazione on line costituisce un importante momento di crescita di MRM, anche per il prevedibile incremento della sua diffusione a livello internazionale.

Le quote di iscrizione ad AIMAR sono pertanto state differenziate, come si evince dalla scheda pubblicata nell'ultima pagina del giornale: 100 euro per specialisti pneumologi con rivista cartacea e 75 euro con rivista solo on line, 40 euro per specialisti non pneumologi e 20 euro per le professioni non mediche, sempre comprensivi della rivista on line.

I Soci che per il 2012 hanno sottoscritto la quota associativa annuale con diritto ad avere la rivista in formato cartaceo, riceveranno MRM nella versione integrale tre volte all'anno e avranno accesso privilegiato all'archivio on line della pubblicazione (**www.aimarnet.it**).

Ai Soci che invece hanno optato per la rivista in versione digitale sarà garantito l'accesso privilegiato all'archivio on line della pubblicazione (**www.aimarnet.it**).

NUOVI RECAPITI AIMAR

Si comunicano a tutti i Soci i nuovi recapiti della Segreteria AIMAR:

Casella Postale 42

28021 Borgomanero (No), Italia

Tel: +39 393 9117881

Fax: +39 0871 222024

email: segreteria@aimarnet.it

Aggiornamento sui progetti AIMAR



Multidisciplinary Respiratory Medicine dedica questa rubrica agli aggiornamenti sui progetti di ricerca e di studio organizzati da AIMAR: questa modalità consente un filo diretto tra AIMAR e tutti gli Associati per conoscere sempre e tempestivamente tutto quanto concerne l'attività scientifica ed operativa dell'Associazione

email: editorialoffice1@aimarnet.it

AIMAR – Progetti di studio in corso

Stefano Nardini¹, Alberto Visconti²

¹Vice Presidente/Presidente Eletto AIMAR

²Segreteria Scientifica Progetti AIMAR

Fin dalla sua fondazione AIMAR ha dedicato molte delle sue energie (e molto del suo budget) alla ricerca, intesa soprattutto come riflessione sulla attività clinica e sulle relative possibilità di miglioramento. Altra peculiarità di AIMAR è di aver indirizzato la ricerca lungo le vie indicate dalle organizzazioni sanitarie internazionali e in accordo con le raccomandazioni prodotte dalle associazioni governative.

Così, AIMAR, membro della Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dal 2005 ha prodotto lo studio osservazionale sulla BPCO "SOS Respiro" [1], lo studio farmaco-economico sulla BPCO "ICE" [2], lo studio sull'uso sperimentale delle spirometrie nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale "SPACE STUDY" [3] e un progetto di implementazione delle raccomandazioni dell'ERS (European Respiratory Society) sulla cessazione del fumo nei pazienti pneumopatici dal titolo "ICEPERG PROJECT" [4].

Alla prima Conferenza Nazionale di Consenso sulle Malattie Respiratorie Croniche, organizzata a Roma nel 2007 [5], hanno fatto seguito 17 convegni simultanei nelle regioni italiane comprensivi anche di una video conferenza da Roma sulle strategie della GARD con la partecipazione di Nikolai Kaltaev [6].

Rapporti sulle azioni svolte sono stati presentati alle Assemblee Internazionali annuali della GARD a Seoul nel 2007 [7] e a Istanbul nel 2008 [8].

Delle ricerche condotte sono state date notizie ai soci sia sul periodico *Aria, ambiente, salute* quando questo era gestito come giornale "ufficiale" di AIMAR e dal 2006 su *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. Per questo immaginiamo che molti lettori si chiederanno che senso abbia scrivere un aggiornamento relativo ai progetti di studio che AIMAR ha in corso dato che di questi è stata - e viene - data informazione nel notiziario AIMAR.

Le ragioni sono sostanzialmente tre: la prima è che lo spazio che viene dato nel notiziario non è sempre sufficiente a descrivere la complessità e la ricchezza della ricerca; la seconda si riferisce al fatto che, *in itinere*, le caratteristiche della ricerca possono cambiare (vuoi per aggiornamenti del protocollo, vuoi per modifiche dei centri che partecipano allo studio multicentrico, talora indotte da difficoltà di alcuni centri e pertanto compensate da maggiori prestazioni di altri); la terza - non meno importante - si basa sul fatto che le norme sugli studi clinici sono cambiate di recente e stanno ulteriormente cambiando (si può dire ogni tre-quattro mesi), per cui debbono essere modificati anche i progetti degli studi onde poter aderire ai cambiamenti regolatori. Di tutto ciò pare corretto informare tutti i soci.

Pertanto è stato deciso dal nuovo Direttivo nazionale AIMAR, tenendo soprattutto d'occhio la trasparenza dell'attività societaria, di pubblicare periodicamente le notizie sull'attività di ricerca dell'Associazione.

E-DIAL

Il primo studio cui si fa riferimento è quello osservazionale E-DIAL. L'obiettivo principale di questo progetto è misurare in Italia la sottodiagnosi delle malattie respiratorie croniche, con particolare riferimento alle forme ostruttive (asma e BPCO). L'endpoint primario dello studio è la definizione dell'entità della sottodiagnosi di tali malattie nel contesto delle cure primarie. Obiettivi secondari sono l'ottimizzazione della diagnosi (mirata soprattutto a una corretta classificazione) e del trattamento delle malattie respiratorie croniche attraverso la disseminazione sul territorio delle Linee guida di riferimento e la creazione di un network locale capace di gestire queste patologie con un approccio integrato fra medicina generalistica e specialistica. Il progetto ha ottenuto dalla GARD internazionale e da quella italiana il patrocinio come "GARD Demonstration Project". Per tale motivo è stato nominato un comitato di garanzia GARD, per vigilare sulla eticità dello studio, composto da Isabella Annesi-Maesano (Epidemiologa dell'INSERM di Parigi), Nikolai Kaltaev (Advisor dell'OMS – Chronic Respiratory Diseases and Arthritis, Noncommunicable Diseases and Health Promotion) e Paola Pisanti (Ministero della Salute - Roma).

U.O. Pneumologiche, distribuite sul territorio nazionale, hanno individuato Medici di Medicina Generale (MMG); questi hanno somministrato ai pazienti del primo giorno di due settimane consecutive che per qualsiasi ragione affluivano al loro ambulatorio, prima di essere sottoposti alla visita, un questionario anamnestico e sintomatologico utile a porre il sospetto di una malattia polmonare cronica. Il MMG valutava il questionario e verificava il profilo di rischio del paziente che stava visitando utilizzando le carte del rischio respiratorio dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [9] controllando se il paziente fosse già conosciuto o no come pneumopatico cronico. In caso di paziente non noto, il MMG decideva sulla base del profilo di rischio e/o della presenza/assenza di sintomatologia se il paziente fosse eligibile per un approfondimento specialistico pneumologico. Il paziente noto era quindi inviato a una rivalutazione specialistica presso la U.O. di Pneumologia di riferimento, con una breve relazione dei dati in possesso del curante (in particolare quelli relativi alla nosologia e alla stadiazione della patologia polmonare nota) e con un questionario pertinente l'attività del MMG.

Lo studio è tuttora in corso e ha visto finora arruolati 4.579 pazienti dei 10.000 previsti. I centri pneumologici coinvolti sono 23 e gli MMG sono almeno 10 per ogni centro.

ALT-BPCO

Il secondo progetto attualmente in corso è quello denominato ALT-BPCO (Appropriatezza del trattamento a lungo termine della BPCO). Si tratta di un progetto pilota che ha coinvolto per ora una sola regione italiana, la Campania, e ha lo scopo di valutare l'effettiva aderenza della pratica clinica specialistica a quanto le linee guida dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGE.NA.S.) sulla BPCO e il documento divulgativo intersocietario raccomandano in tema di gestione del paziente BPCO, sospetto o accertato. Il progetto, qualificabile come "ricerca sul campo", è in pratica un'azione di *audit* e si è articolato in alcune riunioni plenarie durante le quali sono stati presentati e condivisi sia gli scopi che gli strumenti di lavoro, e nella raccolta, condotta in due tempi distinti, di dati relativi alla propria attività clinica. In una prima fase è stato fatto il punto della situazione come rilevata al "tempo zero" (cioè prima dell'intervento formativo). A questa prima rilevazione è seguita una riunione nella quale sono stati presentati e discussi i primi rilevamenti, dando così avvio alla seconda fase, nella quale si fotograferà nuovamente la situazione, verificando se e quali cambiamenti siano intervenuti dopo la formazione sull'appropriatezza diagnostica e terapeutica. Attualmente siamo alla seconda fase, mentre i risultati della prima sono in corso di pubblicazione.

OTTIMO

Il terzo progetto in corso è lo studio OTTIMO. Per una serie di problemi, legati appunto ai frequenti aggiornamenti della normativa sulla ricerca medica, il progetto è solo ora in rampa di lancio nonostante sia pronto da più di un anno.

Si tratta anche in questo caso di uno studio osservazionale teso alla verifica e al miglioramento della qualità della refertazione specialistica dell'esame spirometrico. Le Linee guida dell'AGE.NA.S. assegnano alla spirometria un ruolo di "gold standard" nella diagnosi della patologia cronica ostruttiva bronco-polmonare. Pertanto è opportuno non solo che l'esame sia correttamente eseguito e refertato, ma anche che le procedure di refertazione e il relativo linguaggio siano il più possibile standardizzati. Inoltre, nell'ottica di cercare di fornire una diagnosi precoce dell'ostruzione bronchiale, un altro obiettivo dello studio è verificare la frequenza con cui sono presenti segni di ostruzione delle piccole vie aeree e, soprattutto, quanto questi vengano individuati e refertati dallo specialista. Il problema del cambiamento della normativa ha riguardato soprattutto l'interpretazione della politica di protezione della privacy relativa ai dati spirometrici analizzati: in pratica; secondo un'interpretazione "restrittiva"

sarebbe stato necessario un consenso informato scritto da parte di ogni esecutore di un esame spirometrico, il che era chiaramente impossibile, trattandosi di una ricerca retrospettiva su circa 5.000 spirometrie.

Il problema è stato quindi risolto con l'apporto di una ditta specializzata statunitense, la quale detiene un archivio composto da oltre 10.000 spirometrie completamente anonime, catalogate come normali o espressive di diversi tipi di patologie, che possono essere inviate, consultate e lette anche per via informatica e che risolvono in tal modo il problema di protezione della privacy.

I progetti di ricerca AIMAR attualmente in corso, che sono stati brevemente illustrati ai Soci, sono la declinazione della *vision* della nostra Associazione, "Visione e condivisione in Medicina Respiratoria". Con essi AIMAR dimostra di avere la forza e la capacità di mettere a disposizione dei Colleghi strumenti per l'implementazione di quanto raccomandato dalle istituzioni nazionali e internazionali, cioè la migliore pratica clinica, e di costituire per le stesse Istituzioni uno strumento di verifica della bontà e applicabilità delle raccomandazioni prodotte.

Bibliografia

1. Nardini S, De Benedetto F, Sanguinetti CM, Donner CF: **The "SOS breath" project - First fruit of AIMAR's collaboration in the WHO alliance of GARD.** *Multidiscip Resp Med* 2006, **3**:8-12.
2. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F, Lusuardi M, Mazzi S, Paggiaro PL, Sanguinetti CM: **I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello Studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD).** *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2005, **7**:119-134.
3. Lusuardi M, De Benedetto F, Paggiaro P, Sanguinetti CM, Brazzola G, Ferri P, Donner CF: **A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice. data from spirometry in Asthma and COPD: a comparative evaluation Italian study.** *Chest* 2006, **129**:844-852.
4. Nardini S, Conte S, Spacone A; De Benedetto F; Donner CF; Sanguinetti CM: **The ERS recommendations on smoking cessation: Can they be used in clinical practice? The ICEPERG project (Implementation of smoking Cessation in respiratory Patients according to ERs Guidelines)** [Late Breaking Abstract]- ERS Annual Meeting (P1496- September 19, 2010).
5. Donner CF, De Benedetto F, Sanguinetti CM: **Consensus Conference, Rome, October 2007: proceedings.** *Multidiscip Resp Med* 2008, **3**-2:105-162.
6. Sanguinetti CM, De Benedetto F, Nardini S, Polverino M, Donner CF: **"Primavera AIMAR" dissemination of the consensus in respiratory medicine to improve clinical practice.** *Multidiscip Resp Med* 2008, **5**:356-376. [[http://www.who.int/gard/news_events/NARDINI_GARD_ITALY_\(DEF4\).pdf](http://www.who.int/gard/news_events/NARDINI_GARD_ITALY_(DEF4).pdf)]
7. [http://www.who.int/gard/news_events/6_nardini.pdf]
8. [http://www.who.int/gard/news_events/6_nardini.pdf]
9. Zuccaro P, Pichini S, Mortali C, Pacifici R, Viegi G, Baldacci S, Angino A, Martini F, Borbotti M, Scognamiglio A, Simoni M, Silvi P, Di Pede F, Carrozzi L, Porta D, Simonato L, Crispo A, Merletti F, Forastiere F: **Fumo e patologie respiratorie: le carte del rischio per BPCO e tumore al polmone.** *Multidiscip Resp Med* 2007, **2**,14-21.

Notiziario CFC



Prosegue su Multidisciplinary Respiratory Medicine, a fronte della collaborazione tra AIMAR e Collegio Federativo Cardiologia (CFC), la pubblicazione di estratti del bollettino CFC, tratti dalla newsletter di Italian Council of Cardiology Practice, organo di informazione e aggiornamento del Collegio.

email: editoriaoffice1@aimarnet.it

SCOMPENSO CARDIACO

Scompenso cardiaco e declino cognitivo

Lo scompenso cardiaco è associato a declino delle funzioni cognitive ed a perdita di sostanza grigia cerebrale. Questo può alterare la capacità dei pazienti di partecipare alla cura ed al controllo della malattia. Il dott. Almeida, principale ricercatore dello studio che ha evidenziato questo rapporto, ritiene che tale fenomeno sia indipendente dalla riduzione della gettata cardiaca e di altri comuni marker biochimici presenti nello scompenso. Altri fattori attualmente non misurati possono giocare un ruolo da definire in un prossimo futuro. Un'appropriate riabilitazione potrebbe contribuire alla riduzione di tale effetto. *Eur Heart J* 2012; DOI:10.1093/eurheartj/ehr467. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>

Come superare gli ostacoli all'attività fisica

L'attività fisica è raccomandata da tutte le più importanti linee guida sullo scompenso cardiaco, ma è ancora poco utilizzata. Considerato che si tratta di un impegno multidisciplinare, in questo articolo vengono fornite le migliori soluzioni a cardiologi, nurse, fisioterapisti, psicologi per superare le barriere che ne ostacolano la buona applicazione. *Eur J Heart Fail* 2012, 14: 451-458.

ARITMOLOGIA E CARDIOSTIMOLAZIONE

Disfunzione diastolica e fibrillazione atriale: una conferma

L'articolo "Echocardiographic diastolic parameters and

risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study" si è proposto di verificare il rapporto tra disfunzione diastolica e la comparsa di FA. In 4.480 soggetti arruolati nel Cardiovascular Health Study sono stati valutati i principali indici di disfunzione diastolica per un F-U di 12,1 anni. FA si è sviluppata in 1.219 soggetti; i due parametri significativamente associati con l'evento sono risultati la valutazione doppler della peak E-wave velocity e dell'atrio sinistro (HR 1,5 ed HR 1,7).

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/7/904.abstract>

Ripassiamo le canalopatie

La rassegna "Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies - Long QT, Brugada, Short QT, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, and Idiopathic Ventricular Fibrillation" fa il punto aggiornato della problematica della morte improvvisa correlata alle malattie dei canali ionici, non frequenti, ma di estrema importanza anche per il cardiologo clinico dato l'elevatissimo rischio.

<http://circ.ahajournals.org/content/125/16/2027.extract>

PREVENZIONE

Fumo di "seconda mano", danno di prima grandezza

La ricerca clinica "The Exposure-Dependent Effects of Aged Secondhand Smoke on Endothelial Function" ha dimostrato su 33 soggetti sani non fumatori che in un modello di regressione lineare per ogni aumento di esposizione a fumo passivo di concentrazione di 100 µg/m³ di

particelle sospese, si è osservata una riduzione di 0,67% della dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale, senza nessuna concentrazione soglia.

<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/abstract/59/21/1908>

Prevenzione in gioventù, salute in età adulta

La ricerca epidemiologica "Ideal Cardiovascular Health in Childhood and Cardiometabolic Outcomes in Adulthood - The Cardiovascular Risk in Young Finns Study" ha cercato di valutare l'impatto dell'"Ideal cardiovascular health" in una coorte di soggetti giovani arruolati nel Cardiovascular Risk in Young Finns Study, di età compresa tra 12 e 18 anni, durante un F-U di 21 anni. Il numero di variabili associate con l'"ideal cardiovascular health metrics" è risultato associato con una riduzione del rischio di sviluppo di ipertensione da adulto (OR 0,66), sindrome metabolica (OR 0,66), HDL (OR 0,66) e rapporto intima-media carotidea ad alto rischio (OR 0,75).

<http://circ.ahajournals.org/content/125/16/1971.abstract>

Disfunzione vascolare nei figli in provetta

L'articolo originale "Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies" ha valutato se le influenze ambientali sullo sviluppo fetale ed embrionale secondarie alle tecniche di riproduzione assistita comportino conseguenze a livello della funzione cardiovascolare in età adulta. È stata valutata in 65 bambini nati da fecondazione assistita e in 57 di controllo la funzione vascolare sistemica mediante dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, la pulse-wave velocity e lo spessore intima-media carotideo, nonché del circolo polmonare con valutazione della pressione polmonare ad elevate altezze con ecodoppler cardiaco. Tutti i parametri sono risultati peggiori nel gruppo dei soggetti con fecondazione assistita: la dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale è risultata 25% inferiore, la pulse wave velocity e lo spessore intima-media significativamente superiore; inoltre la PAP sistolica a 3.450 m è risultata 30% superiore rispetto ai controlli.

<http://circ.ahajournals.org/content/125/15/1890.abstract>

CARDIOPATIA ISCHEMICA

L'alcol fa bene all'ima

Un moderato consumo di alcol (fino a due drink al giorno), secondo l'Health Professionals Follow up Study, riduce il rischio di mortalità sia globale che cardiovascolare nei soggetti che hanno avuto un IMA.

Eur Heart J 2012; DOI:10.1093/eurheartj/ehs047.

<http://eurheartj.oxfordjournals.org>

SPESSORI E PLACCHE

ETÀ E SPESSORI

Lo spessore carotideo medio-intimale (IMT) è strettamente correlato all'avanzare dell'età. L'età è un fattore di rischio indipendente per l'IMT aumentato.

Indian J Physiol Pharmacol 2010, **54**:371-375.

NURSING CARDIOLOGICO

Non è mai troppo tardi per smettere di fumare

È il risultato di una metanalisi di 17 studi. Benefici si ricavano anche dalla cessazione del fumo nell'età adulta ed avanzata.

Arch Intern Med 2012, **172**:837-844.

ALCOL E FIBRINOGENO

Sono ormai noti gli effetti protettivi di un moderato consumo di alcol per l'apparato cardiovascolare, sia in prevenzione primaria che secondaria. Secondo uno studio recente gli effetti positivi dell'alcol sarebbero legati ad un'azione antinfiammatoria che si evidenzerebbe con una riduzione della fibrinogenemia.

Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology (ATVB) 2012 Scientific Sessions: Abstract 346. Presentato il 19 Aprile 2012.

ETÀ EVOLUTIVA E PREVENZIONE

Prevalenza dell'ipertensione e dell'obesità in bambini in età scolare

L'ipertensione nel bambino è frequentemente considerato un importante fattore di rischio cardiovascolare. È stato effettuato uno studio su 2.980 bambini di dieci anni di età di 10 scuole di Santiago. La pressione è stata misurata tre volte impiegando uno sfigmomanometro a mercurio con bracciale appropriato; è stata valutata l'ipertensione considerando i valori superiori al 95° centile per età, sesso ed altezza. La prevalenza dell'ipertensione è stata del 12,2% nelle femmine e del 15% nei maschi. Considerando la situazione nutrizionale la prevalenza dell'ipertensione era del 6,7%, 8,9%, 13,6% e 26% rispettivamente nei sottopeso, normopeso, sovrappeso ed obesi.

Rev Med Chil 2011, **139**:872-879.

Tratto da www.cfcnews.com n. 1-8/2012.

Comunicazione

a cura della Redazione

email: editorialoffice1@aimarnet.it

Il Consiglio nazionale delle ricerche aderisce ufficialmente ai principi dell'open access della letteratura scientifica

Il Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Prof. Luigi Nicolais, ha sottoscritto la "Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities" (Dichiarazione di Berlino) che costituisce la 'carta' europea di adesione ai principi dell'accesso aperto ai prodotti della ricerca finanziata con fondi pubblici.

Con questo atto il CNR si impegna ad assicurare il massimo accesso al patrimonio informativo prodotto dalle attività di ricerca dell'Ente: i risultati della ricerca saranno diffusi non solo attraverso le modalità tradizionali di pubblicazione, ma anche attraverso i nuovi strumenti informativi aperti, propri delle tecnologie di informazione e comunicazione, che consentono di mettere a frutto più efficacemente i principi dell'open access.

"La Dichiarazione di Berlino definisce l'accesso aperto come una strategia essenziale per garantire la diffusione e il riutilizzo dei risultati della ricerca da parte della comunità scientifica e della società civile", ha affermato il presidente Nicolais. "Le attuali condizioni economiche e finanziarie, in cui versano Paesi come l'Italia, impongono alle istituzioni scientifiche ed accademiche uno sforzo ulteriore per rendere ampiamente e immediatamente fruibili i risultati e il patrimonio di conoscenze acquisiti at-

traverso i processi della scienza e della tecnologia. L'attuazione dei principi dell'accesso aperto ai prodotti della ricerca può senza dubbio favorire la crescita culturale ed economica del Paese".

I sottoscrittori della *Berlin Declaration* si impegnano inoltre ad incoraggiare i ricercatori e le altre istituzioni scientifiche, beneficiarie di finanziamenti pubblici, a utilizzare canali ad accesso aperto per la pubblicazione e la diffusione immediata dei risultati delle loro attività di ricerca. "La sottoscrizione della Dichiarazione di Berlino", ha concluso Nicolais, "consentirà al CNR di entrare a pieno titolo nel panorama delle più importanti istituzioni attivamente impegnate nella realizzazione delle politiche e delle strategie open access adempiendo a quanto raccomandato dalle istituzioni europee".

La strategia dell'open access per garantire immediatezza di diffusione e fruibilità dei risultati della ricerca all'intera comunità scientifica e alla società civile è in linea con la scelta operata da *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (MRM), che dal 2012 è pubblicata on line open access da BioMed Central all'indirizzo: www.mrmjournal.com. Gli articoli pubblicati secondo questa modalità sono infatti gratuitamente disponibili on line, senza alcun vincolo per l'accesso aperto.

Un medico di Fondazione Maugeri al top management della ERS

Lo scorso 4 settembre, a Vienna, è stata conferita al Prof. Giovanni Battista Migliori, responsabile del Centro collaborativo OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) - afferente al Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie del Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardiorespiratoria dell'Istituto Scientifico di Tradate dell'IRCCS Fondazione Maugeri - la nomina di Segretario Generale della Società Europea per le Malattie Respiratorie (ERS). Il ruolo di Presidente era già stato precedentemente affidato al Prof. Francesco Blasi, Ordinario di Malattie Respiratorie dell'Università Statale di Milano.

Leadership dunque "made in Italy" alla guida della principale società internazionale di medicina respiratoria. La ERS infatti, con circa 11.000 soci provenienti da 100 Paesi, si occupa di coordinare le principali attività correlate alle malattie dell'apparato respiratorio. Tra queste vi sono la formazione di medici di tutta Europa sulle migliori strategie per il trattamento delle malattie polmonari, il finanziamento di progetti impegnati nello studio di nuove terapie, l'organizzazione del Congresso ERS, al quale partecipano circa 20.000 delegati, e la pubblicazione di indagini scientifiche destinate a ricercatori, medici e fornitori di servizi sanitari in Europa.

Il Prof. Migliori sarà in carica per i prossimi 4 anni con il compito di coordinare le attività del top management della società: un'attività strettamente correlata alla gestione dello staff e all'applicazione del sistema normativo vigente.

"Si tratta di un ruolo prestigioso e di grande importanza - ha affermato il Prof. Migliori - che cercherò di condurre nel migliore dei modi in collaborazione con il Presidente, Prof. Francesco Blasi. Siamo entrambi impegnati nel combattere le infezioni e abbiamo importanti progetti da realizzare, tra cui un sistema on line di consultazione europea per la gestione dei casi di TBC particolarmente complessi. Tale progetto fa parte del Programma Presidenziale per il 2013. Le attività del Centro Collaborativo OMS dell'Istituto Scientifico di Tradate della Fondazione Maugeri hanno



Il Professor Giovanni B. Migliori è stato nominato Segretario Generale dell'ERS.

portato negli anni a significativi risultati riconosciuti a livello internazionale. Da ricordare la recente divulgazione, con la ERS e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC), degli "Standard Europei per la Gestione della Tuberculosis": un documento che identifica gli standard specifici per la diagnosi, la cura, la prevenzione e il controllo delle diverse forme di TBC in Europa. Inoltre, il Centro sta partecipando alla più importante e vasta ricerca in corso sulla TBC-MDR (ovvero la forma di Tuberculosis che resiste ai farmaci di prima e di seconda linea rendendo fallimentare ogni terapia farmacologica). Lo studio, in parte già pubblicato sulla rivista *Plos Medicine*, coinvolge 10 mila soggetti e darà informazioni importantissime circa la durata del trattamento e i farmaci da utilizzare".

L'angolo della Cultura (non solo Medicina...)

a cura della Redazione

email: editorialoffice1@aimarnet.it

Il sangue di Nelson

Francesco Iodice

Già Direttore U.O. s.c. di Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale A. Cardarelli, Napoli, Italia
email address: FI: jodicef@tin.it

Sulla colonna in Trafalgar Square a Londra l'ammiraglio Horatio Nelson guarda lontano e sembra consapevole di essere una vera leggenda per i suoi connazionali. Stavolta parliamo di lui, ma visto dalla parte degli inglesi. *Unicuique suum*.

L'uomo che divenne una leggenda per il popolo britannico nacque il 29 settembre 1758 e nulla, agli albori della sua anonima carriera, lasciava presagire che avrebbe fermato Napoleone e che sarebbe entrato molto precocemente nell'Olimpo degli uomini-cult inglesi. I suoi anni di apprendistato in marina, infatti, furono piuttosto grigi e neppure una spedizione nell'Artico o la partecipazione alla guerra contro le province ribelli dell'America del Nord apportarono al nostro fama particolare. In sostanza egli divise la medesima sorte del suo grande avversario francese che nei medesimi anni si barcamenava fra sogni di gloria e faticosi passaggi di carriera. I due si incontrarono - o meglio avrebbero dovuto incontrarsi - lungo le coste egiziane, ma l'inglese non riuscì a intercettare i francesi che, superati dai nemici, riuscirono a sbarcare in Egitto. Poco male perché la rivincita fu a portata di mano: Horatio ad Abukir distrusse in un geniale combattimento navale la flotta francese, premonizione di quel che sarebbe avvenuto a Trafalgar e che inchiodò Napoleone a un'inutile e dannosa vittoria in Egitto e Palestina, in quanto la

conquista di un territorio senza il controllo del mare, non è una vittoria, ma una prigionia,

La resa dei conti avvenne a Trafalgar dove Nelson - agendo con estrema decisione, come testimoniato dal famoso messaggio che fece issare sulla sommità dell'albero maestro della Victory: "England expects that every man will do his duty" - l'Inghilterra aspetta che ognuno faccia il suo dovere - salvò le sorti della sua nazione messe a rischio negli ultimi 15 anni dalle irrequietezze dei cugini

*"Not in the sea, Hardy, non a mare, Hardy".
Nelson al vice, riferendosi al proprio cadavere.*



F. Roe, 1945, Nelson parte per Trafalgar da Portsmouth con la Victory.



The Battle of Trafalgar di William Clarkson, Stanfield, 1836.

d'oltre Manica che - tra rivoluzioni, Repubbliche e Imperi sembravano aver conservato un unico, coerente obiettivo: ridurre nei confini della sua isola un popolo troppo smanioso di espandersi nel mondo intero. "Austerlitz, ma Trafalgar" si intitola opportunamente un capitolo della biografia napoleonica scritta da Jacques Bainville, uno straordinario scrittore che con due parole sintetizzò il paradosso della più splendida, ma anche della più inutile vittoria di Napoleone. Infatti, Austerlitz salutò l'astro imperiale al suo apogeo, ma non lo poté risarcire della disfatta che poco più tardi di un mese prima aveva subito la sua flotta al largo delle coste di Cadice, cioè a Capo Trafalgar. Una disfatta che impediva per sempre ogni progetto di contrastare l'Inghilterra nel controllo dei mari e che porterà alla vittoria definitiva del "sea-power" britannico contro Napoleone che, come un leone in gabbia, proverà, nei 10 anni successivi a Trafalgar, a sottomettere tutto il continente europeo. A Trafalgar in pratica la morte di Nelson fu un suicidio: il 21 ottobre 1805, vanitoso ed esibizionista, egli cercò di attirare l'attenzione con atteggiamenti plateali e ostentò davanti a tutti la sua divisa luccicante e le colorate decorazioni (soprattutto queste attiravano l'attenzione del fuoco nemico!). Morì infatti per un colpo di moschetto, sparato da un cecchino su una nave francese: si scoprì così che la palla di piombo aveva attraversato la colonna vertebrale, trasportando i frammenti del gallone dorato

della spallina e della stoffa della giacca. Nelson sapeva che una morte eroica avrebbe creato un'atmosfera ricca di splendore visivo, regalando agli inglesi quell'"éclat", quella luminosità che costituisce un attributo essenziale della regalità. E fu così che l'ammiraglio, con il sacrificio estremo nella battaglia, strappò la gloria a Napoleone. Il dipinto che Benjamin West, illustre presidente della Royal Academy di Londra, offrì al re nel 1809, non avrebbe potuto essere più eloquente: Nettuno, fiero, offre il corpo di Nelson avvolto in un sudario ad una Britannia estremamente dolente, ma sollecita. Infatti, l'Inghilterra non avrebbe potuto accogliere con minor sollievo, il sacrificio di chi aveva salvato le sorti della Nazione nella giornata drammatica di Trafalgar, messe a rischio negli ultimi anni dall'irrequietezza dei cugini francesi.

Questa fu la straordinaria eredità che Nelson lasciò, morendo, al suo Paese, venendone ricambiato con una fama e una venerazione che superò largamente quella che pure avrebbe meritato il duca di Wellington, che mise fine (anche lui!) a Waterloo, alle ambizioni, ma continentali, di Napoleone.

Appare chiaro da quanto detto finora, che la vita di Nelson fu tra le più avventurose e tra le più terribili che un essere umano abbia vissuto. Infatti, nel collezionare micidiali lesioni nel duello con Bonaparte non fu secondo a nessuno, Wellington compreso. Egli stesso in un diario fece un mi-



Nelson a Trafalgar.

nuzioso elenco delle sue ferite: l'occhio in Corsica, la pancia al largo di Capo S. Vincenzo, il braccio a Tenerife, la testa in Egitto. E commentò: "Passabile per una guerra!". Confessò ad un dottore, mostrando di avere un sense of humor particolarmente spiccato, che la sua malandata carcassa era la peggiore della flotta e, dopo la battaglia del Nilo, si fece preparare una bara, costruita con l'albero maestro dell'"Orient", che si portò sempre con sé.

Il suo cadavere, secondo la volontà dell'interessato, non finì mai in mare. Sulla Victory, il dottor William Beatty operò per garantire la conservazione delle spoglie e dovette inventare uno stratagemma perché fossero ben conservate nel lungo viaggio di ritorno in patria: si fece portare un barile di circa 820 litri, colmo di brandy - per la cronaca era francese - e vi calò dentro il visconte del Nilo. Contrariamente a quel che si pensava, non era rum britannico, come sempre sostenne la Royal Navy, e i marinai non si dissetarono con quel prezioso contenuto. La leggenda però nacque lo stesso e ancora oggi il rum è chiamato il "sangue di Nelson".

Dopo aver dato a Nelson la stima e la considerazione del suo popolo, restano per lui note molto dolenti perché, anche nel suo caso, non fu tutto oro quello che luccicò nella sua vita (e non solo nello sciagurato episodio della sua morte per civetteria): la rivoluzione napoletana del



Benjamin West, Nettuno offre il cadavere di Nelson alla Britannia, 1809.

1799 segnò le pagine più cupe della sua vita. Storici e memorialisti del nostro Risorgimento sono concordi nell'imputare a Nelson il sacrificio dei patrioti napoletani, dopo aver stracciato gli accordi fra i rivoltosi ed il cardinale Ruffo, e - onta ancora maggiore - l'impiccagione dell'ammiraglio Caracciolo, in violazione di ogni codice di onore. L'aver perduto la testa per una "signora" così così, come lady Emma Hamilton, e l'aver pedissequamente eseguito i voleri di un'altra "signora", come la precedente,



Death of Nelson, 1806, Benjamin West.

quale la regina Maria Carolina, moglie di quell'analfabeta ed eccentrico di Ferdinando IV di Borbone (entrambe innamorate, ma respinte dall'affascinante Francesco Caracciolo), fecero scrivere a Nelson le pagine più nere della

rivoluzione, condannandolo ad una *damnatio memoriae* che né i begli occhi di Emma, né qualche tardiva rivalutazione, quasi sempre di parte inglese, né duecentocinquanta anni di storia sono riusciti a cancellare.

Gli ori di Gaia Veneria

Francesco Iodice

Già Direttore U.O. s.c. di Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale A. Cardarelli, Napoli, Italia
email address: Fl: jodicef@tin.it

*"I popoli futuri potranno mai credere,
quando le messi ritorneranno,
che sotto i loro piedi giacciono popolazioni e città
inghiottite e scomparse in un mare di fuoco?"*

Publio Papinio Stazio

Invece di seguire l'esempio di calciatori, veline e fannulloni che errano per esotici Paesi alla moda (Sharm El Shiek, Seychelles, Maldive o Galapagos), Oronzo, Vitino e Nicola, tre bravi giovani di buona famiglia, operarono un'inversione di tendenza e partirono dal loro paese - è fin troppo facile dire di quale regione - per una meta culturale: il Museo Archeologico di Napoli e gli scavi di Pompei. Giunti a destinazione, i tre si sparsero a caso per le sale e ogni tanto qualcuno di loro, tradendo le sue origini provinciali, si metteva a gridare di meraviglia davanti a qualcosa che lo aveva colpito, scandalizzando i silenziosi inglesi o i teutonici tedeschi. Vitino, il più giovane dei tre, ad un certo punto si fermò davanti ad una vetrina, restando come ipnotizzato: una statua di cenere nera mostrava un seno mirabile ed un fianco di emozionante suggestione erotica. Come tutti sanno, ed è la prima cosa che dice una guida turistica, la lava, raffreddatasi attorno al corpo della donna, ne aveva conservato l'incantevole contorno. L'effetto capriccioso dell'eruzione, pur distruggendo quattro città, aveva conservato una forma femminile andata in polvere duemila anni prima, per cui era giunta fino a noi attraversando indenne i secoli. Oronzo vedendo che Vitino continuava a rimanere incantato, si avvicinò alla vetrina e sfotticchiò: "Ah! E bravo, il nostro amico sta facendo cattivi pensieri sull'impronta trovata nella casa di Gaio Dionisio", poi con modi bruschi lo strattonò e quasi lo trascinò verso l'uscita perché bisognava fare in fretta per andare a Pompei, alla cui stazione il mi-

scoglio di antico e moderno della scritta "Stazione di Pompei" - una città greco-romana e un banchina ferroviaria - suscitò l'ilarità dei tre compagni.

Visitare Pompei è una delle cose più straordinarie che possa capitare ad essere umano: dopo quasi trecento anni di scavi, alzato il suo lenzuolo di cenere, la città risorta è diventata immortale per caso. Quel brusco salto indietro di diciannove secoli colpisce anche le nature più prosaiche e insensibili, dopo pochi passi dalla stazione si passa dalla vita moderna a quella antica, dal cristianesimo al paganesimo.

Vitino, Oronzo e Nicola, guidati dal cicerone, guardavano stupefatti le impronte di carro scavate nella ciclopica pavimentazione delle vie, sempre costeggiate dal marciapiede - comoda invenzione per niente merito degli inglesi - il foro, l'anfiteatro, le botteghe e le case dai nomi poetici e seducenti: "la casa del poeta tragico, la casa degli amorini dorati, la casa dei casti amanti, la casa della Venere in conchiglia". Tutti ammiravano estasiati, tranne Vitino che continuava a camminare con passo da sonnambulo e ancora stregato dalle curve della donna in vetrina. Davanti alla porta che immette alla strada delle tombe, Nicola, l'esperto della combriccola, notò: "Chi avrebbe mai sospettato che una città greco-latina si munisse di un portale così romanticamente gotico!".

"Niente di nuovo sotto il sole", rispose Oronzo, "e questo stesso aforisma non è nuovo, visto che a formularlo fu Salomone".



Alessandro Magno, Pompei, mosaico.

“Può darsi che ci sia del nuovo sotto la luna” aggiunse Vitino, apparentemente ripresi, ma in realtà con l’immagine curvilinea fortemente impressa nella mente.

Sempre seguendo la guida, giunsero alla villa di Gaio Dionisio, una delle più straordinarie abitazioni di Pompei; dopo una ricognizione, scesero al piano inferiore e si trovarono in un sotterraneo illuminato da un raggio di sole che giungeva da uno stretto spiraglio e trasfigurava le foglie di ortiche in smeraldi e topazi. “È qui che è stato ritrovato lo scheletro della dama la cui impronta è esposta al museo di Napoli” disse l’accompagnatore con la consueta voce annoiata e distratta. Vitino sobbalzò, si riprese dallo stato di obnubilamento e, vivamente emozionato, si fece indicare dalla guida il luogo esatto in cui i preziosi resti erano stati rinvenuti: afflitto come per la morte di una fidanzata, gli occhi gli divennero lucidi. “Basta con l’archeologia!”, disse Oronzo, “Tutti a mangiare nella migliore osteria di Pompei!”. Per Oronzo e Nicola la cena fu ottima e inaffiata abbondantemente da un classico Falerno, ma non per Vitino che inseguiva un disegno preciso; infatti, lasciò sempre il bicchiere pieno per sentirsi sobrio



Calchi ricavati dallo strato di cenere.

e dare sfogo all’ebbrezza amorosa che lo tormentava sin da quando aveva visto il calco del museo. Aspettò che i suoi due compagni si ritirassero nelle loro stanze e uscì dall’osteria a passi lenti, sperando che l’aria della notte gli calmasse lo stato di agitazione.

Senza che se ne rendesse conto, si avviò a caso fra le rovine. Ma cominciò ad avere strane sensazioni: credeva di scorgere vaghe forme umane e ascoltare voci indistinte; Vitino temette che si trattasse di un’illusione ottica o di ronzii alle orecchie. E invece non era così: a poco a poco, la solitudine e la penombra si erano popolate di esseri umani reali. Passando davanti ad una casa che aveva notato durante la visita, vide che era tutta illuminata con un portico perfettamente integro. Vitino si domandò se non stesse dormendo in piedi o camminando in un sogno; ma quando l’atmosfera cambiò e vaghe tinte rosate si mescolarono alle luminescenze della luna precludendo all’apparizione del giorno, Vitino si convinse di star passeggiando non nella Pompei morta, ma in una viva, giovane e intatta, sulla quale non erano colati i torrenti di fango bollente del Vesuvio. E infatti non si sbagliava: cominciò ad udire cigolii di ruote e un carro colmo di ortaggi comparve nella via; altri contadini apparvero spingendo asini carichi di otri di vino. Ma in quale epoca della vita di Pompei era stato trasportato? Un’iscrizione della magistratura edile, segnata su un muro, gli fece intendere che si era all’inizio del regno di Tito, primi mesi del 79 d.C.

Subito un’idea gli attraversò il cervello: se l’eruzione non era ancora avvenuta (si sarebbe verificata il 24 agosto seguente), la donna ammirata al museo di Napoli doveva essere viva, bisognava quindi ritrovarla, vederla, parlarle... Cominciò a correre all’impazzata, si fermò accanto ad una fontana dove alcune fanciulle raccoglievano acqua, ma senza esito. Continuò sempre con passo affrettato a percorrere le strade, si fermò davanti al teatro comico, aspettò

che gli spettatori defluissero. Ad un tratto, trasportata su una lettiga gli sembrò di scorgere una creatura di prodigiosa bellezza: aveva un petto dalla linea così perfetta, dal taglio così puro che ritenne quelle curve ben compatibili con l'impronta ammirata a Napoli. Alzò un braccio per salutarla, fece per chiamarla - ma non conosceva il suo nome; non sapeva cosa fare e, mentre pensava, la bellissima gli passò dinanzi senza notarlo. Continuò a vagare senza meta, deluso stava per mollare, quando si trovò davanti ad una bellissima casa: entrò in un cortile attorniato dal colonne di marmo greco d'ordine ionico, poi giunse in una sala sul cui soffitto erano dipinti Marte, Venere e Amore.

In fondo alla sala, adagiata su un biclinio, c'era la meravigliosa donna della lettiga in posa sensuale e serena: due orecchini in forma di bilancia con perle su ogni piatto ondeggiavano lungo le guance, una collana di sfere d'oro le circondava il petto negligenemente scoperto, un nastro nero e oro le passava tra i capelli d'ebano, attorno al braccio portava un serpente d'oro dagli occhi di pietra preziosa.

Fece segno a Vitino di stendersi al suo fianco; il giovane folle di sorpresa e di amore ubbidì senza fiatare e lei disse: "Sono Gaia Veneria. Quando al museo ti sei fermato a contemplare il pezzo di lava indurita che conserva le mie forme, la mia anima ti ha sentito: l'amore crea la donna. Si è morti davvero solo quando non si è più amati; il tuo desiderio mi ha reso la vita, la forza evocatrice del tuo cuore ha soppresso le distanze che ci separavano; e ora stringimi al tuo giovane petto, circondami del tuo tiepido respiro, ho freddo perché sono rimasta molto tempo senza amore".

E Vitino sentiva contro il suo petto abbassarsi e sollevarsi quel bel seno, il fresco di quella carne lo penetrava attraverso al tunica, il nastro nero e oro si sciolse dal capo di Gaia e i capelli le si sparsero come un fiume nero sull'azzurro del cuscino. Mai una scena d'amore fu più straordinaria!

Improvvisamente, apparve sulla soglia un vecchio: aveva una barba grigia con due punte, come quella dei nazareni, una piccola croce di legno nero gli pendeva al collo, apparteneva alla nuova setta dei discepoli di Cristo.

"Gaia, Gaia," disse l'uomo con tono di rimprovero, "duemila anni di morte non ti hanno ancora calmata e riversi le tue infami passioni sui secoli che non ti appartengono. Questo odore di balsamo della Giudea, di zafferano arabo e di olio di hennè ti è servito per incatenare quest'uomo con la tua losca seduzione. Ti ordino di farlo tornare nel cerchio della sua vita tracciata da Dio".

"Gaio, padre mio, abbiate pietà di me e non mi opprimete con la vostra triste religione che non fu mai la mia e che mi vuole impedire le gioie dell'amore; io credo ai nostri antichi dèi. Non farò mai quello che mi dite!"



Forse a Vitino così apparve la casa di Veneria, come la villa di Poppea con affreschi.

A queste parole, il vecchio con voce cavernosa pronunciò una formula esorcistica: lo sfortunato nottambulo sentì le braccia di lei abbandonarlo, la tunica si ripiegò su se stessa e sul letto del festino non rimasero che un cumulo di cenere mista a ossa scalcinate, tra le quali brillavano braccialetti e girelli d'oro. Vitino lanciò un grido straziante e svenne. Il vecchio scomparve e la sfarzosa sala ridivenne un rudere.

I tre tornarono a Noicàttaro, ma Vitino, non si arrese e rimase (ma non lo disse a nessuno) "lo schiavo d'amore di Veneria" che tentò inutilmente di rivedere, tornando segretamente a Pompei: l'allucinazione non si rinnovò, vide soltanto pietre e udi i "piò piò" degli uccelli spaventati.

Dopo due anni si sposò con Macaria, santa donna, figlia di un notevole del luogo e pazzamente innamorata di lui. Malgrado ciò, l'infallibile istinto del cuore le fece presagire che Vitino fosse innamorato di un'altra, ma di chi? L'assunzione di un detective, l'osservazione attenta dei comportamenti del marito in società e l'apertura segreta di un cassetto non fornirono a Macaria alcuna prova di infedeltà. Poverina, come avrebbe potuto immaginare che era gelosa di Veneria, figlia di Gaio Dionisio, liberto di Tito, vissuta duemila anni prima?

Recensione

L'attimo fatale

Lilia Giannini

Ufficio Editoriale Novamedia

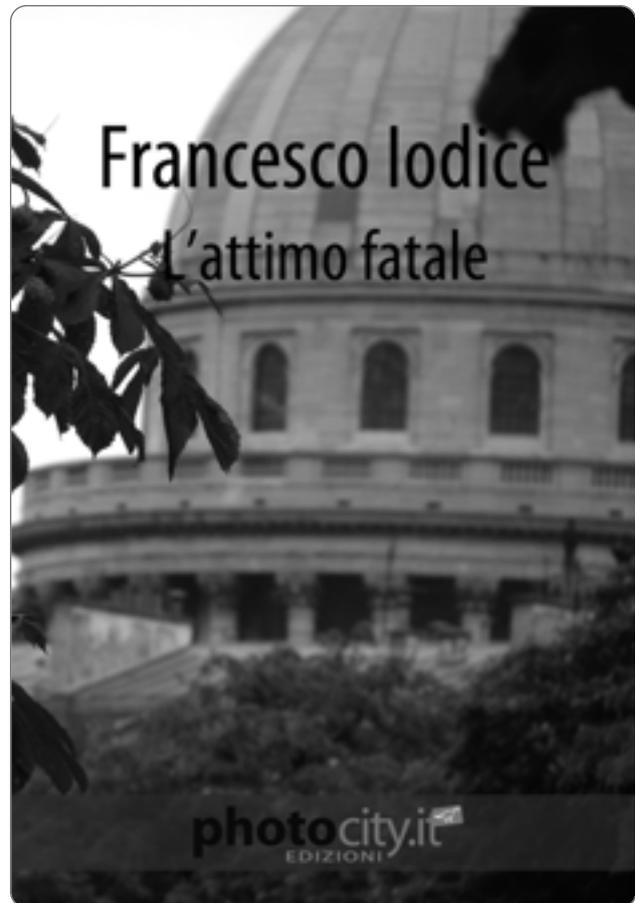
Qual è il segreto che nasconde il brillante e notissimo, eclettico e bizzarro professore di fisiopatologia della circolazione polmonare dell'ospedale Cochin di Parigi? Qual è la verità nascosta, la doppia vita o meglio la contraddizione di pirandelliana memoria che spesso si cela dietro l'uomo, anche il più ammirato e seguito? Qual è la vera essenza di ogni esistenza?

Questi interrogativi emergono tra gli altri leggendo l'ultima opera di Francesco Iodice, intitolata "L'attimo fatale" ed edita da Phocity.it. La trama, avvincente e articolata, racconta rivista a posteriori da parte del protagonista in procinto di andare in pensione "dopo quarant'anni di guerra continua in ospedale" la crescita professionale ma soprattutto umana di un giovane pneumologo, voglioso di migliorarsi e di fare esperienza "sul campo", che incontra in questo suo percorso di crescita un luminare della Medicina, un "Maestro", che non farà che bene al suo training professionale e che contribuirà anche alla sua maturazione umana, pur se con modalità "inusuali".

Il libro illustra dunque una sorta di educazione alla vita del giovane protagonista, che man mano è costretto ad abbandonare la sua ingenuità o superficialità per porsi domande più profonde e darsi risposte, anche difficili.

In questo scenario "L'attimo fatale" di Iodice, è appunto quel momento che accende la nostra intima natura "celato dentro di noi, invisibile, impalpabile, un unico segreto personale vissuto che viene nascosto completamente dall'interessato, uomo o donna che sia. Nessun calcolo, nessuna introspezione lo può individuare".

Non mancano nel testo i richiami connessi ai grandi temi della vita quali l'amore, la passione, la sessualità, i rapporti di coppia, la solitudine, il tutto nell'ambito di una ricerca di verità: "Prima o poi traspare sempre quello che siamo perché la maschera che indossiamo qualcosa di vero dice



Francesco Iodice
L'attimo fatale
Phocity Edizioni, 2012.

di noi e precisamente: che non sappiamo chi siamo, oppure che non ci piace come siamo, o infine che sappiamo vivere solo come una risposta agli altri...".

Meeting Calendar

WHEN	WHERE	WHAT	WHO TO CONTACT
2012			
October 3-6	Catania (Italy)	XIII Congresso Nazionale della Pneumologia	Aim Group International, Milan uip2012@aimgroup.eu www.congressouip2012.co
October 5-6	Dalian (China)	2012 International Conference on Applied Physics and Materials Science	www.apms-conf.org/index.htm apms2012@163.com
@ October 12-14	Viareggio, LU (Italy)	Corso: Master in "Pneumologia: nuove indagini nuove opzioni terapeutiche"	cristinarosa@aicgroup.it
@ October 19-20	Reggio Calabria (Italy)	X Congresso Nazionale del Consiglio Federativo di Cardiologia - ICCP	Nadirex International, Pavia info@nadirex.com www.nadirex.com
October 20-25	Atlanta, GE (USA)	Chest 2012: American College of Chest Physicians - Annual Meeting	www.chestnet.org/accp/
October 22-23	London (UK)	4 th Annual Conference SMI "COPD – Novel Therapeutics and Management Strategies"	www.copd-conference.co.uk
October 23-26	Sydney (Australia)	International Breast Cancer Congress	www.sydneybreastcancer2012.com
October 24-27	Cartagena (Colombia)	SLaai - XVII Congresso Latinoamericano De Alergia, Asma e Immunologia	Aim Group International, Lisbon slaaai2012@aimgroup.eu web.aimgroupinternational.com
October 25-27	Barcelona (Spain)	Course: "Thoracic Imaging"	school@ersnet.org www.ersnet.org/shop/item/4447-thoracic-imaging.html
@ October 26-27	Trani, BT (Italy)	Convegno: "La gestione del paziente polmonare cronico: paradigma di integrazione tra Specialisti e MMG"	e20convegni, Trani (Bt) info@e20convegni.it www.e20convegni.it
October 27-29	Rome (Italy)	XIV Congresso Nazionale AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)	AIOM Servizi, Rome info@aioiservizi.it www.aiom.it
October 29-31	Thessaloniki (Greece)	Course: "Medical Thorascopy"	school@ersnet.org www.ersnet.org
November 1-3	Athens (Greece)	Course: "Interventional bronchoscopy"	school@ersnet.org www.ersnet.org
November 2	Verona (Italy)	VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia: "Tabagismo e politiche sanitarie. Gli approcci di comunità, le azioni territoriali"	Ufficio Progetti SITAB presidenza@tabaccologia.it www.tabaccologia.it

WHEN	WHERE	WHAT	WHO TO CONTACT
November 6-8	Brussels (Belgium)	International Course: "Echocardiography for Hemodynamic Monitoring 2012"	veronique.devlaeminck@ulb.ac.be www.intensive.org
@ November 7-9	Benevento (Italy)	Corso: "Le affezioni respiratorie: dalla diagnosi alla terapia"	Doris Franco, Benevento Tel./fax +39 0824 577501
November 8-9	Paris (France)	Research Seminar: "Dyspnoea multidimensional and multidisciplinary"	scientific@ersnet.org www.ersnet.org
November 9-10	Pisa (Italy)	15° Mediterranean Meeting on Non Invasive Ventilation	DGMP Group, Pisa Tel. +39 050 989310 info@dgmp.it
@ November 10	Matera (Italy)	Convegno: "Non Fumo in Basilicata! – Dalla lotta al tabagismo alla gestione della Smoking Cessation"	viaggiandospa@tin.it
November 13-17	Kuala Lumpur (Malaysia)	43 rd Union World Conference on Lung Health	www.worldlunghealth.org
@ November 15-17	Genova (Italy)	Congress: "Highlights in Allergy and Respiratory Disease"	iDea Congress, Roma info@ideacpa.com www.ideacpa.com
November 20-23	Marseille (France)	Course: "Thoracoscopy and Pleural Techniques"	school@ersnet.org www.ersnet.org
November 22-23	Lisbon (Portugal)	ICAR 2012 – 2 nd International Conference on Antimicrobial Research	info@icar-2012.org www.formatex.info/icar2012
November 22-24	Florence (Italy)	29° Congresso Nazionale SIMG	AIM Group International, Firenze simg2012@aimgroup.eu www.aimgroupinternational.com
November 22-24	Berlin (Germany)	Course: "State of the art in thoracic oncology"	school@ersnet.org www.ersnet.org
December 4-6	Brussels (Belgium)	Eighteenth Postgraduate Refresher Course: "Cardiovascular and Respiratory Physiology Applied to Intensive Care Medicine"	sympicu@ulb.ac.be www.intensive.org
December 4-8	San Antonio, TX (USA)	35 th Annual CTRC-AACR Breast Cancer Symposium	www.sabcs.org
December 6-7	Rome (Italy)	Research Seminar: "Pulmonary inflammation in paediatric respiratory disease"	scientific@ersnet.org www.ersnet.org
December 13-15	San Francisco, CA (USA)	Breast Cancer Symposium 2012	www.breastcasym.org
@ December 14-15	Orbassano, TO (Italy)	Focus on "Enfisema Polmonare (dalla diagnosi al trattamento) e sintomi notturni nel paziente respiratorio"	e-belf eventi, Torino Tel. +39 011 4548142 www.e-belf.it
December 16-19	Rome (Italy)	Congress: "Update on Nutritional Support"	veronique.devlaeminck@ulb.ac.be www.intensive.org
2013			
January 23-25	Capaccio-Paestum, SA (Italy)	Congresso Nazionale American College of Chest Physicians- Italian Chapter	milani@dynamiccommunications.it www.chest.it
@ January 31 - February 2	Noicattaro, BA (Italy)	Convegno: "Bari Pneumologica 2013. Il valore dell'interdisciplinarietà: specialisti e medici di medicina generale si incontrano"	e20econvegni, Trani (BT) staff@e20econvegni.it www.e20econvegni.it
February 21-23	Roma (Italy)	Course: "Clinical exercise testing"	school@ersnet.org www.ersnet.org

WHEN	WHERE	WHAT	WHO TO CONTACT
March 15-17	Estoril (Portugal)	11 th ERS Lung Science Conference: "Early origins and mechanisms of chronic lung disease"	www.ersnet.org
March 19-22	Brussels (Belgium)	33 rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine	sympicu@ulb.ac.be www.intensive.org
March 21-23	Liege (Belgium)	Course: "Monitoring of Airway Diseases"	school@ersnet.org www.ersnet.org
March 25-27	Paris (France)	Course: "Paediatric bronchoscopy"	school@ersnet.org www.ersnet.org
April 4-6	Budapest (Hungary)	CORA 2013 – 2 nd International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity	Kenes International, Geneva cora@kenes.com www.kenes.com/cora
April 11-13	Berlin (Germany)	The Sleep and Breathing Conference	scientific@ersnet.org www.sleepandbreathing.org
April 18-20	Barcelona (Spain)	Course: "Cystic Fibrosis"	school@ersnet.org www.ersnet.org
May 3-5	Dublin (Ireland)	Research Seminar: "Sensational developments in the airways: The role of afferent hyper and hypo function in respiratory disease"	scientific@ersnet.org www.ersnet.org
May 9-11	Lugano (Switzerland)	European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology	emcto@esmo.org www.emcto.org
May 17-22	Philadelphia, PA (USA)	ATS 2013 – American Thoracic Society International Conference	conference@thoracic.org/2013
May 29-June 1	Dubrovnik (Croatia)	Course: "TB elimination: dream or reality?"	school@ersnet.org www.ersnet.org
June 12-16	Barcelona (Spain)	Course: "HERMES Summer School – Adult respiratory medicine"	school@ersnet.org www.ersnet.org
June 22-26	Milan (Italy)	EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress: "Allergy: A global health challenge"	eaaci-wao2013scientific@congrex.com
September 7-11	Barcelona (Spain)	ERS 23 rd Annual Congress	info@ersnet.org www.ersnet.org
November 21-23	Naples (Italy)	Course: "Primary Ciliary Dyskinesia: sharing knowledge and experience across Europe"	school@ersnet.org www.ersnet.org

@ = evento AIMAR @ = evento con patrocinio AIMAR

AVVISO

Si informa che è attivo www.moving.bpc.it un portale dedicato all'aggiornamento sulla BPCO. L'accesso è riservato a medici specialisti, tramite user id e password personale in modo privato e gratuito. Per ulteriori informazioni consultare il ns. sito www.aimarnet.it cliccando sul link Progetto Moving.

* campi obbligatori - si prega di compilare la scheda in stampatello

Nome:* _____

Cognome:* _____

Specialità:* _____

Ente/Azienda Ospedaliera: _____

Indirizzo:* _____ N. _____

Città:* _____ CAP:* _____ Provincia:* _____

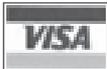
Regione:* _____ Stato:* _____

Tel. privato: _____ Tel. lavoro: _____

Tel. mobile: _____ Fax: _____

e-mail:* _____

La quota 2012 è: _____ cartaceo

Modalità di pagamento - barrare l'opzione desiderata: contanti assegno: Banca _____Carta di credito:  

intestata a: _____

numero carta: _____ scadenza: ____ / ____

codice di sicurezza (cw2) (il codice è riportato sul retro della carta): _____

Il codice di sicurezza (cw2) a tre cifre è riportato sul retro, in corsivo, immediatamente sopra il riquadro della firma. Far riferimento alle illustrazioni a lato a seconda del tipo di carta posseduta.

**Bonifico Bancario** **Banca d'appoggio: Banca Prossima**
IBAN IT58 E033 5901 6001 0000 0061 296

Intestato a: Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie (AIMAR)

Firma:* _____ Data: _____

Le ricordiamo che collegandosi al sito www.aimarnet.it, potrà accedere a tutti i servizi offerti ai Soci di AIMAR.**Segreteria:** Casella Postale 42 - 28021 Borgomanero (NO)
Tel +39 393 9117881 Fax +39 0871 222024
e-mail: segreteria@aimarnet.it**Informativa art. 13, d. lgs 196/2003**

I Suoi dati saranno trattati, con modalità anche informatiche, da AIMAR - titolare del trattamento - Casella postale 42, 28021 Borgomanero (NO) - per gestire la Sua iscrizione ad AIMAR e, laddove richiesto, per attivare la casella di posta elettronica, e per attività a ciò strumentali. Inoltre, previo consenso, i Suoi dati saranno trattati per l'invio di newsletter periodiche. Le categorie di soggetti incaricati del trattamento dei dati per le finalità suddette sono gli addetti alla registrazione, modifica ed elaborazione dati, al confezionamento e spedizione di nostre riviste e newsletter, all'amministrazione, alla segreteria soci.

Ai sensi dell'art. 7, d. lgs 196/2003 può esercitare i relativi diritti fra cui consultare, modificare, aggiornare o cancellare i Suoi dati, nonché richiedere elenco aggiornato dei responsabili del trattamento rivolgendosi al titolare al succitato indirizzo.