

Appropriatezza diagnostica: sotto- e sovra-diagnosi delle patologie bronco-ostruttive

Tra le patologie bronco-ostruttive del XX secolo, la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata considerata un importante problema di salute pubblica e resterà una sfida del prossimo futuro.

A partire dal 2020, la BPCO rappresenterà la terza causa di morte della popolazione mondiale, preceduta solo da tumori e patologie cardiovascolari^(1,2).

I riflettori sono puntati da decenni su questa malattia e gli sforzi della Sanità Mondiale hanno lasciato tracce indelebili del loro impegno.

Nel 2001 è stato lanciato un progetto mondiale (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD-COPD) per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO che ha visto poi la stesura e la diffusione di Linee Guida con aggiornamenti annuali⁽³⁾.

Le analisi epidemiologiche trovano nella sovra- e nella sotto-diagnosi un difficile muro da superare. In effetti non è un compito facile quello di raccogliere e divulgare dati precisi, a carattere mondiale, sulla prevalenza e sull'incidenza della stessa. Dal 1970 sono state pubblicate oltre 100 analisi sulla prevalenza e la maggior parte delle stime che provengono da studi su larga scala attestano la stessa tra il 5 e il 10%. Questi lavori variano per metodi di indagine, criteri diagnostici, analisi e distribuzione per età delle popolazioni esaminate, rendendo pertanto il loro confronto molto difficile⁽⁴⁾. Celli et al. affermano che la prevalenza varia più del 200% a seconda che si usino le differenti definizioni di ostruzione⁽⁵⁾, ma il dato certo è che cresce con l'avanzare dell'età⁽⁶⁾.

Le questioni controverse di questa patologia sono molteplici e tra le più importanti ritroviamo certamente la definizione e i criteri diagnostici.

L'entità della sotto-diagnosi della BPCO oscilla tra il 25 ed il 50%⁽⁷⁻¹⁰⁾ e può arrivare al 70% se si considerano lavori multicentrici come lo studio PLATINO⁽¹¹⁾.

Le GOLD hanno proposto inoltre una classificazione basata su indici funzionali spirometrici, come il FEV1 (o VEMS) ed il rapporto fisso VEMS/FVC, finalizzata all'inquadramento del paziente in termini di gravità, ma utile anche per un orientamento terapeutico.

La critica si pone degli interrogativi: "È corretto fare diagnosi con la sola spirometria (ritenuta il *gold standard* diagnostico) e curare il *deficit* ostruttivo o bisogna confrontarsi con la complessità del paziente?"; "Quanto incide un *test* di bronco-reversibilità nella diagnosi differenziale tra asma e BPCO e nella sotto- e sovra-stima delle stesse?"

Un passo avanti in questa direzione è stato fatto dalle stesse linee guida GOLD che nell'aggiornamento del 2011 hanno riconsiderato la classificazione di gravità dando maggiore dignità ai sintomi (valutati mediante questionari es. e.mMRC e CAT), al numero di riacutizzazioni per anno ed alle comorbidità.

La sesta decade di vita rappresenta oggi un momento tardivo della diagnosi, quando la funzionalità polmonare del soggetto è già compromessa in modo significativo; d'altra parte, la BPCO viene scoperta frequentemente in conseguenza di una riacutizzazione grave che comporti l'ospedalizzazione del paziente⁽¹²⁾. Queste affermazioni trovano profonde radici nella scarsa consapevolezza dei sintomi respiratori da parte dei soggetti affetti da BPCO agli stadi iniziali. La tosse, il catarro e la dispnea nella maggioranza dei casi vengono erroneamente giustificati con l'abitudine tabagica, tanto difficile da eliminare quanto motivo di vergogna per il paziente che non si rivolge tempestivamente al medico. Il mascheramento, consapevole o inconsapevole, della dispnea limita precocemente l'attività fisica del paziente, ritardando l'inizio della terapia. In uno studio spagnolo, Miravittles et al. osservano come solo il 60% dei soggetti che avvertono sintomi respiratori contattati il medico per una visita di controllo⁽¹³⁾. È noto come il fumo di sigaretta sia il principale fattore causale, ma molti altri *marker* (es. ambientali, genetici) giocano un ruolo determinante nella patogenesi⁽¹⁴⁾. Il sospetto clinico della BPCO è il primo passo verso la diagnosi, ma deve trovare conferme nella prova funzionale spirometrica. Ad ogni modo, nonostante il crescente livello di informazione sulle patologie bronchiali ostruttive, questo percorso non è sempre così lineare!

Dai dati presenti in letteratura emerge con vigore il problema

dello sporadico ricorso alla spirometria per confermare la presenza di una BPCO⁽¹³⁾; infatti, è un'abitudine stupefacente, soprattutto tra i medici di medicina generale, quella di fondare la diagnosi esclusivamente sulla base di dati clinico-anamnestici o persino radiologici. La caratterizzazione della tosse, del catarro e della dispnea coadiuvata da un serio percorso di disassuefazione dal fumo, contribuiranno senza dubbio ad arginare le sotto-diagnosi favorendo una precoce individuazione della patologia, ma è doveroso sottolinearne la loro aspecificità.

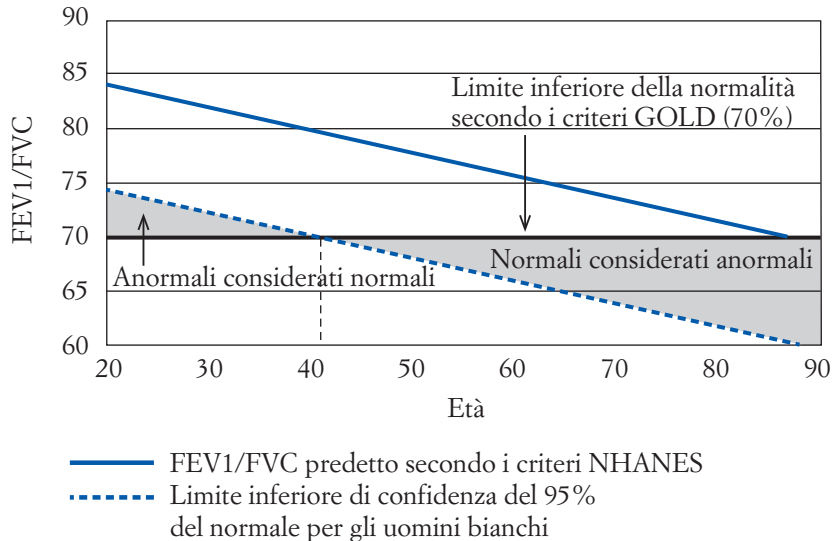
La spirometria riduce i casi di sovra- e sotto-diagnosi quando eseguita correttamente⁽¹⁵⁾, ma è comune la difficoltà degli operatori sanitari nel garantire sistematicamente la qualità, l'accettabilità e la ripetibilità dei *test* di funzionalità respiratoria.

Ancora oggi risulta controverso il dibattito sul criterio più appropriato da adottare per la diagnosi di ostruzione al flusso aereo⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. La Task Force ATS/ERS del 2005 suggerisce l'utilizzo del 5° percentile del valore del Tiffenau come LLN (limite inferiore di normalità) piuttosto che il rapporto fisso FEV1/FVC <0.70% post-BD (*bronchodilator test*) delle GOLD. Questo approccio determinerebbe una maggiore sensibilità diagnostica, poiché il FEV1 rapportato alla capacità vitale lenta risente meno del fenomeno di "air trapping" rispetto alla FVC (capacità vitale forzata)⁽¹⁸⁾.

In altri termini, il rapporto fisso FEV1/FVC <0.70%, frequentemente utilizzato come limite inferiore di normalità, genererebbe una sotto-stima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età <50 anni ed un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età >50 anni ed una sempre crescente errata diagnosi differenziale tra asma e BPCO (*Figura 1*). Rossi et al.⁽¹⁹⁾ spiegano come il *test* di broncoreversibilità non sia molte volte dirimente tra asma e BPCO: "l'aumento del VEMS <12% del predetto e di 200 ml, rispetto al valore basale, dopo somministrazione di 400 mcg di salbutamolo, indica solo un miglioramento superiore alla spontanea variabilità del VEMS stesso e conferma una significativa reversibilità in acuto che si può manifestare sia nell'asma che nella BPCO. La reversibilità varia nel tempo per cui una singola misurazione è di limitatissimo valore. L'ostruzione delle vie aeree non è sempre manifestamente reversibile nell'asma bronchiale col *test* al salbutamolo richiedendo, talvolta, un periodo di trattamento steroideo."

Cerveri et al. ricordano inoltre che l'asma rimane una diagnosi clinica con l'ausilio delle prove funzionali⁽²⁰⁾. Sospendere l'*iter* diagnostico in caso di spirometria nella norma potrebbe contribuire ai casi di sotto-diagnosi. Il ricorso ai *test* di provocazione bronchiale (es. alla metacolina)

Figura 1 - Problematiche di sotto-/sovra-diagnosi o errata diagnosi differenziale relative all'utilizzo del rapporto fisso FEV1/FVC <0.70%



Le regioni grigie rappresentano i soggetti classificati erroneamente secondo i criteri GOLD. Sopra i 40 anni (linea verticale tratteggiata), con l'aumentare dell'età è maggiore il rischio di sovra-diagnosi di BPCO. Sotto i 40 anni le GOLD definiscono normali quei soggetti che si trovano al di sotto del limite inferiore di confidenza del 95% del normale.

GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

NHANES = *National Health and Nutrition Examination Survey*

mod. da Morris ZQ. *Chest* 2014; 145: 662 – 3

si è dimostrato utile quando esistano delle discrepanze tra la storia clinica e le prove funzionali; un *test* negativo escluderebbe l'ipotesi di asma⁽²¹⁾.

Un recente studio epidemiologico longitudinale suggerisce l'utilizzo del rapporto FEV1/FEV6 <LLN come criterio diagnostico di ostruzione⁽²²⁾ dal momento che si è osservato come la capacità vitale forzata venga influenzata dal tempo di espirazione e non sempre il paziente espiri forzatamente per almeno 6 secondi. Questo rapporto risolverebbe anche, a dire degli Autori, i già citati problemi di qualità e ripetibilità dei *test* spirometrici. Ad ogni modo, la necessità di ottenere un'espiazione forzata della durata minima di 6 secondi è un requisito indispensabile già individuato nel lontano 2005 da Miller et al., nel documento sulla standardizzazione della spirometria⁽²³⁾.

Il suggerimento comune al fine di ridurre i casi di errata e quindi di sovra-/sotto-diagnosi delle patologie bronchiali ostruttive è quello di non aver fretta nel caratterizzarle!

Concludendo, è auspicabile il contributo in questa direzione anche da parte di quei medici responsabili della registrazione della causa di morte⁽³⁾, poiché, sebbene il tentativo di fenotipizzazione delle patologie bronco-ostruttive sia oggi una realtà, i termini asma, stato di male asmatico piuttosto che BPCO non sono assolutamente intercambiabili.

Bibliografia

1. Scognamiglio A, et al. L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39: 467-84.
2. La gestione clinica integrata della BPCO; documento integrato AIMAR AIPO SIMG SIMe. Riedizione Ottobre 2013.
3. Pauwels RA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
4. European White Lung Book. Capitolo 13 Anno 2013
5. Celli BR, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Resp J* 2003 ; 22: 268-73.
6. Gulsvik A. Mortality in and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in different parts of Europe. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:160-2.
7. Viegi G, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease in the Italian general population. *Chest* 2004; 126: 1093-101.
8. Siafakas NM, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
9. Lundback B, et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4: 257-66.
10. Stang P, et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117: 354s-9s.
11. Moreira GL, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol* 2013; 40: 30-7.
12. Zoia M et al. Exacerbations as a starting point of pro-active chronic obstructive pulmonary disease management. *Respir Med* 2005; 99: 1568-75.
13. Miravittles M, et al. Chronic respiratory symptoms spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006; 100: 1973-80.

14. Buist AS, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
15. Schirnhofner L, et al. Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 81: 476-82.
16. Celli BR, Halbert RJ. Point: should we abandon FEV1/FVC <0.70 to detect airway obstruction? No. *Chest* 2010; 138: 1037-40.
17. Enright P, Brusasco V. Counterpoint: should we abandon FEV1/FVC <0.70 to detect airway obstruction? Yes. *Chest* 2010; 138: 1040-2; discussion 1042-4.
18. Pellegrino R, et al. ATS/ERS TASK FORCE Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
19. Rossi A, Polese G. Le nuove sfide in Pneumologia. Il percorso diagnostico per la BPCO. Supplemento n.2 del 10-9-10 a World Therapy n.7. Giugno 2010
20. Cerveri I, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC, 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008; 63: 1040-104.
21. Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2014 <http://www.ginasthma.org/>
22. Perez-Padilla R, et al. Reliability of FEV1/FEV6 to diagnose airflow obstruction compared with FEV1/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLoS One* 2013; 8: e67960.
23. Miller MR, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.