

Claudio Terzano

# Malattie dell'apparato respiratorio



## **Malattie dell'apparato respiratorio**

---

C. TERZANO

---

# Malattie dell'apparato respiratorio

CLAUDIO TERZANO  
Direttore I Scuola di Specializzazione  
in Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi "La Sapienza"  
Roma

---

Questa copia è stata stampata grazie al contributo di Boehringer Ingelheim.

---

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

Springer fa parte di Springer Science+Business Media  
springer.com  
© Springer-Verlag Italia 2006

ISBN-10 88-470-0466-7  
ISBN-13 978-88-470-0466-5

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

Copertina: Simona Colombo, Milano  
Impaginazione: C & G di Cerri e Galassi, Cremona  
Stampa: Printer Trento S.r.l., Trento

*Stampato in Italia*

## Presentazione

Con vivo piacere presento quest'ultima opera del Prof. Claudio Terzano, Professore di Malattie dell'Apparato Respiratorio nella prima Facoltà di Medicina dell'Università di Roma "La Sapienza", non nuovo a "sforzi" editoriali, che si aggiungono ad una vasta produzione di articoli scientifici originali, pubblicati sulle migliori riviste internazionali di settore. Particolarmente significative sono le ricerche sui meccanismi immunitari alla base di importanti patologie respiratorie e sui presidi terapeutici "locali" (aerosolterapia), riguardo ai quali il Prof. Terzano ha raggiunto significativi risultati sia sotto il profilo stretto dell'efficacia, che sotto quello della *compliance* da parte dei pazienti.

Il volume che viene ora dato alle stampe, Malattie dell'apparato respiratorio, rappresenta la sintesi degli approfondimenti scientifici, dell'esperienza didattica maturata come docente del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e nella Scuola di Specializzazione che il Prof. Terzano dirige, infine di quella appropriatezza organizzativa e gestionale che deriva dalla direzione di una Unità Operativa Complessa.

Proprio questa esperienza ha permesso al Prof. Terzano di coordinare quest'opera, che si avvale dell'apporto di autorevoli studiosi della pneumologia e delle discipline ad essa correlate: il volume così risulta aggiornato e peraltro omogeneo perché adeguatamente coordinato e quindi fruibile con profitto sia dagli studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, che vogliono approfondire la disciplina, sia dagli specializzandi all'inizio della Scuola.

LUIGI FRATI

*Preside I Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

## Prefazione

Negli ultimi due decenni la ricerca nel settore delle malattie respiratorie ha avuto un forte impulso. Sempre più frequentemente, inoltre, i medici di molte branche della medicina scoprono che il loro lavoro richiede un'approfondita conoscenza delle malattie dell'apparato respiratorio, dell'emogasanalisi, dei parametri funzionali respiratori e della terapia.

L'obiettivo principale di questo libro è quello di fornire un'ampia panoramica sulle patologie respiratorie più comuni e sui loro aspetti fisiologici e fisiopatologici.

Ringrazio i colleghi che, con il loro autorevole aiuto, hanno voluto contribuire alla realizzazione di questo volume. Da clinici quali noi siamo, per formazione e per scuola, intendiamo tramandare il nostro sapere ai nostri allievi, ai giovani medici e alle generazioni future affinché la passione per la medicina e per la pneumologia continui nella tradizione più vera della nostra specialità.

Pertanto, con la dedizione alla didattica che ci ha sempre accompagnato, desideriamo, con questo volume, raggiungere l'obiettivo della diffusione dell'arte medica e, in particolare, di quella pneumologica.

Anche se gli inevitabili "errori di battitura" sono sempre dietro l'angolo, ci proponiamo comunque di fornire un valido ausilio ai nostri allievi: una guida in grado di accompagnarli nei loro studi presenti e futuri. Se anche solo parzialmente i nostri sforzi raggiungeranno gli obiettivi che ci siamo inizialmente preposti, ci sentiremo comunque appagati del nostro lavoro.

CLAUDIO TERZANO

*Direttore I Scuola di Specializzazione  
in Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

# Indice

Capitolo 1	<b>Anatomia del polmone</b> .....	1
	E. GAUDIO, P. ONORI	
	I polmoni .....	1
	Superficie esterna .....	2
	Scissure polmonari e lobi .....	5
	Segmenti e zone polmonari .....	6
	Vascularizzazione: vasi polmonari e vasi bronchiali .....	8
	Innervazione .....	11
	Struttura ed ultrastruttura del polmone .....	11
	Logge pleuropolmonari .....	15
	Muscoli implicati nella respirazione .....	16
Capitolo 2	<b>Surfattante polmonare</b> .....	19
	C. TERZANO, L. ALLEGRA	
	Introduzione .....	19
	Il surfattante .....	20
	Funzioni del surfattante .....	21
	Alterazioni del surfattante e patologie correlate .....	24
Capitolo 3	<b>Regolazione della respirazione</b> .....	27
	C. TERZANO	
	Il controllo del respiro .....	27
	Trasporto di ossigeno nel sangue .....	28
	Ruolo dell'ossigeno nel controllo della respirazione .....	29
	Trasporto dell'anidride carbonica nel sangue .....	30
	Ruolo dell'anidride carbonica nel controllo della respirazione	31
	Chemorecettori arteriosi periferici .....	31
	Chemorecettori centrali .....	32
	Recettori polmonari .....	33
	Meccanocettori muscolari e della parete toracica .....	34
	Centri respiratori .....	34
	Generazione del ritmo respiratorio .....	35
	Il sistema effettore, la risposta all'aumento di anidride carbonica all'ipossiemia e al pH .....	39
	Ormoni e controllo del respiro .....	43
	Muscoli respiratori .....	44

Capitolo 4	<b>Meccanica respiratoria</b> .....	51
	C. TERZANO, C. MOLLIKA	
	<i>Compliance</i> toraco-polmonare .....	52
	Isteresi e resistenza polmonare .....	57
	Pressione transpolmonare e curva pressione-volume polmonare .....	59
	Pressione pleurica, volume polmonare e pressione interstiziale	61
	Variazioni dei volumi e della ventilazione in rapporto alla posizione del corpo .....	61
	Il lavoro della respirazione ( <i>work of breathing</i> ): generalità ..	63
	Le resistenze al flusso in patologia respiratoria .....	67
	La pressione positiva di fine espirazione intrinseca .....	69
	L'iperinflazione polmonare dinamica .....	70
	La ventilazione artificiale meccanica .....	71
	La PEEP: effetti fisiologici, implicazioni cliniche ed impiego in ventilazione artificiale .....	71
	Il lavoro della respirazione nel paziente in ventilazione artificiale .....	74
	Il lavoro respiratorio nello svezzamento difficile del paziente con BPCO .....	76
	Bronco-ostruzione .....	76
	Ridotta <i>compliance</i> toracica .....	77
	PEEPi o auto-PEEP o PEEP-oculta .....	77
	Insufficienza ventricolare sinistra .....	78
	I fattori estrinseci causa di <i>weaning failure</i> : il sistema "paziente-circuito-ventilatore" .....	79
	Limiti della misurazione del lavoro della respirazione ..	79
	Conclusioni .....	80
	La curva pressione/volume: applicazioni pratiche .....	81
	Valutazione dell'area inspiratoria durante atto spontaneo attivato a pressione .....	81
	Valutazione dell'area inspiratoria durante ventilazione controllata .....	82
	Valutazione dell'area inspiratoria durante ventilazione assistita-controllata attivata a pressione .....	82
	Valutazione dell'area inspiratoria durante respiro spontaneo attivato a flusso .....	82
	Valutazione dell'area inspiratoria in ventilazione a pressione di supporto .....	83
	Valutazione della <i>compliance</i> in relazione alla pendenza del <i>loop</i> .....	84
	Appiattimento del <i>loop</i> come segno di limitazione di flusso	84
Capitolo 5	<b>Test di funzionalità respiratoria: l'esame spirometrico</b> .....	87
	C. TERZANO	
	Volume corrente .....	89

	Volume di riserva inspiratoria .....	91
	Volume di riserva espiratoria .....	91
	Capacità funzionale residua .....	91
	Volume residuo .....	93
	Capacità vitale .....	93
	Capacità inspiratoria .....	94
	Capacità polmonare totale .....	94
	Test di espirazione forzata .....	95
	Picco di flusso espiratorio .....	97
	Capacità vitale forzata .....	100
	Volume espiratorio massimo nel primo secondo e indice di Tiffeneau .....	101
	Massima ventilazione volontaria .....	102
	Volume di chiusura .....	102
Capitolo 6	<b>Test di iperresponsività bronchiale</b> .....	109
	C. TERZANO	
	Presentazione dei dati .....	115
Capitolo 7	<b>Test farmacodinamico con broncodilatatore</b> .....	125
	C. TERZANO	
Capitolo 8	<b>Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio: DL<sub>CO</sub></b> .....	137
	C. TERZANO	
	Principi fisici degli scambi gassosi, diffusione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica attraverso la membrana respiratoria .....	138
	Il test di diffusione alveolo-capillare .....	140
	Fattori influenzanti la diffusione alveolo-capillare del CO ..	146
	Reclutamento della DL <sub>CO</sub> .....	151
	Volumi polmonari e DL <sub>CO</sub> .....	153
	Distribuzione intrapolmonare dei gas ispirati .....	155
	Funzione diaframmatica .....	156
	Distribuzione del flusso ematico polmonare .....	157
	Effetti della postura sulla DL <sub>CO</sub> .....	159
Capitolo 9	<b>Fisiologia, fisiopatologia e terapia dei disturbi dell'equilibrio acido-base</b> .....	177
	C. TERZANO	
	Pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso .....	178
	Frazione di ossigeno inspirata .....	179
	Pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso .....	180
	Concentrazione di bicarbonati ed eccesso di basi .....	180
	Anidride carbonica: l'acido respiratorio .....	180
	Acidi metabolici e sistemi tampone .....	181
	Acidosi respiratoria .....	183
	Acidi metabolici e acidosi metabolica .....	185

	Ioni bicarbonato .....	186
	Base excess o eccesso di basi .....	186
	Alcalosi respiratoria .....	187
	Alcalosi metabolica .....	188
Capitolo 10	<b>Il test da sforzo cardiopolmonare nello studio delle malattie</b> .	191
	P. PALANGE	
	Introduzione .....	191
	Fisiologia dell'esercizio fisico .....	192
	Il TCP nello studio delle malattie polmonari .....	194
	Il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica .....	195
	Richiesta ventilatoria .....	196
	Meccanica respiratoria .....	197
	Gas arteriosi .....	197
	Adattamento cardiocircolatorio .....	197
	Indicazioni al test da sforzo cardiopolmonare .....	198
	Broncopneumopatia cronica ostruttiva .....	198
	Malattia interstiziale polmonare .....	199
	Fibrosi cistica .....	199
	Malattia vascolare polmonare .....	199
	Valutazione preoperatoria .....	199
	Programmi di riabilitazione .....	199
	Trapianto polmonare e cardiopolmonare, riduzione di volume dell'enfisema .....	200
	Approfondimento 1. Protocolli di esercizio .....	200
	Preparazione del paziente e modalità di esecuzione del TCP	201
	Test del cammino e <i>shuttle test</i> .....	202
	Approfondimento 2. Principi di interpretazione .....	202
	Identificazione dell'LT .....	205
	Risposta ventilatoria in corso di esercizio .....	205
	Risposta cardiovascolare durante l'esercizio .....	205
	Approfondimento 3. Misurazione dello scambio dei gas polmonari (O <sub>2</sub> e CO <sub>2</sub> ) .....	206
Capitolo 11	<b>Broncoscopia</b> .....	211
	S. MARIOTTA, P. BRUNO, A. RICCI	
	Cenni storici sulla broncoscopia .....	211
	Cenni sull'anatomia delle vie aeree inferiori .....	212
	Trachea .....	212
	Bronchi principali, lobari e segmentari .....	213
	Gli strumenti .....	214
	Il broncoscopio rigido .....	214
	Il fibrobroncoscopio .....	215
	Campo di azione del fibro/broncoscopio .....	217

Indicazioni alla fibrobroncoscopia .....	217
Indicazioni radiologiche .....	218
Indicazioni cliniche .....	218
Indicazioni di laboratorio .....	218
Indicazioni terapeutiche .....	218
Controindicazioni alla fibrobroncoscopia .....	219
Valutazione del paziente .....	219
Preanestesia e anestesia locale .....	220
Esplorazione endoscopica .....	220
Prelievi .....	225
Secreto bronchiale .....	225
<i>Brushing</i> .....	225
Biopsie .....	225
Lavaggio broncoalveolare .....	226
Complicanze della fibrobroncoscopia .....	226
Casi	
Caso 1 .....	227
Caso 2 .....	229
 Capitolo 12	
<b>Diagnostica per immagini in pneumologia .....</b>	<b>231</b>
G. PEDICELLI, S. GIANNECCHINI, C. LEONETTI, P. MATTIA, S. PASCOLI, P. REGIMENTI	
Introduzione .....	231
La radiografia del torace e la gestione delle immagini .....	231
Tomografia assiale computerizzata (TAC) .....	234
La storia .....	234
Formazione dell'immagine-TAC .....	235
Risonanza magnetica (RM) .....	239
La storia .....	239
Formazione dell'immagine RM .....	240
L'angiografia polmonare (angiopneumografia) .....	240
Anatomia TAC-RM .....	241
Passaggio cervico-toracico .....	241
Mediastino superiore .....	242
Mediastino medio ed inferiore .....	243
Recessi mediastinici .....	245
Parete toracica .....	245
Diaframma .....	245
Bronchi e vasi .....	245
Pleura .....	246
TAC ed RM nella valutazione del tumore polmonare .....	246
Il parametro T .....	246
Il parametro N .....	246
Il parametro M .....	248
La medicina nucleare .....	249

	Impiego degli ultrasuoni in ambito toracico .....	252
	Indicazioni .....	252
	Limiti .....	252
	Versamento pleurico .....	253
	Caratterizzazione delle atelettasie .....	254
	Applicazioni di nicchia .....	255
	Prospettive future .....	255
	Le polmoniti – Ruolo dell'imaging .....	255
	Le pneumopatie infiltrative diffuse .....	257
	La broncopneumopatia cronica ostruttiva .....	259
	Tubercolosi e micobatteriosi atipiche .....	261
	Tubercolosi .....	261
	Le micobatteriosi atipiche .....	263
	Imaging dell'Embolia Polmonare (EP) .....	264
Capitolo 13	<b>La dispnea</b> .....	269
	C. TERZANO, L. D'ANTONI	
	Introduzione .....	269
	Patogenesi della dispnea .....	269
	Valutazione della dispnea .....	271
	Terapia della dispnea .....	272
	Approccio al paziente .....	276
	Disfunzione delle corde vocali e dispnea .....	276
Capitolo 14	<b>La tosse</b> .....	283
	A. ZANASI, A. GIANNUZZI, F. TURSI, G. FONTANA	
	Introduzione .....	283
	Aspetti epidemiologici .....	284
	Il riflesso della tosse .....	285
	Cause di tosse .....	286
	Tosse acuta .....	286
	Tosse cronica .....	287
	Tosse e gocciolamento retronasale (rinorrea posteriore) .	288
	Tosse ed asma .....	289
	Tosse e GER (reflusso gastro-esofageo) .....	291
	Tosse e bronchite cronica .....	292
	Tosse e bronchiectasie .....	292
	Tosse post-infettiva .....	292
	Tosse da ACE-inibitori .....	293
	Tosse e neoplasie polmonari .....	293
	Tosse e malattie interstiziali del polmone .....	293
	Bronchite eosinofila .....	294
	Tosse psicogena .....	294
	Tosse cronica idiopatica .....	294
	La tosse nel bambino .....	295

Complicanze della tosse .....	296
Iter diagnostico .....	296
Terapia sintomatica della tosse .....	299
Farmaci antitussivi .....	299
Farmaci protussivi .....	301
Farmaci attivi sul sistema mucociliare .....	301
Glicerolo iodinato .....	302
Guaimesal .....	302
Derivati della cisteina .....	302
Farmaci antistaminici .....	302
Farmaci broncodilatatori ed antinfiammatori inalatori ...	303
Capitolo 15 <b>Asma</b> .....	307
C. TERZANO, A. PETROIANNI, E. GRAZIANI	
Introduzione .....	307
Epidemiologia .....	308
Storia naturale dell'asma .....	308
Fattori di rischio .....	309
Fattori di rischio individuali .....	310
Fattori di rischio ambientali .....	310
Fattori di rischio per le riacutizzazioni asmatiche .....	311
Classificazione .....	311
Patogenesi dell'asma .....	312
Asma e patologie delle vie aeree superiori .....	321
Genetica dell'asma e asma allergico .....	322
L'infiammazione cronica e il rimodellamento delle vie aeree	323
L'iperresponsività bronchiale .....	326
Diagnosi .....	326
Modificazioni fisiologiche ed esame funzionale	
del paziente asmatico .....	328
Diagnosi differenziale con altre malattie .....	337
Asma e BPCO .....	338
Asma infantile .....	340
Asma negli anziani .....	340
Asma in gravidanza .....	341
Asma premestruale .....	342
Asma indotto da aspirina .....	342
Asma professionale .....	343
Asma da reflusso gastro-esofageo .....	345
Asma notturno .....	346
Asma grave: forme cliniche particolari .....	347
Asma instabile ( <i>Brittle asthma</i> ) .....	347
Piccole vie aeree e asma .....	348
Malattie che imitano l'asma .....	350
Classificazione dell'asma .....	352

	Trattamento farmacologico dell'asma .....	352
	Asma resistente ai corticosteroidi .....	356
	Nuovi farmaci nella terapia dell'asma .....	358
	Terapia dell'attacco asmatico .....	360
Capitolo 16	<b>Bronchite acuta</b> .....	369
	C. TERZANO, A. PETROIANNI	
	Definizione .....	369
	Eziologia e patogenesi .....	369
	Diagnosi .....	371
	Indagini strumentali .....	371
	Diagnosi differenziale .....	372
	Terapia .....	373
Capitolo 17	<b>Bronchite cronica</b> .....	377
	C. TERZANO, A. PETROIANNI	
	Introduzione .....	377
	Definizione .....	377
	Eziopatogenesi .....	378
	Diagnosi .....	383
	Indagini strumentali .....	384
	Diagnosi differenziale .....	384
	Terapia .....	384
Capitolo 18	<b>Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)</b> .....	387
	C. TERZANO, A. PETROIANNI	
	Introduzione .....	387
	Definizione .....	388
	Epidemiologia e fattori di rischio .....	391
	Patogenesi .....	393
	Valutazione della funzionalità respiratoria .....	397
	Modificazioni fisiopatologiche .....	399
	Enfisema .....	406
	Deficit di alfa1-antitripsina .....	406
	Anatomia patologica e fisiopatologia dell'enfisema .....	407
	Aspetti clinici dell'enfisema .....	411
	Diagnosi di BPCO .....	413
	Classificazione della BPCO .....	415
	Diagnosi differenziale .....	417
	Prognosi .....	418
	Terapia della BPCO .....	419
	Riacutizzazioni della BPCO .....	430
	Eziologia delle riacutizzazioni della BPCO .....	433
	Inquinamento ambientale .....	433
	Infezioni delle vie aeree .....	434
	Terapia delle riacutizzazioni della BPCO .....	437

Capitolo 19	<b>Bronchiectasie</b> .....	445
	C. TERZANO, A. PETROIANNI	
	Introduzione .....	445
	Eziopatogenesi .....	446
	Anatomia patologica e classificazione .....	449
	Fisiopatologia .....	452
	Presentazione clinica .....	453
	Diagnosi .....	454
	Terapia .....	458
Capitolo 20	<b>Editoriale – Polmoniti acquisite in comunità e polmoniti nosocomiali</b> .....	463
	C. TERZANO	
Capitolo 21	<b>Polmoniti</b> .....	467
	G. PUGLISI	
	Polmoniti acquisite in comunità .....	467
	Introduzione .....	467
	Definizione .....	468
	Epidemiologia .....	468
	Eziologia .....	469
	Aspetti clinico-diagnostici .....	469
	Aspetti prognostici .....	483
	Gestione terapeutica delle CAP .....	485
	Complicanze .....	488
	Polmoniti nosocomiali .....	489
	Definizione .....	489
	Epidemiologia .....	489
	Eziologia .....	489
	Patogenesi .....	490
	Aspetti diagnostico-terapeutici .....	490
Capitolo 22	<b>Tubercolosi polmonare</b> .....	495
	M.G. ALMA, A.M. ALTIERI	
	Introduzione .....	495
	Epidemiologia .....	495
	Eziologia .....	496
	Trasmissione dell'infezione .....	496
	Patogenesi della tubercolosi .....	498
	Classificazione della tubercolosi .....	498
	Profilassi antitubercolare .....	500
	Diagnosi della tubercolosi .....	502
	Clinica della tubercolosi .....	503
	Complicanze della tubercolosi .....	513
	Terapia della tubercolosi .....	514

	Isoniazide (H) .....	515
	Rifampicina (R) .....	515
	Pirazinamide (Z) .....	516
	Etambutolo (E) .....	516
	Streptomycin (S) .....	516
	Terapia in situazioni cliniche particolari .....	518
Capitolo 23	<b>Malattie della pleura</b> .....	523
	C. TERZANO, A. PETROIANNI	
	Introduzione .....	523
	Fisiologia e fisiopatologia della pleura .....	525
	Pleuriti e versamenti pleurici .....	527
	Eziopatogenesi .....	529
	Patologie associate a trasudati pleurici .....	530
	Patologie associate ad essudati pleurici .....	530
	Anatomia patologica e fisiopatologia .....	533
	Diagnosi .....	534
	Diagnosi differenziale e prognosi .....	542
	Terapia .....	542
	Pneumotorace .....	543
	Introduzione .....	543
	Eziologia e patogenesi .....	544
	Fisiopatologia .....	545
	Diagnosi .....	548
	Prognosi e terapia .....	551
	Tumori primitivi della pleura .....	552
	Epidemiologia ed eziologia .....	552
	Patogenesi .....	553
	Anatomia patologica ed immunoistochimica .....	554
	Stadiazione .....	558
	Diagnosi .....	558
	Prognosi .....	564
	Terapia .....	565
Capitolo 24	<b>Editoriale – Fibrosi polmonare idiopatica e pneumopatie interstiziali</b> .....	569
	C. TERZANO	
Capitolo 25	<b>Pneumopatie interstiziali</b> .....	575
	A. RICCI, S. MARIOTTA	
	Pneumopatia interstiziale idiopatica (PII) .....	576
	Epidemiologia .....	576
	Caratteristiche cliniche .....	576
	Immunopatogenesi .....	577
	Manifestazioni cliniche delle pneumopatie interstiziali ..	577
	Diagnosi .....	578

	Terapia .....	579
	Forme particolari di pneumopatia interstiziale .....	581
	Fibrosi polmonare in corso di collagenopatie .....	581
	Proteinosi alveolare polmonare .....	583
	Emolinfopatie polmonari e complicanze polmonari .....	583
	Eosinofili polmonari .....	584
	Linfoangioleiomiomatosi .....	586
	Pneumopatia interstiziale associata a reazioni granulomatose .....	586
	Amiloidosi .....	588
	Malattia del trapianto contro l'ospite .....	589
	Vasculiti granulomatose .....	589
Capitolo 26	<b>I tumori del polmone</b> .....	593
	L. PORTALONE, A. SUCCU	
	Epidemiologia .....	593
	Fattori di rischio .....	593
	Fumo di sigaretta .....	593
	Esposizione professionale .....	594
	Predisposizione genetica .....	595
	Inquinamento atmosferico .....	595
	Patologia pregressa .....	596
	Prevenzione .....	596
	Anatomia patologica .....	597
	Inquadramento clinico .....	599
	Diagnosi .....	602
	Diagnosi di presenza .....	602
	Diagnosi differenziale del nodulo polmonare solitario ..	604
	Diagnosi di natura .....	604
	Indagini di laboratorio .....	604
	Stadiazione .....	605
	Terapia .....	608
	Tumori primitivi della pleura .....	609
	Anatomia patologica .....	609
	Aspetti clinici .....	609
	Diagnosi .....	610
	Terapia .....	610
Capitolo 27	<b>Embolia polmonare</b> .....	613
	C. TERZANO, A. PETROIANNI	
	Introduzione .....	613
	Classificazione .....	617
	Infarto polmonare .....	620
	Diagnosi clinica .....	621
	Test diagnostici .....	622
	Terapia e profilassi .....	628

Capitolo 28	<b>Aspetti clinici e strumentali del cuore polmonare</b> .....	633
	A. VITARELLI	
	Introduzione .....	633
	Fisiologia del cuore destro .....	633
	Fisiopatologia del cuore destro .....	634
	Valutazione ecocardiografica del ventricolo destro e della pressione polmonare .....	635
	Broncopneumopatia cronica ostruttiva .....	639
	Aspetti clinici del cuore polmonare cronico .....	640
	Aspetti ecocardiografici del cuore polmonare cronico .....	641
	Ecografia intravascolare polmonare .....	644
	Differenziazione da cardiopatie destre primitive .....	644
	Cuore polmonare acuto ed embolia polmonare .....	646
	Sindrome da distress respiratorio acuto .....	652
	Trattamento medico del cuore polmonare cronico .....	653
	Trapianto polmonare .....	654
Capitolo 29	<b>Il polmone nelle malattie neuromuscolari</b> .....	661
	C. TERZANO	
	Test diagnostici: emogasanalisi, spirometria, MVV, MIP, MEP, DLCO, P <sub>0,1</sub> , Sniff test .....	664
	Tecniche elettrofisiologiche utilizzate nella valutazione della funzione dei muscoli respiratori .....	674
	Assistenza ventilatoria nei pazienti con malattia neuromuscolare .....	676
	Altre modalità terapeutiche .....	679
Capitolo 30	<b>Ventilazione meccanica non invasiva (NIV)</b> .....	687
	C. TERZANO, R. PACILIO, A. SEBASTIANI	
	Introduzione .....	687
	Il ventilatore meccanico .....	688
	Modalità della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) ..	689
	Ventilatori per la NIV .....	691
	Triggers .....	692
	Pressione positiva di fine espirazione ( <i>positive end</i> <i>expiratory pressure</i> , PEEP) .....	693
	Allarmi .....	693
	Interfacce ventilatore-paziente .....	693
	Modalità della NIV e settaggio del ventilatore .....	694
	Indicazioni alla NIV .....	695
	Controindicazioni alla NIV .....	696
	Effetti collaterali della NIV .....	697
	La NIV nella BPCO .....	697
	La NIV nelle malattie della gabbia toracica e neuromuscolari	698
	La NIV nell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica ....	699
	Edema polmonare acuto cardiogeno (EPA) .....	699

	Polmoniti comunitarie .....	700
	Altre patologie .....	700
	NIV nella sindrome delle apnee del sonno .....	700
	Ventilazione a pressione negativa (NPV) .....	701
	La NIV nello svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva .....	702
	Ventilazione meccanica domiciliare (VMD) .....	702
Capitolo 31	<b>Riabilitazione respiratoria</b> .....	709
	F. PASQUA, C. TERZANO	
	Introduzione .....	709
	Definizione .....	710
	Aspetti organizzativi .....	711
	Staff .....	711
	Selezione dei pazienti .....	711
	Controindicazioni .....	712
	Sede .....	713
	Indicazioni della riabilitazione respiratoria .....	714
	BPCO .....	714
	Asma bronchiale .....	715
	Malattie interstiziali diffuse .....	716
	Riabilitazione del paziente chirurgico .....	716
	Riabilitazione respiratoria in area critica .....	717
	Fibrosi cistica e bronchiectasie .....	718
	Malattie neuromuscolari .....	719
	Componenti del programma riabilitativo .....	720
	Allenamento all'esercizio fisico generale .....	721
	Allenamento degli arti superiori .....	722
	Allenamento dei muscoli respiratori .....	722
	Fisioterapia toracica .....	723
	Coordinazione respiratoria .....	724
	Educazione .....	724
	Componente psicosociale .....	725
	Terapia occupazionale .....	725
	Nutrizione .....	725
	Benefici della riabilitazione respiratoria .....	726
	Durata degli effetti .....	726
	Valutazione dell' <i>outcome</i> .....	727
	Misure obbligatorie .....	727
	Misure complementari .....	733
Capitolo 32	<b>Ossigenoterapia</b> .....	741
	C. TERZANO, R. PACILIO	
	Introduzione .....	741
	Trasporto dell'ossigeno .....	742
	Ipossiemia e ipossia .....	743

Saturimetria .....	744
Quando iniziare l'ossigenoterapia .....	745
Cause di ipossiemia cronica .....	745
Segni e sintomi di ipossiemia .....	746
Indicazioni principali all'ossigenoterapia .....	747
Tipi di insufficienza respiratoria .....	749
Modalità e tecniche per la conservazione e la somministrazione di ossigeno .....	752
Complicanze dell'ossigenoterapia .....	754
<b>Capitolo 33</b>	
<b>Trapianto polmonare .....</b>	<b>759</b>
T. DE GIACOMO	
Introduzione e cenni storici .....	759
Indicazioni .....	759
Criteri di selezione in base alla patologia di base .....	759
Controindicazioni .....	761
Valutazione preoperatoria per il trapianto polmonare .....	762
Quadro ematochimico .....	763
Valutazione della funzionalità polmonare .....	763
Valutazione della funzionalità cardiaca .....	763
Valutazione infettivo-immunologica .....	763
Valutazione odontoiatrica .....	764
Altre valutazioni .....	764
Selezione del donatore .....	764
Tecnica del prelievo e preservazione del polmone .....	765
Anestesia e tecnica nel trapianto polmonare .....	766
Anestesia .....	766
Tecnica del trapianto .....	766
Trattamento nell'immediato post-operatorio .....	769
Complicanze .....	770
Complicanze chirurgiche .....	770
Risposta al reimpianto .....	770
Rigetto .....	771
Complicanze infettive .....	772
Malattie linfoproliferative e neoplasie .....	773
Risultati .....	773

## Elenco degli Autori

LUIGI ALLEGRA

Professore ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Direttore Dipartimento Malattie Cardiovascolari e Respiratorie  
Università degli Studi di Milano

MARIO GIUSEPPE ALMA

Direttore UOC Broncopneumologia e Tisiologia  
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini – Roma

ALFONSO MARIA ALTIERI

Dirigente medico I livello  
UOC Broncopneumologia e Tisiologia  
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini – Roma

PIERDONATO BRUNO

UOC Pneumologia  
Azienda Ospedaliera S. Andrea – Roma

LETIZIA D'ANTONI

Dirigente medico I livello  
UOC Malattie Respiratorie  
Azienda Policlinico Umberto I  
Università degli Studi "La Sapienza" – Roma

TIZIANO DE GIACOMO

Ricercatore confermato di Chirurgia Toracica  
Università degli Studi "La Sapienza"  
Dirigente medico I Livello  
UOC Chirurgia Toracica  
Azienda Policlinico Umberto I – Roma

GIOVANNI FONTANA

Professore Associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Firenze

EUGENIO GAUDIO

Professore Ordinario di Anatomia Clinica  
Dipartimento di Anatomia Umana  
I Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi "La Sapienza" – Roma

STEFANO GIANNECCHINI

Dirigente medico I livello  
UOC Radiologia  
Azienda ospedaliera San Camillo-Forlanini – Roma

ANTONIA GIANNUZZI

UOC Fisiopatologia Respiratoria  
Policlinico S. Orsola – Bologna

ELDA GRAZIANI

Dirigente medico I livello  
UOC Malattie Respiratorie  
Azienda Policlinico Umberto I  
Università degli Studi "La Sapienza" – Roma

CLARA LEONETTI

Dirigente medico I livello  
UOC Radiologia  
Azienda ospedaliera San Camillo-Forlanini – Roma

SALVATORE MARIOTTA  
Professore associato di Malattie  
dell'Apparato Respiratorio  
II Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi "La Sapienza"  
Direttore UOC Pneumologia  
Azienda Ospedaliera S. Andrea – Roma

PAOLO MATTIA  
Dirigente medico I livello  
UOC Radiologia  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

CORRADO MOLLI  
Dirigente medico I livello  
STIRS  
Dipartimento Malattie del Torace  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

PAOLO ONORI  
Professore Associato di Anatomia Umana  
Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Università degli Studi – L'Aquila

RODOLFO PACILIO  
Dirigente medico I livello  
UOC Malattie Respiratorie  
Azienda Policlinico Umberto I  
Università degli Studi "La Sapienza" –  
Roma

PAOLO PALANGE  
Professore associato di Medicina Interna  
Dipartimento di Medicina Clinica  
Università degli Studi "La Sapienza" –  
Roma

SIMONETTA PASCOLI  
Dirigente medico I livello  
UOC Radiologia  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

FRANCO PASQUA  
Direttore UO Pneumologia  
Riabilitativa  
Casa di cura S. Raffaele – Velletri –  
Roma

GIOACCHINO PEDICELLI  
Direttore UOC Radiologia  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

ANGELO PETROIANNI  
Dirigente medico I livello  
UOC Malattie Respiratorie  
Azienda Policlinico Umberto I  
Università degli Studi "La Sapienza" –  
Roma

LUIGI PORTALONE  
Direttore VI UOC Pneumologia  
Oncologica  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

GIOVANNI PUGLISI  
Direttore UOC Pneumologia  
e Infettivologia Respiratoria  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

PIERA REGIMENTI  
Dirigente medico I livello  
UOC Radiologia  
Azienda ospedaliera San Camillo-  
Forlanini – Roma

ALBERTO RICCI  
Ricercatore confermato di Malattie  
dell'Apparato Respiratorio  
II Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi "La Sapienza"  
Dirigente medico I livello  
UOC Pneumologia  
Azienda Ospedaliera S. Andrea – Roma

ALFREDO SEBASTIANI

Dirigente medico I Livello

STIRS

Dipartimento Malattie del Torace

Azienda ospedaliera San Camillo-

Forlanini – Roma

ANGELA SUCCU

Specialista in Malattie dell'Apparato

Respiratorio

VI UOC Pneumologia Oncologica

Azienda Ospedaliera San Camillo-

Forlanini – Roma

CLAUDIO TERZANO

Professore associato di Malattie

dell'Apparato Respiratorio

Direttore I Scuola di Specializzazione

in Malattie dell'Apparato Respiratorio

Università degli Studi "La Sapienza"

Direttore UOC Malattie Respiratorie

Azienda Policlinico Umberto I – Roma

FRANCESCO TURSI

UOC Fisiopatologia Respiratoria

Policlinico S. Orsola – Bologna

ANTONIO VITARELLI

Dirigente Servizio Ecocardiografia e

Cardiopatie Congenite dell'Adulto

Azienda Policlinico Umberto I

Università degli Studi "La Sapienza" –

Roma

ALESSANDRO ZANASI

Dirigente medico

UOC Fisiopatologia Respiratoria

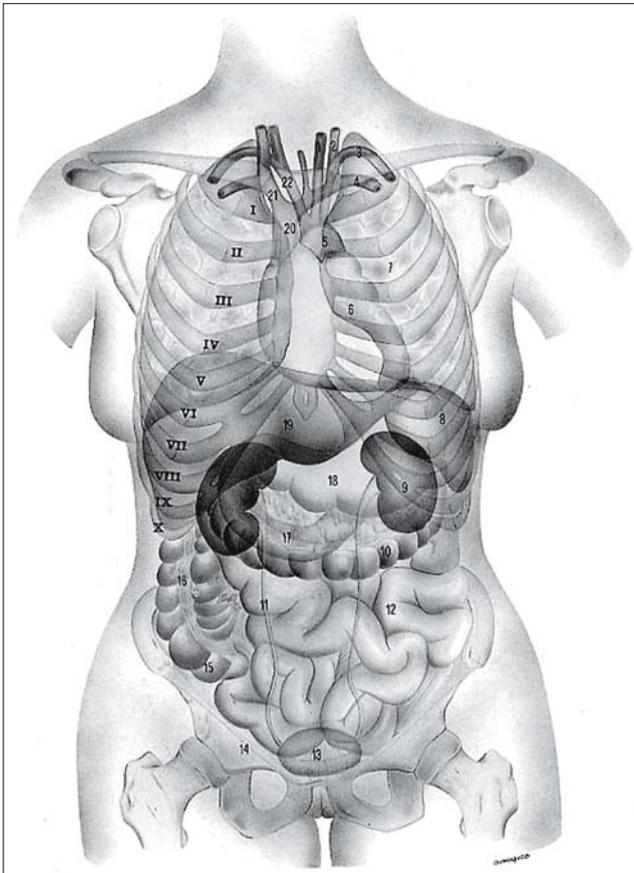
Policlinico S. Orsola – Bologna

## Anatomia del polmone

E. GAUDIO, P. ONORI

### I polmoni

*I polmoni* sono organi pari, situati nella cavità toracica, ai lati del mediastino, all'interno delle cavità pleuriche (Fig. 1). Il polmone presenta una forma di mezzo cono con apice superiore; un'altezza di circa 25 cm, un diametro antero-posteriore di circa 16 cm e un diametro trasverso di circa 10 cm a destra e di circa 7 cm a sinistra. Il colore superficiale si presenta rosa pallido nel bambino mentre, con



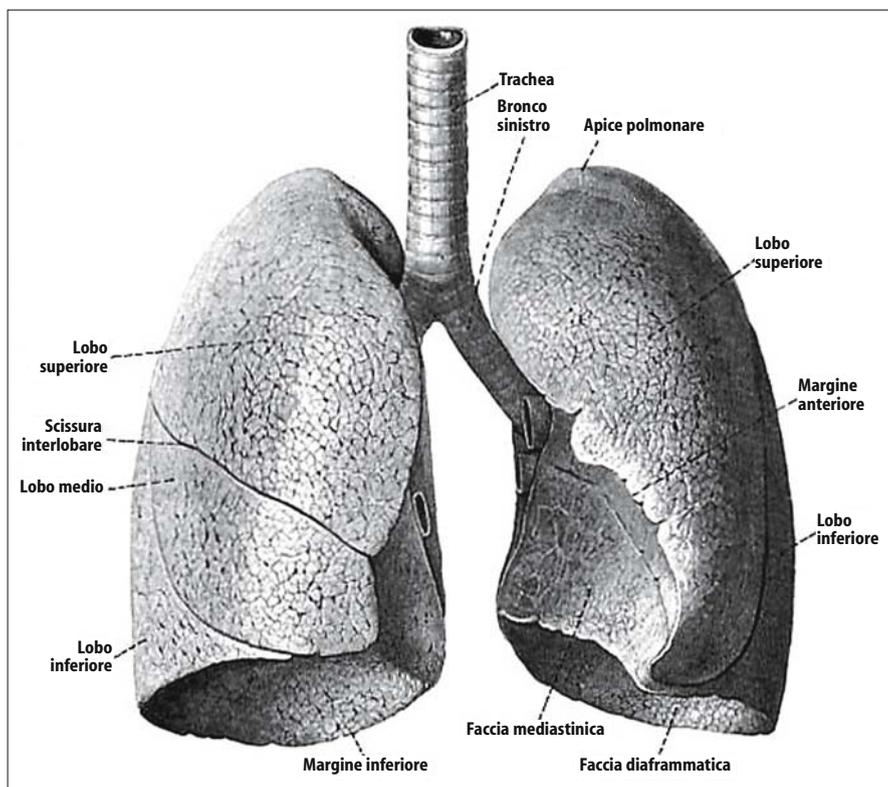
**Fig. 1.** Tronco visto anteriormente. Sono visibili in trasparenza i polmoni a livello toracico. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore - Roma (Per gentile concessione)

gli anni, tende a divenire grigio per il deposito di impurità; il peso medio del polmone destro nell'adulto è di circa 600 grammi mentre il sinistro raggiunge circa i 500 grammi.

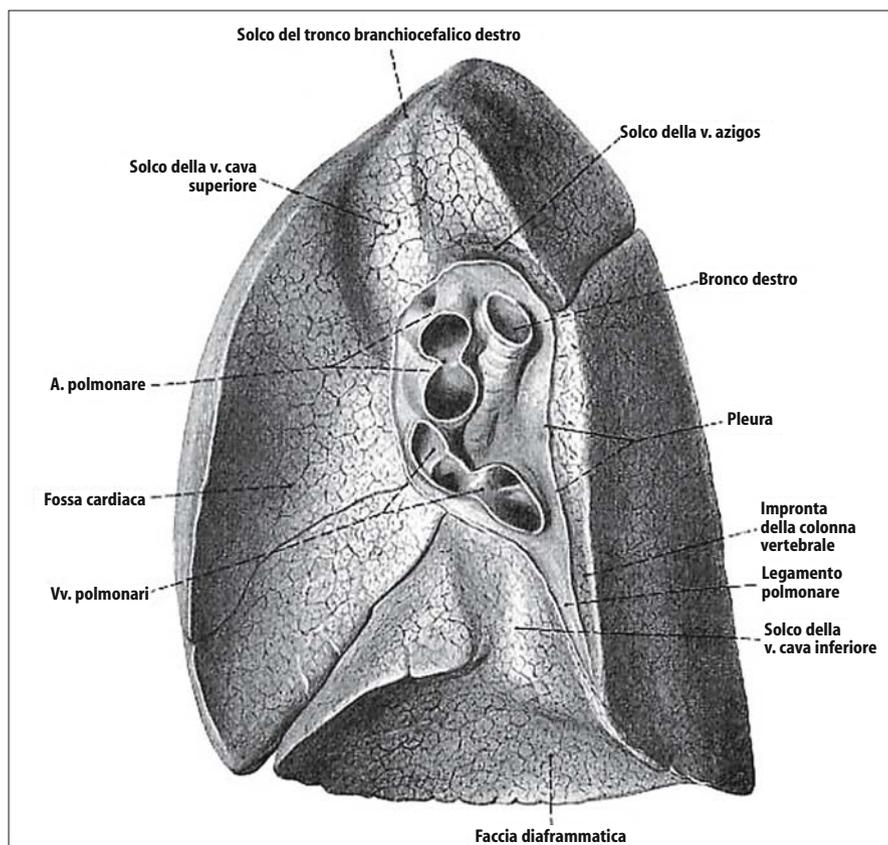
## Superficie esterna

Nei polmoni isolati (Fig. 2) la superficie esterna presenta impronte della parete toracica, del mediastino e del diaframma e, per ciascun polmone si possono descrivere una faccia costale, una faccia mediastinica, una base, o faccia diaframmatica e un apice.

La faccia costale (Fig. 2), e la faccia mediastinica (Figg. 3, 4) sono delimitate anteriormente e posteriormente rispettivamente dai margini anteriore e posteriore. La faccia costale si presenta convessa e contrae rapporto con la faccia interna della parete toracica mentre la faccia mediastinica o mediale presenta l'ilo polmonare con le strutture che costituiscono il peduncolo polmonare e numerose depressioni determinate dai rapporti con gli organi mediastinici.



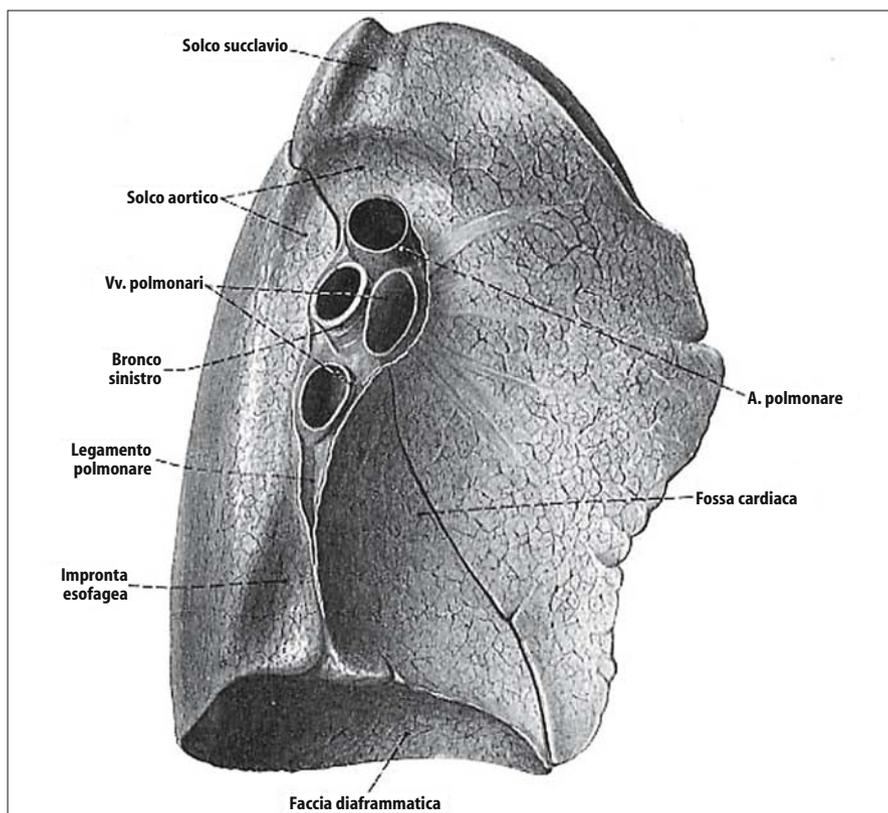
**Fig. 2.** Polmoni visti in proiezione anteriore. Riprodotto da: Balboni GC (2000) Anatomia umana. Edi-Ermes, Milano



**Fig. 3.** Faccia mediastinica del polmone di destra. Riprodotto da: Balboni GC (2000) Anatomia umana. Edi-Ermes, Milano

Il peduncolo polmonare comprende il bronco principale, l'arteria e le vene polmonari, l'arteria e la vena bronchiale, le strutture linfatiche e i rami nervosi orto e parasimpatici. Tali strutture sono sostanzialmente simili nell'ilo polmonare destro e sinistro, ma si dispongono in maniera leggermente diversa: nel peduncolo polmonare destro (Fig. 3) l'arteria polmonare si dispone supero-anteriormente al bronco destro mentre la vena polmonare superiore destra gli si pone davanti; la vena polmonare inferiore destra si dispone invece antero-inferiormente al bronco. I vasi bronchiali sono posti dietro il bronco destro, mentre i linfatici sono interposti tra le strutture descritte. I rami nervosi sono distribuiti in maniera diversa per quanto concerne la componente parasimpatica (rami del nervo vago) ed ortosimpatica: i rami vagali seguono il bronco mentre i rami dell'ortosimpatico toracico seguono l'arteria polmonare.

Nel peduncolo polmonare sinistro (Fig. 4) l'arteria polmonare si pone al davanti del bronco sinistro mentre le vene sono disposte inferiormente. I linfatici e i nervi presentano una disposizione analoga a quella osservata nell'ilo destro.

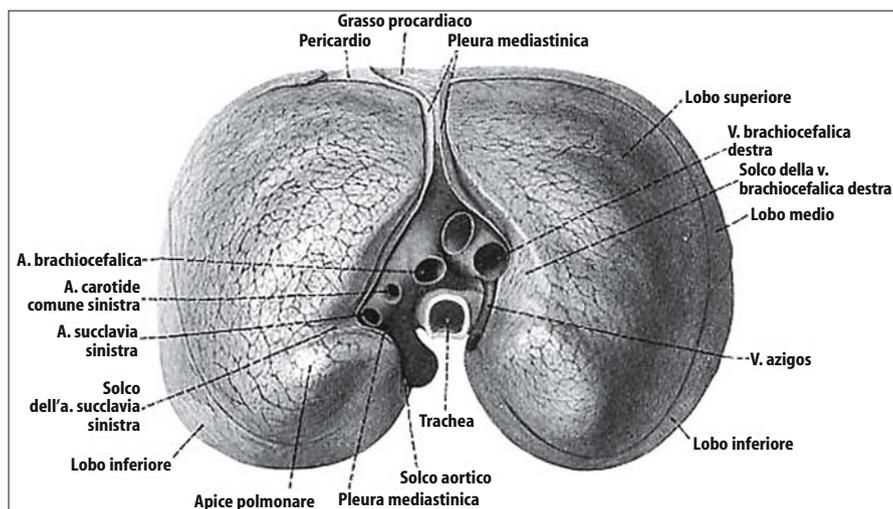


**Fig. 4.** Faccia mediastinica del polmone di sinistra. Riprodotto da: Balboni GC (2000) Anatomia umana. Edi-Ermes, Milano

Le depressioni che si osservano sulla faccia mediastinica di ciascun polmone sono determinate dal rapporto con gli organi mediastinici e quindi diverse tra polmone destro e sinistro. Nella faccia mediastinica di destra (Fig. 3) si osserva posteriormente e superiormente al peduncolo polmonare l'impronta lasciata dalla vena grande azygos, superiormente l'impronta determinata dalla vena cava superiore e, nella parte antero-inferiore, l'impronta determinata dal cuore; postero-inferiormente si può osservare l'impronta lasciata dalla vena cava inferiore.

Nella faccia mediastinica di sinistra (Fig. 4) si ritrova, come a destra, un'impronta postero-superiore all'ilo di maggiore profondità determinata dall'arco e dalla porzione discendente toracica dell'aorta; superiormente l'impronta dell'arteria succlavia di sinistra e nella regione antero-inferiore un'ampia impronta determinata dal cuore; nella regione postero-inferiore si osserva l'impronta esofagea.

La faccia diaframmatica, delimitata dal margine inferiore, è concava e poggia sulla faccia superiore del muscolo diaframma; l'apice polmonare, a forma di cupola (Fig. 5) si porta nella regione sovraclaveare.



**Fig. 5.** Polmoni visti dall'alto. Riprodotto da: Balboni GC (2000) Anatomia umana. Ed. Ermes, Milano

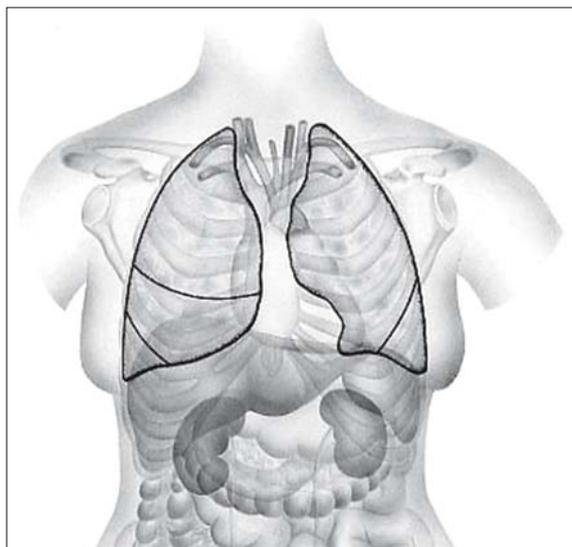
### Scissure polmonari e lobi

Ogni polmone presenta sulla propria superficie profondi solchi o scissure, ricoperte dal foglietto sieroso pleurico viscerale che, penetrando profondamente nel parenchima polmonare, suddividono il polmone in lobi.

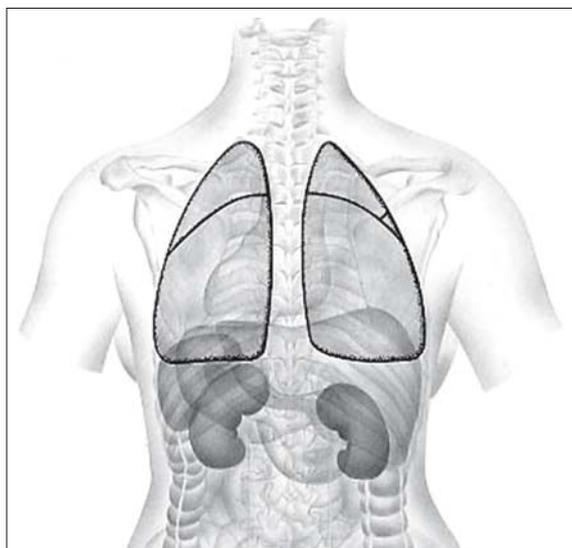
Il polmone destro presenta sulla sua superficie due scissure, la scissura principale e la scissura accessoria (Figg. 2, 3) che determinano la suddivisione del polmone in tre lobi: superiore, medio ed inferiore. La scissura principale ha origine a livello dell'ilo polmonare nella porzione postero-superiore e si porta lungo la faccia mediastinica posteriormente e superiormente fino a raggiungere, a livello del margine posteriore il 3° spazio intercostale. Dal margine posteriore percorre la faccia costale portandosi in basso per raggiungere il margine inferiore a livello della 6° giunzione condro-sternale di destra; infine si riporta sulla faccia mediastinica per raggiungere l'ilo nella sua porzione infero-anteriore. La scissura accessoria, più breve, origina lateralmente dalla scissura principale a livello dell'ascellare media e si porta anteriormente decorrendo a livello della 4<sup>a</sup> costa fino a raggiungere il margine anteriore e quindi riportarsi verso l'ilo polmonare, poco al di sopra della scissura principale.

Il polmone sinistro presenta sulla sua superficie una sola scissura (Figg. 2, 4), con decorso sovrapponibile alla scissura principale del polmone destro, che determina la suddivisione del polmone in due lobi: superiore ed inferiore.

La proiezione sulla parete anteriore del torace delle scissure polmonari (Fig. 6) permette di osservare principalmente i lobi superiore e medio a destra e il lobo superiore a sinistra, relegando i lobi inferiori in una piccola area inferolaterale al di sotto della 6<sup>a</sup> costa. Nella proiezione posteriore (Fig. 7) si osservano, invece, in massima parte i lobi inferiori e in piccola parte, superolateralmente al di sopra della 4<sup>a</sup> costa, i lobi superiori.



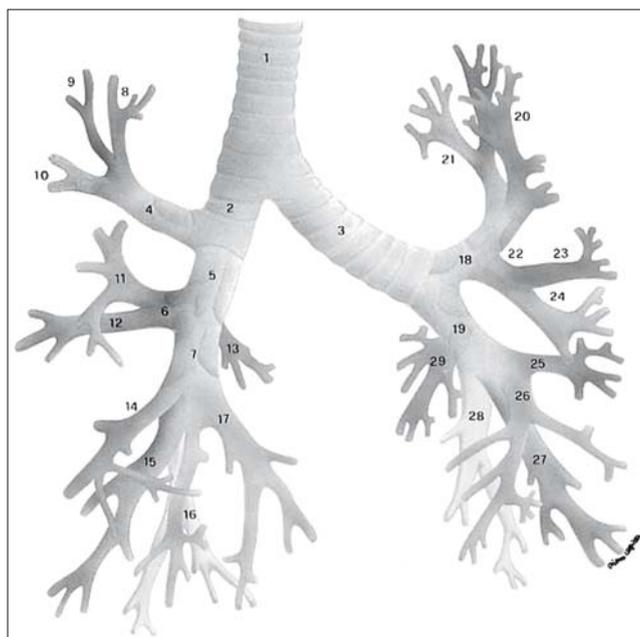
**Fig. 6.** Proiezione anteriore delle scissure e dei margini anteriori polmonari sul torace. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore - Roma (Per gentile concessione)



**Fig. 7.** Proiezione posteriore delle scissure e dei margini anteriori polmonari sul torace. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore - Roma (Per gentile concessione)

## Segmenti e zone polmonari

Oltre alla suddivisione determinata dalle scissure polmonari in lobi, ciascun polmone può ulteriormente essere suddiviso in aree, dotate di autonomia anatomica e funzionale, determinate dalla progressiva suddivisione intrapolmonare dei bronchi (Fig. 8, Tabella 1): i lobi (osservabili anche esternamente per la presenza delle scissure) e i segmenti o zone.



**Fig. 8.** Suddivisione dei bronchi. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore – Roma (Per gentile concessione)

**Tabella 1.** Segmenti o zone polmonari

Polmone	Segmenti o Zone	Lobo
Polmone destro	1. Apicale	Lobo superiore
	2. Posteriore	
	3. Anteriore	
	1. Laterale	Lobo medio
	2. Mediale	
Polmone sinistro	1. Superiore o apicale	Lobo inferiore
	2. Basale mediale	
	3. Basale anteriore	
	4. Basale laterale	
	5. Basale posteriore	

Il polmone destro viene raggiunto dal breve (circa 20 mm) e largo (circa 12-14 mm di diametro) bronco destro, che a livello dell'ilo si divide in tre bronchi lobari: il superiore, il medio e l'inferiore.

Il bronco lobare superiore destro prima di dare origine ai bronchi segmentali apicale, posteriore e anteriore localizzati nel lobo superiore dà origine al bronco intermedio che a sua volta si divide in bronco lobare medio ed inferiore. Il bronco lobare medio si porta lateralmente verso il lobo medio e si suddivide nei bronchi segmentali laterale e mediale, mentre il bronco lobare inferiore destro portandosi al lobo inferiore si suddivide in: bronco segmentale apicale (di Nelson) e quattro bronchi segmentali basali, due laterali e due mediali.

Il polmone sinistro viene raggiunto dal più lungo (circa 50 mm) e stretto (8-10 mm) bronco sinistro che a livello dell'ilo si suddivide nel bronco lobare superiore ed inferiore di sinistra.

Il bronco lobare superiore di sinistra si divide in due rami: il ramo superiore e il ramo linguare. Il ramo superiore si porta verso l'apice del lobo sinistro e dà origine ai lobi segmentali anteriore, apicale e posteriore; il ramo linguare si porta lateralmente al lobo superiore e dà origine ai rami segmentali superiore ed inferiore.

Il bronco lobare inferiore di sinistra si comporta in maniera simile a quanto osservato a destra: si divide in un bronco segmentale apicale e quattro bronchi basali.

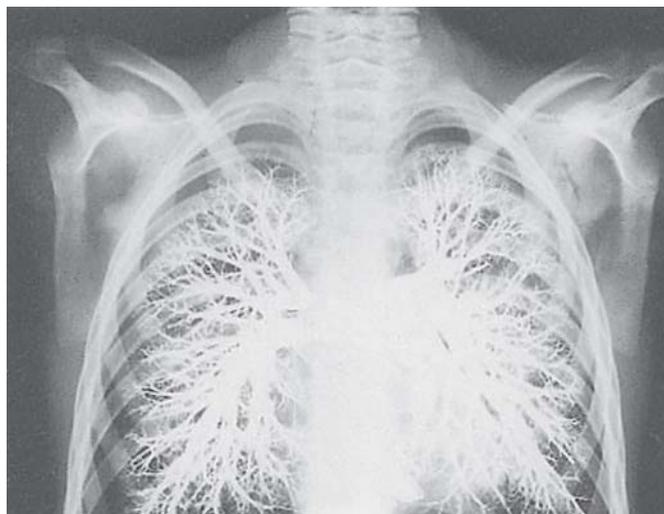
### **Vascularizzazione: vasi polmonari e vasi bronchiali**

A livello del polmone si ritrovano due diversi sistemi vascolari: uno funzionale, determinato dalla circolazione dei vasi polmonari, ed uno nutritizio, determinato dai vasi bronchiali.

Per quanto concerne la circolazione polmonare ciascun lobo e segmento polmonare è servito da rami arteriosi e venosi polmonari che si pongono in stretto rapporto con i bronchi (Fig. 9). In particolare si riconoscono rami arteriosi lobari e segmentali che decorrono insieme ai rispettivi bronchi, da ciascun segmento e lobo. Il sangue refluo del circolo polmonare drena, infine, nelle vene polmonari.

La vascularizzazione del lobo superiore destro è fornita dall'arteria mediastinale che si pone davanti al bronco lobare superiore e dall'arteria scissurale che è posta inferiormente allo stesso bronco. Dall'arteria mediastinale originano i vasi che seguono il bronco segmentale apicale – arteria apicale mediastinale – e il bronco segmentale anteriore – arteria mediastinale anteriore o ventrale. Infine, dall'arteria scissurale originano i vasi per il bronco segmentale posteriore.

Il lobo medio viene raggiunto dall'arteria superiore del lobo medio che segue il bronco lobare medio. Da tale arteria originano due rami che si portano al bronco segmentale mediale e laterale con le omonime arterie segmentali.



**Fig.9.** Arteriografia polmonare. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore – Roma (Per gentile concessione)

Il lobo inferiore destro viene raggiunto dall'arteria lobare inferiore che si dispone antero-lateralmente al bronco lobare. Tale arteria dà origine ai rami segmentali di Nelson e i rami basali laterali e mediali che seguono i rispettivi bronchi.

Il drenaggio venoso del polmone di sinistra confluisce a livello dei rami superiore ed inferiore delle vene polmonari destre.

Al ramo superiore della vena polmonare superiore giunge il sangue refluo proveniente dal lobo superiore mediante la confluenza delle vene mediastinale, interlobare anteriore e scissurale superiore. Anche il lobo medio drena nella vena polmonare superiore tramite il suo ramo inferiore. Quest'ultimo si forma per la confluenza della vena mediastinale mediale, dai tronchi scissurale inferiore, interlobare anteriore e superiore e dal tronco mediastinale.

Il lobo inferiore drena nella vena polmonare inferiore che si forma per confluenza del ramo superiore ed inferiore.

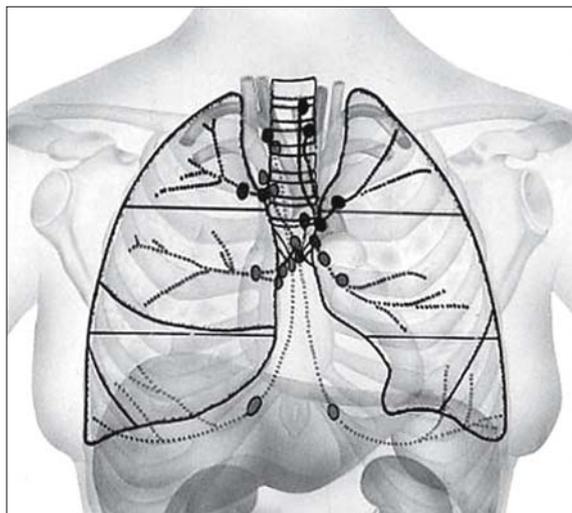
La vascolarizzazione del polmone sinistro è assicurata dal ramo sinistro dell'arteria polmonare. Al lobo polmonare superiore sinistro giungono rami dall'arteria polmonare che si dispone posteriormente al bronco lobare superiore e al bronco linguare. Tali rami sono: l'arteria mediastinale anteriore, l'arteria linguare scissurale e l'arteria mediastinale posteriore. La mediastinale anteriore dopo essersi posta davanti al bronco segmentale apicale dà origine al ramo arterioso omonimo e al ramo arterioso anteriore; la linguare scissurale si porta al bronco omonimo; la mediastinale posteriore si porta posteriormente al bronco posteriore.

Dalla porzione postero-laterale del ramo sinistro dell'arteria polmonare originano infine rami arteriosi segmentali che si portano insieme al bronco segmentale inferiore al lobo inferiore in maniera analoga a quella descritta nel lobo inferiore di destra.

Il drenaggio venoso del lobo superiore sinistro è assicurato dalla vena polmonare superiore sinistra che si forma per confluenza di numerose radici tra cui il tronco preclare, interculmino linguare e dal tronco intercraniocaudale. Il drenaggio del lobo inferiore sinistro è assicurato dalla vena polmonare inferiore che si forma per confluenza di vene satelliti dei bronchi segmentali superiore e basali posteriore e mediale.

Per quanto concerne il sistema nutritizio esso è assicurato dalle arterie bronchiali che originano dall'aorta toracica. Al polmone destro giunge un ramo bronchiale, mentre al sinistro due rami bronchiali. Tali arterie penetrano nel parenchima polmonare seguendo le diramazioni bronchiali ponendosi all'interno della struttura del bronco fino ai bronchioli terminali. All'interno della parete dei bronchi queste formano due reti capillari a livello della mucosa e a livello delle più profonde formazioni ghiandolari e muscolari. I vasi bronchiali venosi provenienti dai bronchioli drenano nelle vene polmonari creando una comunicazione tra il circolo polmonare e il circolo bronchiale. Diversamente i vasi venosi provenienti dai bronchi zonali e lobari drenano nelle vene bronchiali che si uniscono in tronchi che sfociano nelle vene azygos ed emiazygos.

Infine, ciascun polmone presenta uno specifico drenaggio linfatico (Fig. 10). La linfa del lobo superiore del polmone destro si porta sia a livello dei linfonodi paratracheali destri, regione antero-mediale, che agli intertracheobronchiali, porzione postero-mediale. Ai linfonodi intertracheobronchiali giunge anche la linfa proveniente dal lobo medio e dal lobo inferiore di sinistra. Il lobo superiore di sinistra drena nei linfonodi paratracheali e mediastinici anteriori di sinistra mentre il lobo inferiore drena a livello dei linfonodi mediastinici anteriori e intertracheobronchiali.



**Fig. 10.** Drenaggio linfatico del polmone. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore - Roma (Per gentile concessione)

## Innervazione

L'innervazione dell'albero bronchiale e del polmone è affidata al sistema nervoso autonomo ed in particolare a rami provenienti dai plessi polmonari anteriore e posteriore che si distribuiscono intorno alla biforcazione tracheale, i bronchi principali ed ai vasi.

Tali plessi sono formati da rami perivascolari dell'ortosimpatico provenienti dai gangli toracici (ganglio stellato e primi 3-4 gangli toracici). La componente parasimpatica è determinata dai nervi vaghi di destra e sinistra che, all'interno della cavità toracica, danno origine a rami che si distribuiscono a livello dei rispettivi bronchi destro e sinistro. A tale livello si mescolano con le fibre postgangliari ortosimpatiche e formano i plessi polmonari. I rami nervosi che provengono dai plessi polmonari si distribuiscono, infine, al parenchima polmonare seguendo la diramazione bronchiale. I rami ortosimpatici determinano a livello dei bronchioli una dilatazione – stimolazione  $\alpha$ -adrenergica – mentre a livello delle ghiandole bronchiali la stimolazione  $\beta_1$ -adrenergica determina una riduzione della secrezione. Una stimolazione  $\beta_2$ -adrenergica provoca un aumento della secrezione a livello delle ghiandole sottomucose e delle cellule di Clara, una riduzione del rilascio di acetilcolina a livello delle fibre nervose colinergiche, una riduzione del rilascio di neuropeptidi a livello dei nervi sensoriali, nonché, a livello vascolare, una vasoconstrizione e, probabilmente, una riduzione dell'essudazione plasmatica. Infine, a livello dei pneumociti di I tipo, la stimolazione  $\beta_2$ -adrenergica provoca un aumento del riassorbimento di liquidi mentre la stimolazione dei  $\beta_2$  recettori localizzati sui pneumociti di II tipo provoca un aumento della produzione di surfattante. La componente parasimpatica, rappresentata da fibre colinergiche, rappresenta il sistema eccitatorio funzionalmente predominante a livello del muscolo liscio delle vie aeree ed è responsabile del fisiologico tono broncomotore. Il rilascio di acetilcolina, da parte delle fibre colinergiche determina, attraverso la stimolazione di particolari recettori muscarinici ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ) una contrazione del muscolo liscio bronchiale ed un aumento della secrezione ghiandolare da parte delle ghiandole sottomucose e delle goblet cells associata ad un aumento della velocità del battito ciliare. La stimolazione dei recettori  $M_3$ , presenti sulle cellule endoteliali dei vasi bronchiali e polmonari, determina invece una vasodilatazione mediata dal rilascio di NO da parte dell'endotelio e conseguente attivazione della guanilato ciclasi solubile dei miociti vascolari. Durante l'inspirazione prevale la stimolazione vasodilatatrice del parasimpatico vagale e la stimolazione broncodilatatrice dell'ortosimpatico; nell'espirazione prevale l'azione vasoconstrictrice dell'ortosimpatico e broncoconstrictrice del parasimpatico vagale.

## Struttura ed ultrastruttura del polmone

L'organizzazione strutturale del polmone è caratterizzata dalla progressiva suddivisione dei bronchi che porta alla formazione di circa 300 milioni di alveoli polmonari (Tabella 2). La suddivisione dei bronchi ha origine dai bronchi primari

**Tabella 2.** Suddivisione dell'albero bronchiale

Nome	Numero	Diametro (cm)
1. Bronchi principali (primari)	2	1,3
2. Bronchi lobari (secondari)	5	0,9
3. Bronchi segmentali o zonali (terziari)	10	0,7
4. Bronchi subsegmentali	20 circa	0,5
5. Bronchioli	78 000 circa	0,05-0,018
6. Bronchioli respiratori (3-8 ordini)	900 000 circa	0,015-0,011
7. Sacchi alveolati (dotti)	7 000 000 circa	0,010 circa
8. Alveoli	300 000 000 circa	0,005 circa

destro e sinistro. Da questi originano i bronchi secondari o lobari del diametro di circa 0,9 cm in numero di tre a sinistra e di due a destra. Dai bronchi secondari originano i bronchi terziari o segmentali/zonali e i bronchi subsegmentali (0,7-0,5 cm) per un totale di circa 20-23 generazioni o ramificazioni bronchiali.

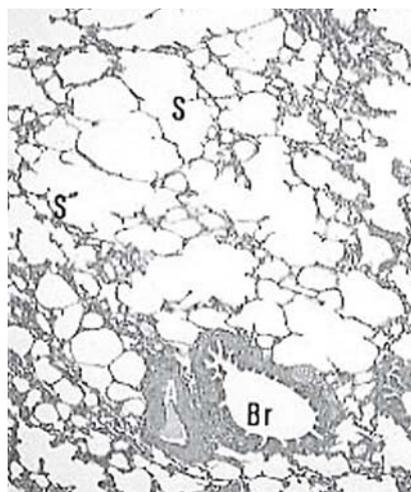
Le prime sedici generazioni bronchiali, sprovviste di alveoli, rappresentano lo "spazio morto anatomico". Nei bronchioli respiratori (dalla 17<sup>a</sup> alla 19<sup>a</sup> generazione: zona di transizione) si ritrovano i bronchioli respiratori dalle cui pareti possono originare alcuni alveoli. A livello della 20<sup>a</sup>-22<sup>a</sup> generazione si ritrovano infine i dotti e i sacchi alveolari, che rappresentano la zona respiratoria.

La porzione di parenchima servito dalle suddivisioni bronchiali dà origine al lobulo polmonare, territorio indipendente dotato di irrorazione autonoma e diviso da lobuli circostanti da setti di tessuto connettivo.

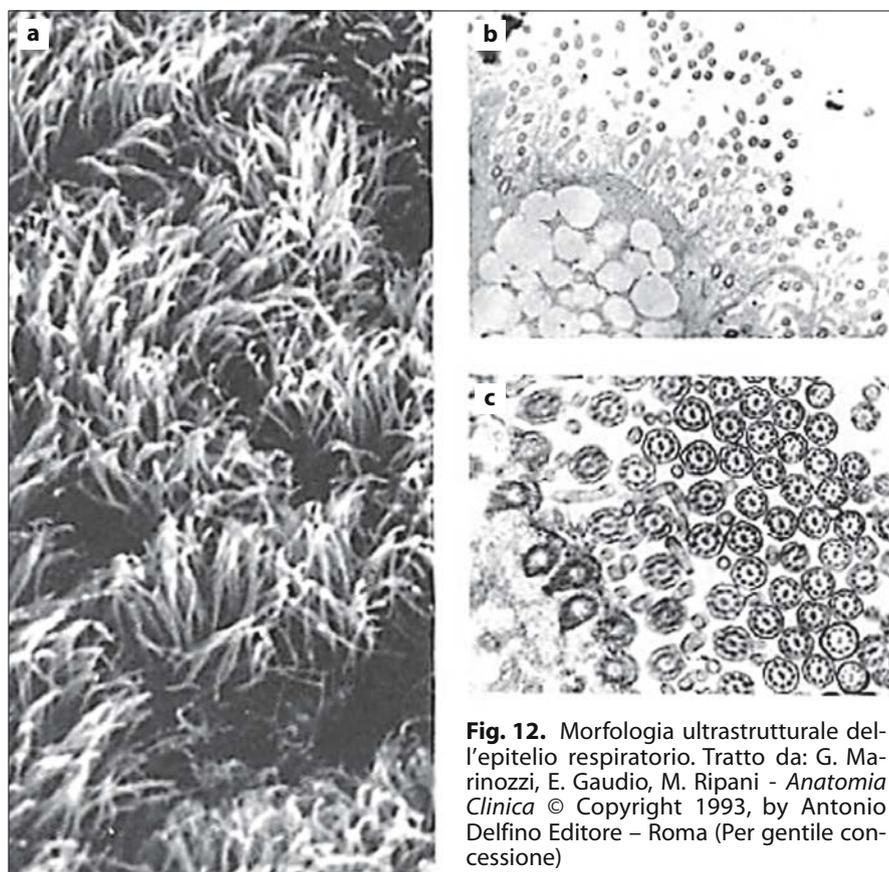
Dai bronchi subsegmentali originano almeno tre generazioni di bronchioli e i bronchioli terminali che vanno a servire la porzione respiratoria delle vie aeree. Ciascun bronchiolo terminale fornisce un territorio che prende il nome di acino polmonare. Infine, dai bronchioli terminali originano i bronchioli respiratori (3-8 ordini), così detti per la comparsa sulla loro parete di alveoli polmonari, che danno origine ai dotti alveolari i quali si risolvono nei sacchi alveolari (Fig. 11).

A seguito della divisione bronchiale si osserva una progressiva modificazione della struttura bronchiale ed in particolare dell'epitelio respiratorio (Fig. 12). Questo è caratterizzato nei bronchi di maggior diametro dalla presenza di cellule ciliate, cellule caliciformi mucipare, cellule basigranulose secernenti ormoni peptidici e serotonina ed infine da cellule con orletto a spazzola, mentre a livello dei bronchi subsegmentali e bronchiolari si presenta batiprismatico monostratificato con riduzione delle cellule caliciformi mucipare rispetto alle ciliate. Si ritrovano a tale livello ancora l'impalcatura cartilaginea e le ghiandole mucose e sierose.

Nei bronchioli terminali compare un nuovo tipo cellulare a secrezione sierosa, le cellule di Clara, che concorrono a fluidificare il secreto bronchiale. Nei bronchioli respiratori, infine, l'epitelio diviene piatto e le cellule caliciformi tendono a scomparire. A tale livello la componente cartilaginea si riduce progressivamente e lascia il posto a fibre elastiche e muscolari lisce che hanno la capacità di modi-



**Fig. 11.** Parenchima polmonare. S = setti interalveolari, Br = bronchiolo. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore – Roma (Per gentile concessione)



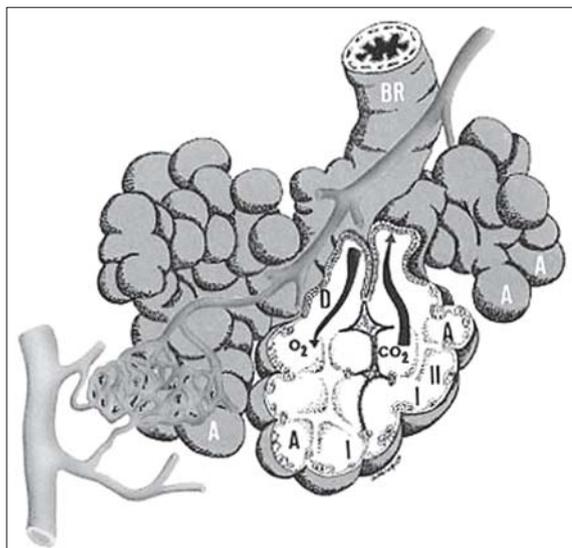
**Fig. 12.** Morfologia ultrastrutturale dell'epitelio respiratorio. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore – Roma (Per gentile concessione)

ficare e controllare il diametro dei bronchioli respiratori. A livello dei dotti alveolari si osservano numerose dilatazioni sacciformi della parete, e l'epitelio diviene semplice non ciliato. Bronchioli e dotti alveolari essendo privi di scheletro cartilagineo, tendono a collassare sotto compressione. La tendenza a collassare è tuttavia controbilanciata, in parte, dalla trazione esercitata sulle loro pareti dalle fibre elastiche, collocate a livello dei setti alveolari.

Tramite i dotti si giunge, infine, a livello dei sacchi alveolari. Gli alveoli, sebbene separati da setti interalveolari, possono comunicare tra loro tramite i pori alveolari di Kohn (diametro di 6-9 micron). La parete dei setti è costituita da connettivo ricco di fibre reticolari ed elastiche e da cellule contrattili. Si possono, inoltre, ritrovare cellule di tipo macrofagico dotate di capacità migratoria. Tale capacità permette loro di portarsi a livello intra-alveolare dove possono fagocitare particelle di varia natura quali, ad esempio, detriti cellulari e batteri.

La superficie interna degli alveoli è ricoperta da un epitelio semplice caratterizzato da due diversi tipi di cellule, i pneumociti di tipo I e di tipo II che poggiano su una sottile membrana basale che li separa dai capillari respiratori. I pneumociti di tipo I presentano forma appiattita (spessore di circa 0,2 micron) e costituiscono la parte principale del rivestimento alveolare occupando circa il 95% della superficie alveolare totale. I pneumociti di tipo II si presentano globosi per la presenza di un grande nucleo rotondeggiante e di un abbondante citoplasma nel quale si ritrovano caratteristici e molteplici corpi multilamellari, responsabili della secrezione del surfattante che permette il mantenimento di una ottimale tensione superficiale e di evitare il collasso degli alveoli durante la fase espiratoria.

Infine, a stretto contatto con la membrana basale dell'epitelio alveolare si trovano i capillari respiratori (Fig. 13) che originano dalla suddivisione microcircolatoria dei rami dell'arteria polmonare. Tali capillari, in numero di circa mille



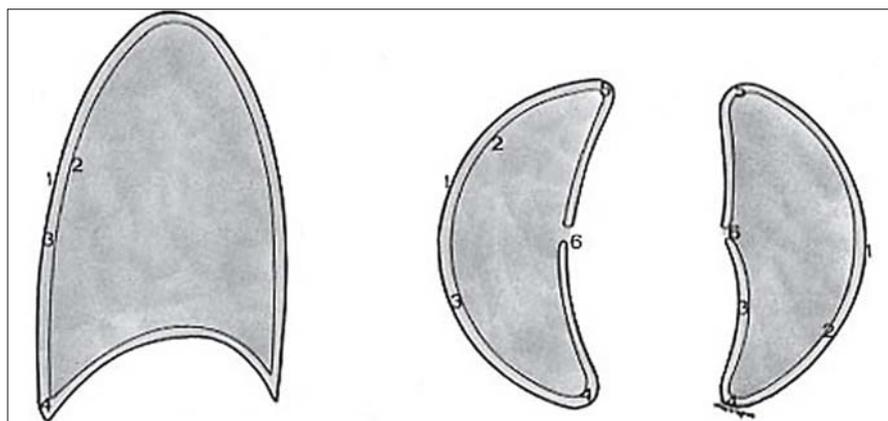
**Fig. 13.** Schema di acino polmonare. Tratto da: G. Marinuzzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore - Roma (Per gentile concessione)

capillari per ogni alveolo, sono caratterizzati da un sottilissimo endotelio che poggia su una membrana basale che a tale livello è fusa con quella dell'epitelio alveolare. Si viene così a costituire la barriera aria/sangue, o membrana respiratoria, che raggiunge uno spessore sottilissimo, 0,2-0,6 micron, caratterizzata da un sottile strato di surfattante, pneumoniti di I tipo, un'unica membrana basale derivante dalla fusione in un unico strato delle membrane basali dell'alveolo, del capillare e dello spazio interstiziale interposto e l'endotelio capillare. L'elevato numero di alveoli e capillari rappresenta una vasta superficie (variabile con l'età e le caratteristiche antropometriche del soggetto) di circa 70-100 m<sup>2</sup> disponibile per lo scambio (diffusione) dei gas. La membrana alveolo-capillare, attraverso cui si realizzano gli scambi gassosi tra la parete dell'alveolo e il capillare polmonare, è costituita da: a) epitelio alveolare; b) spazio interstiziale; c) endotelio capillare. L'ossigeno diffonde attraverso la membrana alveolo-capillare e negli eritrociti, dove si lega con l'emoglobina. Nel verso opposto, dal sangue capillare all'alveolo, avviene invece il passaggio dell'anidride carbonica. In condizioni normali il passaggio dell'ossigeno e dell'anidride carbonica sono limitate prevalentemente dalla perfusione mentre, nei casi di compromissione della membrana alveolo-capillare, il passaggio dei gas è limitato dal processo di diffusione (vedi capitolo 8).

## Logge pleuropolmonari

Le logge pleuropolmonari, caratterizzate dalla sierosa pleurica che circonda ciascun polmone, sono contenute nella cavità toracica, delimitate lateralmente dalle coste e dai muscoli intercostali, medialmente dal mediastino, inferiormente dal diaframma e superiormente dai vasi succlavi, il plesso brachiale e il muscolo scaleno anteriore.

La pleura polmonare (Fig. 14) è una doppia membrana sierosa caratterizzata da un foglietto parietale che aderisce alla superficie interna della parete costale e



**Fig. 14.** Schema in sezione saggittale e orizzontale della pleura polmonare. Tratto da: G. Marinozzi, E. Gaudio, M. Ripani - *Anatomia Clinica* © Copyright 1993, by Antonio Delfino Editore – Roma (Per gentile concessione)

diaframmatica e un foglietto viscerale che aderisce intimamente al polmone portandosi profondamente alle scissure. I due foglietti, che continuano l'uno nell'altro a livello dell'ilo polmonare, delimitano uno spazio virtuale, il cavo pleurico, riempito da alcuni millilitri di liquido.

La pleura parietale presenta una porzione costale, una porzione mediastinica, una porzione diaframmatica e una porzione superiore o cupola pleurica.

La pleura costale raggiunta anteriormente la faccia posteriore dello sterno e posteriormente la colonna vertebrale ripiega verso la faccia mediastinica per continuarsi nella porzione omonima. Inferiormente, si porta verso la cupola diaframmatica. A livello della riflessione mediastinica e diaframmatica si formano i seni costo mediastinici (anteriore e posteriore) ed il seno costo diaframmatico. Quest'ultimo posteriormente presenta estroflessioni che entrano in rapporto con la vena azygos, l'esofago e l'aorta discendente delimitando rispettivamente il seno interazygos-esofageo, il seno retroesofageo e il seno aortico-esofageo. Infine la riflessione tra pleura mediastinica e pleura diaframmatica dà luogo al seno mediastinico-diaframmatico.

La cupola pleurica, posta nella fossa sovraclaveare, si pone in rapporto con i rami del plesso brachiale, i vasi succlavi, le arterie mammarie interne e vertebrali e con il ganglio cervicale superiore. A destra presenta, inoltre, rapporto con il dotto toracico e a sinistra con la grande vena linfatica. Tale cupola è dotata di un apparato sospensore caratterizzato dal legamento costo-pleurale che la collega al collo della prima costa e il legamento vertebro-pleurale che unisce il versante mediale della cupola con i corpi vertebrali della 6<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> vertebra cervicale.

## Muscoli implicati nella respirazione

Numerosi sono i muscoli che intervengono nella dinamica respiratoria: essi sono localizzati nel collo, nel torace, nell'addome; inoltre, con la sua caratteristica forma a cupola a concavità inferiore, il muscolo diaframma suddivide la cavità toracica da quella addominale (Tabella 3).

**Tabella 3.** Muscoli implicati nella respirazione

<i>Muscoli del collo</i>	<i>Muscoli dell'addome</i>
– sternocleidomastoideo (i)	– retto (e)
– scaleni (i)	– obliquo esterno (e)
<i>Muscoli intrinseci del torace</i>	– obliquo interno (e)
– elevatori delle coste (i)	– traverso (e)
– intercostali esterni, medi, interni (i/e)	– quadrato dei lombi (e)
– sottopostali (e)	<i>Muscolo diaframma (i)</i>
– traverso del torace (e)	
<i>Muscoli estrinseci del torace</i>	
– piccolo pettorale (i)	
– dentato anteriore (i)	
– dentato postero-superiore (e)	
– dentato postero-inferiore (e)	

*i*, muscolo inspiratorio; *e*, muscolo espiratorio

Quest'ultimo è responsabile di più dei due terzi della ventilazione polmonare durante una respirazione regolare: rappresenta quindi il muscolo più importante della respirazione.

Il muscolo diaframma è costituito da due porzioni: una porzione centrale tendinea (centro frenico) a forma di trifoglio ed una porzione periferica muscolare suddivisa in una porzione sternale, costale e lombare. La porzione sternale è costituita da poche fibre che si portano alla superficie posteriore del processo xifoideo; la porzione costale è costituita da fibre che si portano sulla superficie interna delle ultime coste; la porzione lombare è suddivisa nei pilastri mediale, intermedio e laterale. Il pilastro mediale origina dal corpo della seconda e quarta vertebra lombare, ed è costituito da fibre che delimitano il canale aortico e l'orifizio esofageo. Il pilastro intermedio origina sui lati del corpo della seconda vertebra lombare ed, infine, il pilastro laterale si porta con la sua porzione mediale dal corpo della prima e seconda vertebra lombare al processo trasverso della prima lombare costituendo un'arcata che accoglie il muscolo psoas, mentre le fibre laterali, che originano dal processo trasverso della prima vertebra lombare si portano alla 12<sup>a</sup> costa abbracciando il muscolo quadrato dei lombi.

Nella respirazione normale il muscolo diaframma, durante la fase inspiratoria, tende ad appiattirsi con conseguente stabilizzazione del centro frenico sugli organi addominali; quest'ultimo diviene a sua volta il punto fisso nella parte finale della contrazione diaframmatica che determina un sollevamento delle coste inferiori con conseguente ampliamento del diametro antero-posteriore della gabbia toracica.

Anche la contrazione dei muscoli intercostali esterni concorre al sollevamento delle coste durante l'inspirazione. Oltre ai muscoli descritti ulteriori muscoli inspiratori accessori (intervengono durante gli alti livelli di ventilazione) contribuiscono al sollevamento verso l'alto del torace: tra questi i muscoli scaleni e sternocleidomastoidei. Contrariamente all'inspirazione, l'espirazione in corso di ventilazione basale avviene passivamente per la retrazione elastica del polmone. Diversamente, in corso di espirazione attiva vengono coinvolti i muscoli espiratori accessori, tra cui gli intercostali esterni e i muscoli dell'addome che attivamente concorrono ad abbassare le coste inferiori e, quindi, a ridurre il diametro antero-posteriore della cavità toracica.

## Letture consigliate

- AA.VV. (2004) *Anatomia Umana*, Edi Ermes, Milano
- Andreassi G (1967) Sur la topographie de l'apex pulmonaire chez l'homme. *C R Assoc Anat* 137:141-147
- Balboni GC, Bastianini A, Brizzi E et al (2004) *Anatomia Umana*. Edi Ermes, Milano
- Baldwin F (1994) Basal cells in human bronchial epithelium. *Anat Rec* 238:360-367
- Collet A, Normand-Reuet C (1967) Aspects infrastructuraux de la traversée de la paroi alvéolaire du poumon par des cellules migratrices. *Sém Hôp Paris* 43:1928-1937
- Fox B, Bull TB, Guz A (1980) Innervation of alveolar walls in the human lung: an electron microscopic study. *J Ant* 131:683-692
- Gehr P, Bachofen M, Wibel ER (1978) The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Resp Physiol* 32:121-140

- Jeffery PK (1990) Microscopic structure of normal lung. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Gedes GM (eds) *Respiratory medicine*. Bailliers Tindall, London, pp 57-78
- Marinozzi G, Gaudio E, Ripani M (2001) *Anatomia clinica*. Delfino Editore, Roma
- Pack RJ, Richardson PS (1984) The aminergic innervation of human bronchus: a light and electron microscopic study. *J Anat* 138:493-502
- Wagenvoort CA, Wagenvoort N (1967) Arterial anastomosis, broncopulmonary arteries and pulmobronchial arteries in perinatal lungs. *Lab Invest* 16:13-24
- Williams PL (2001) *Anatomia del Gray*. Zanichelli, Bologna
- Yokoh Y (1977) Early development of human lung. *Acta Anat* 97:317-320

## Surfattante polmonare

C. TERZANO, L. ALLEGRA

### Introduzione

La respirazione normale include circa 12 atti respiratori al minuto, ognuno dei quali di circa 0,500 l. Pertanto il volume di aria che transita nei polmoni al minuto (*ventilazione minuto*) è di circa:  $12 \times 0,500 = 6$  l min. A sua volta, il volume inspirato è uguale all'incirca a quello espirato (*volume corrente*). Poiché, in tal caso, il flusso inspiratorio è uguale a  $-0,5$  l  $\text{sec}^{-1}$  e quello espiratorio a  $+0,5$  l  $\text{sec}^{-1}$ , il flusso definitivo di un ciclo completo è pari a zero.

La distribuzione della ventilazione è determinata prevalentemente dalle strutture polmonari in interazione con il tipo di respirazione. L'uniformità della distribuzione della ventilazione nel polmone sano è inoltre determinata da fattori esterni, quali la pressione pleurica, la parete toracica, la posizione e le dimensioni del cuore e il volume ematico intratoracico.

Nelle vie aeree, l'area della sezione orizzontale aumenta man mano che ci si spinge profondamente nell'albero bronchiale e, arrivati a livello alveolare, l'area della sezione orizzontale di tale regione è 300 mila volte più grande rispetto a quella della trachea. Di conseguenza, anche la velocità dell'aria si riduce progressivamente, procedendo dalla trachea agli alveoli, dove essa si muove più per diffusione che per flusso.

Le piccole vie aeree con un diametro inferiore a 2 mm sono strutture a bassa resistenza che contribuiscono, di norma, a circa il 10% della resistenza totale al flusso. Pertanto l'ostruzione delle piccole vie aeree svolge scarsi effetti sulle proprietà meccaniche del polmone, ma può condizionare la distribuzione dell'aria inspirata (ventilazione). Infatti questa passa dall'ambiente esterno a bronchioli ed alveoli pervi e da qui, attraverso i canali collaterali, da un settore degli spazi aerei ad alveoli collocati oltre l'ostruzione bronchiale.

L'area della sezione orizzontale in corrispondenza delle piccole vie aeree può essere molto più grande rispetto all'area della sezione delle grandi vie aeree, pertanto, poiché il flusso è lo stesso per ambedue le sezioni la velocità del gas è molto più bassa nelle piccole vie aeree, essendo la velocità lineare del gas data dal flusso diviso l'area della sezione orizzontale. Di conseguenza, nelle piccole vie aeree il flusso è di tipo laminare mentre, nelle grandi vie aeree, dove la velocità lineare del gas è molto più elevata, il flusso diventa turbolento.

Il flusso laminare presente a livello delle piccole vie aeree non risente dell'influenza della densità dei gas che, all'opposto, interferiscono con la resistenza delle grandi vie aeree (gas a bassa densità, come l'elio riducono la turbolenza del flusso).

Le piccole vie aeree sono bagnate da un liquido che ha le stesse caratteristiche di un surfattante con bassa tensione superficiale, questo le protegge dalla chiusura (collasso) a bassi volumi polmonari. Qualora tale liquido venisse in gran parte sostituito da muco, come può verificarsi ad esempio nell'asma, le piccole vie aeree tenderebbero a collassare. In tal caso, se il collasso è esteso si avrà, quale conseguenza, un intrappolamento di aria a livello alveolare e, pertanto, un aumento del volume residuo.

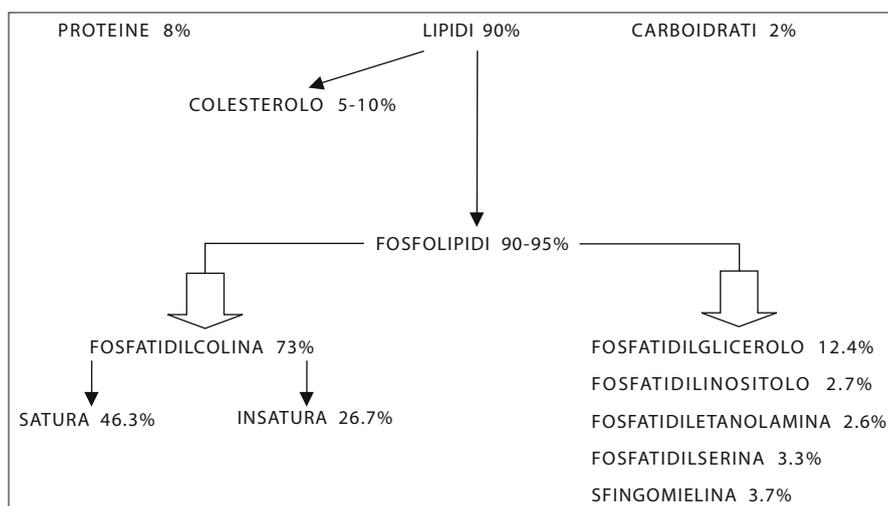
## Il surfattante

Il surfattante polmonare rappresenta un tappeto di lipidi, proteine e carboidrati che riveste gli alveoli e le vie aeree. Nel 1929, Von Neergard pubblicò i suoi famosi studi su pressione-volume dei polmoni, riuscendo a dimostrare che era necessaria una più alta pressione per poter espandere un polmone con aria piuttosto che un polmone riempito con liquido al fine di eliminare gli effetti della tensione superficiale a livello del confine aria-liquido. Tale interessante scoperta, però, rimase di scarsa considerazione fin quando, 25 anni dopo, Radford non condusse un esperimento simile che confermò le conclusioni di Von Neergard.

Nel 1959 Avery e Mead scoprirono che la sindrome da distress respiratorio (ARDS) del neonato era associata con l'assenza o con la ritardata comparsa di surfattante polmonare. Tale osservazione, seguita da quella di Liggins del 1969, condusse, nel 1972, al primo studio che dimostrò come i glucocorticoidi, somministrati in gravidanza, siano in grado di prevenire l'ARDS del neonato. Sempre nel 1972, Chevalier e Collet dimostrarono che i pneumociti, anche se non da soli, rappresentavano la fonte principale di produzione del surfattante. Nel 1980, Fujiwara propose la somministrazione di surfattante bovino per il trattamento dell'ARDS.

Numerosi studi hanno poi richiamato l'attenzione sul controllo della secrezione di surfattante. Acetilcolina, mediatori  $\beta$ -adrenergici e prostaglandine, sembrano tutti coinvolti nello stimolare la secrezione o aumentare la ventilazione-minuto. La regolazione colinergica della secrezione di surfattante, e comunque non di tutti i fosfolipidi, avviene probabilmente con azione indiretta. A loro volta i  $\beta$ -agonisti esercitano i loro effetti di secrezione di surfattante dai pneumociti di II tipo attraverso i recettori  $\beta$ .

Le scoperte più recenti hanno infine profondamente modificato le nostre conoscenze sulla struttura, il ruolo e il metabolismo del surfattante. Il surfattante polmonare viene definito come una sostanza prodotta dai pneumociti di II ordine e, secondo alcuni, anche dalla cellule bronchiolari di Clara, la cui composizione qualitativa e quantitativa è riportata nella Figura 1.



**Fig. 1.** Composizione qualitativa e quantitativa del surfattante polmonare

## Funzioni del surfattante

La più nota funzione del surfattante è rappresentata dalla diminuzione della tensione superficiale dei liquidi che tappezzano gli alveoli e le vie respiratorie. La componente lipidica più importante è rappresentata da un fosfolipide contenente colina: la dipalmitoil-fosfatidil-colina (DPL). Essa costituisce la parte superficiale del film liquido che ricopre la superficie alveolare. Al di sotto di tale strato si rinviene una subfase acquosa che contiene in soluzione, oltre ad altre molecole di DPL, anche proteine e forse polisaccaridi.

Nelle cellule che producono il surfattante la sintesi delle sostanze lipidiche che lo compongono avviene nel reticolo endoplasmatico liscio. I lipidi vengono immagazzinati nei cosiddetti corpi multivescicolari che successivamente si trasformano in corpi lamellari quando vengono aggiunti ulteriori lipidi. Le vie di sintesi intracellulare delle proteine sono diverse. Esse originano dal reticolo endoplasmatico rugoso, vengono condensate nei granuli a livello dell'apparato del Golgi e, infine, danno origine ai granuli secretori paraplasmatichi; oppure possono essere immagazzinate in dilatazioni temporanee delle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso e successivamente secrete.

La prima funzione del surfattante ad essere identificata è stata quella di ridurre la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido della superficie alveolare su cui esso viene secreto. L'esistenza di una bassa tensione di superficie alveolare fu postulata da Von Neergard nel 1929. Egli poté dimostrare che gran parte della forza di retrazione sviluppata dai polmoni può essere annullata se la miscela gassosa in essi contenuta viene sostituita con una soluzione di gomma arabica in fisiologica, la quale possiede proprietà osmotiche e tensione di superficie analo-

ghe a quelle del siero. Questo portò alla conclusione che la tensione di superficie contribuisce in notevole misura all'elasticità polmonare. Tale intuizione venne confermata sperimentalmente da Radford nel 1954, il quale dimostrò che le curve volume-pressione dei polmoni distesi con aria presentano una larga area di isteresi che risulta assai ridotta quando la distensione è eseguita con soluzione fisiologica. Infatti il comportamento di un corpo elastico ideale è tale che, per effetto dell'azione e della successiva cessazione di una forza deformante, esso perde e riacquista integralmente con le stesse modalità la sua forma iniziale.

Per quanto riguarda il polmone, quando si registra la curva di deformazione del sistema e quella che esso descrive quando la causa cessa, si ha la formazione di un'ansa d'isteresi.

Sempre nel 1929 da Von Neergard venne postulato, e successivamente confermato, che la sostanza surfattante impedisce un eccessivo collasso alveolare in espirazione ed un'eccessiva dilatazione in inspirazione. In seguito, altri ricercatori hanno dimostrato che il surfattante si dispone sulla superficie alveolare e forma un sottile strato monomolecolare. Nel corso dell'inspirazione e dell'espirazione il surfattante riduce dinamicamente la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido rappresentando un fattore fondamentale nella stabilità strutturale degli alveoli e dei bronchi.

Questa variabilità della tensione di superficie è dunque il fattore capace di stabilizzare alveoli di differenti dimensioni adiacenti ed intercomunicanti e di conferire al polmone le sue caratteristiche architettoniche, impedendogli di trasformarsi in un'enorme bolla per svuotamento degli alveoli più piccoli nei più grandi, e prevenendone il collasso quando la pressione di distensione è troppo bassa.

Nel 1976, Faridy dimostrò che il surfattante, partendo dagli alveoli, raggiunge le vie aeree di sezione maggiore, solo per mezzo della ventilazione. Infatti, l'attività tensioattiva e il contenuto di fosfatidilcolina del liquido di lavaggio bronchiale rimanevano invariati quando i polmoni, nel corso dell'esperimento di Faridy, venivano tenuti costantemente compressi o costantemente espansi, mentre tali parametri erano significativamente aumentati dalla ventilazione.

La funzione di tensioattivo alveolare, benché estremamente importante, non è l'unica del surfattante. Una funzione che ha suscitato un interesse sempre maggiore presso i ricercatori per le sue implicazioni in campo clinico è quella protettiva. È stato dimostrato, infatti, che il surfattante è un importante fattore di protezione alveolare. Lo strato di surfattante preserva gli alveoli dal contatto diretto con agenti infettivi come batteri e virus che possono giungere, con l'aria inspirata, fino alle più periferiche vie aeree. Anche Iarstrand ha dimostrato che un gruppo di proteine del surfattante svolge importanti funzioni protettive. Il surfattante rappresenterebbe infatti un veicolo delle immunoglobuline, prevalentemente di tipo IgG e in parte IgA.

Il surfattante, secondo Zheng, regola il quantitativo di macrofagi che migrano nell'alveolo. Infatti, subito dopo la nascita, quando nell'alveolo vi è un eccesso di surfattante, sono proprio i macrofagi ad eliminare il surplus, anche se tramite un meccanismo ancora non del tutto chiarito. Da alcuni studi sembra che i batteri

che raggiungono gli spazi alveolari vengano inglobati dal surfattante, in modo da favorire la fagocitosi ad opera dei macrofagi all'interno della cellula stessa. Questa funzione è detta di opsonizzazione, che favorisce il cosiddetto “*killing* intracellulare” dei batteri. Ma la più importante funzione difensiva del surfattante è probabilmente costituita dal trasporto del secreto mucoso e dalle particelle in esso inglobate in direzione della trachea.

Il ruolo del surfattante non è, infatti, limitato alla regione alveolare. È stato dimostrato che esso possiede un importante ruolo nel favorire il trasporto mucociliare e, conseguentemente, la *clearance* broncoalveolare. Il surfattante prodotto a livello alveolare è, come si è detto, almeno in parte rimosso nelle vie bronchiali dai movimenti respiratori. Nelle vie bronchiali si unisce al muco secreto dalle cellule epiteliali e dalle ghiandole della sottomucosa e si situa nella fase “sol”, a diretto contatto con le ciglia epiteliali e tra la fase “sol” e la fase “gel”, come dimostrato dalla microscopia elettronica da Morgenroth nel 1989.

L'effetto del surfattante sulla parete bronchiale può essere paragonato a quello di un sapone che permette al muco di scivolare sull'apice delle ciglia (funzione di scivolamento). Vi sono evidenze, dimostrate da Morgenroth nel 1989, che la membrana osmofila, interposta tra fase “gel” e “sol” del muco, indispensabile alla funzione ciliare in quanto punto d'appoggio delle ciglia, è in realtà costituita dal materiale surfattante.

L'azione favorente il trasporto mucociliare da parte del surfattante ha un importante ruolo nella difesa dell'albero respiratorio. Infatti, se il trasporto mucociliare è inibito, il muco tende a ristagnare favorendo l'ostruzione bronchiale e la moltiplicazione batterica. Inoltre le particelle inorganiche, potenzialmente dannose e inglobate nel muco, non possono essere rimosse.

Studi sempre più numerosi indicano che il surfattante è in stretta correlazione anche con il trasporto non ciliare; esso, cioè, coadiuva il trasporto del muco non solo nelle zone ciliate ma anche in quelle non ciliate, più periferiche, dell'albero respiratorio (funzioni rispettivamente di “scivolamento” e di “diffusione”).

Rensch, Zheng e, successivamente, Zhengi hanno contribuito a dimostrare che il passaggio del surfattante dagli alveoli nelle vie bronchiali è della massima importanza per lo scorrimento del muco. Il surfattante, per la sua funzione di scivolamento, è un parametro altrettanto importante dell'attività ciliare, della frequenza del battito ciliare e della viscosità del muco nella *clearance* mucociliare. Se a ciò si aggiunge l'influenza che il surfattante ha sul trasporto di particelle nelle zone non ciliate dell'albero respiratorio, si comprende come il surfattante rappresenti un importante fattore contro il ristagno del muco e delle particelle in esso contenute nelle vie aeree.

È quindi evidente l'importante ruolo del surfattante nell'ambito dei processi fisiologici che regolano il funzionamento dell'apparato respiratorio. Concludendo, il ruolo funzionale, le attività e le conseguenze funzionali della presenza del surfattante a livello delle vie aeree si possono così riassumere:

- 1) a livello dei bronchi cartilaginei: svolge azione lubrificante interponendosi fra ciglia e muco e partecipa alla *clearance* mucociliare; emulsiona il muco in pic-

cole particelle determinando una ridotta viscosità delle secrezioni bronchiali; ricopre i recettori irritativi a rapido adattamento (RAR) diminuendo l'iperreattività bronchiale.

- 2) A livello dei bronchioli non cartilaginei: esplica attività antiatleetasica mantenendo la pervietà delle piccole vie aeree; ostacola l'adesione del muco sulle superfici epiteliali favorendo la *clearance* bronchiolare.
- 3) A livello alveolare: svolge attività antiatleetasica riducendo la tensione superficiale e favorendo una distribuzione uniforme dell'aria inspirata; impedisce la trasudazione di liquidi dai capillari verso gli alveoli, migliorando gli scambi gassosi e la *compliance* respiratoria; facilita la fagocitosi dei macrofagi alveolari e impedisce l'adesione di batteri e virus alle cellule epiteliali, migliorando le funzioni di difesa del polmone.

### Alterazioni del surfattante e patologie correlate

Alterazioni quali-quantitative del surfattante si trovano associate a diverse situazioni patologiche, prima tra tutte la broncoostruzione. Tali alterazioni sono frequenti e legate alla continua aggressione portata al surfattante dalle sostanze inattive (fumo di tabacco, polveri, inquinanti atmosferici) e da agenti tossici presenti nel torrente circolatorio, con il quale il pneumocita effettua un continuo scambio di metaboliti necessari alle sue stesse funzioni biologiche.

Esistono affezioni in cui è possibile dimostrare una riduzione quantitativa del surfattante, quali la sindrome da insufficienza respiratoria del neonato. Alterazioni qualitative sono state rilevate invece nel corso di sarcoidosi, asma bronchiale, alveolite allergica e bronchite cronica. Nelle ultime due, in particolare, sono state evidenziate alterazioni quali-quantitative della frazione fosfolipidica nel liquido di lavaggio broncoalveolare.

Il ruolo del surfattante nel favorire la *clearance* broncoalveolare e nel prevenire il ristagno di muco rende conto dell'importanza che la carenza di surfattante può avere sia nell'asma che nella broncopatia cronica ostruttiva.

La patogenesi delle flogosi croniche delle vie aeree può essere, infatti, ricondotta al combinarsi di numerosi fattori (ipersecrezione, broncospasmo, edema, alterata *clearance* mucociliare) che creano un circolo vizioso che da un lato favorisce l'ostruzione bronchiale e dall'altro il perpetuarsi dell'infiammazione e il suo aggravamento. Intervenire su uno di questi fattori, come la *clearance* mucociliare, tramite la somministrazione di farmaci in grado di potenziare la produzione del surfattante, può interrompere questo circolo vizioso e ostacolare sia l'ostruzione bronchiale sia il perpetuarsi dell'infiammazione.

### Lettere consigliate

- Allegra L, Bossi R, Braga P (1985) Influence of surfactant on mucociliary transport. Eur J Resp Dis 142:67-71
- Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J L G Child 97:517-523

- Betenburg JJ (1984) Biosynthesis and secretion of pulmonary surfactant. In: Robertson B, Van Glode IMG, Batemburg JJ (eds) Pulmonary surfactant. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, p 237
- Chevalier G, Collet AJ (1972) In vivo incorporation of choline-<sup>3</sup>H and galactose-<sup>3</sup>H in alveolar type II pneumocytes in relation to surfactant synthesis. A quantitative radioautographic study in mouse by electron microscopy. *Anat Rec* 174: 289-310
- Clements JA, Hustead RF, Johnson RP, Gribetz I (1961) Pulmonary surface tension and alveolar stability. *J Appl Physiol* 16:444
- Etherton JE, Conning DM, Corrin B (1973) Autoradiographical and morphological evidence of apocrine secretion of dipalmitoyl-lecithin in the terminal bronchiole of mouse lung. *Am J Anat* 138:11-18
- Gil J, Weibel ER (1969) Improvements in demonstrations of living layer of lung alveoli by electron microscopy. *Resp. Physiol* 8:13
- Hallman M, Spragg R, Harrel JH et al (1982) Evidence of lung surfactant abnormal in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage, phospholipids, surface activity, phospholipase activity and plasma myoinositol. *J Clin Invest* 70:673-683
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM (1968) Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New Eng J Med* 278:1355-1360
- Lequire VS (1981)  $\beta$ -Adrenergic induced synthesis and secretion of phosphatidylcholine by isolated pulmonary alveolar type II cells. *Lab Invest* 45:575-586
- Liggins GC (1969) Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 45:515-523
- Liggins GC, Howie RN (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50:515-525
- Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC (1970) The stability of peripheral airways. *Resp Physiol* 8:191-203
- Mendenhall RM (1972) Surface spreading of lung alveolar surfactant. *Resp Physiol* 16:175-178
- Niden AH (1967) Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism. *Science* 158:1323-1324
- Oyarzun MJ, Clements JA (1977) Ventilatory and cholinergic control of pulmonary surfactant in the rabbit. *J Appl Physiol* 43:39-45
- Oyarzun MJ, Clements JA (1978) Control of lung surfactant by ventilation, adrenergic mediators, and prostaglandins in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 117:879-891
- Pasargiklian M, Allegra L (1968) Il tensioattivo alveolare in pneumologia. Edizioni Minerva Medica, Torino
- Pattle RE (1966) Surface tension and the living of the lung alveoli. In: Caro CG (ed) *Advances in respiratory physiology*. Williams & Wilkins, Baltimore, p 83
- Radford EP (1954) Method for estimating respiratory surface area of mammalian lungs from their physical characteristics. *Proc Soc Exp Biol Med* 87:58-61
- Sanderson RJ, Paul GW, Vatter AE, Filley GF (1976) Morphological and physical basis for lung surfactant action. *Resp Physiol* 27:379
- Von Neergaard K (1929) Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z Ges Exp Med* 66:373-394
- Wright JR, Clements JA (1987) Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis* 136:426-444

## Regolazione della respirazione

C. TERZANO

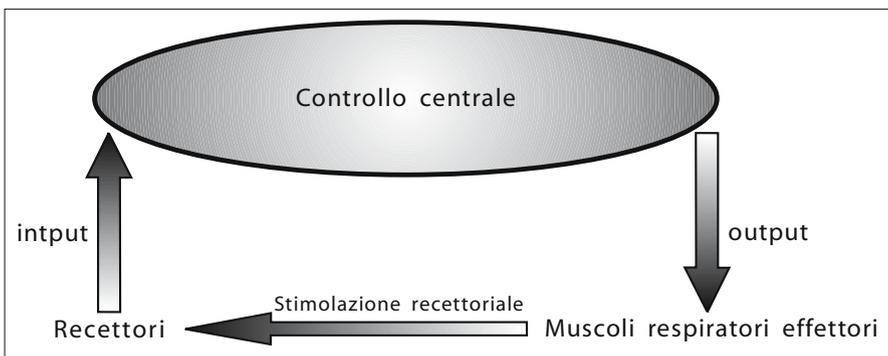
### Il controllo del respiro

La respirazione rappresenta una funzione vitale di tutti gli organismi viventi. Nell'uomo, in particolare, si possono distinguere diversi eventi funzionali: ventilazione polmonare, fra gli alveoli e l'atmosfera; scambi gassosi fra gli alveoli e i capillari sanguigni; trasporto di ossigeno e anidride carbonica fra il sangue e le cellule.

Il controllo del respiro rappresenta il risultato di una complessa interazione tra i centri respiratori e i muscoli effettori. Il controllo del sistema nervoso sui muscoli respiratori responsabili della ventilazione polmonare è abbastanza complesso. L'input afferente nel sistema nervoso centrale è fornito principalmente da quattro gruppi di recettori: 1) chemorecettori arteriosi periferici; 2) chemorecettori centrali; 3) recettori polmonari; 4) meccanocettori muscolari e della parete toracica. Le malattie neurologiche influenzano la respirazione interferendo con la ventilazione polmonare.

Gli emisferi cerebrali, il ponte, il midollo allungato, il midollo spinale, i chemorecettori periferici, i meccanocettori polmonari e la via comune del motoneurone terminale deputato all'attivazione dei muscoli respiratori, rappresentano tutte strutture che prendono parte alla regolazione del respiro (Fig. 1).

Le malattie neuromuscolari, coinvolgenti ad esempio i nervi periferici, le giunzioni neuromuscolari e i muscoli respiratori, conducono tutte all'insufficienza ventilatoria.



**Fig. 1.** Controllo della respirazione

La ventilazione è costantemente sottoposta ad un sistema di monitoraggio che permette di mantenere sotto controllo il pH arterioso e la  $PaO_2$ . Tale sistema di controllo omeostatico richiede un meccanismo di controllo centrale ed un sistema effettore in grado di eseguire il suo comando. Le informazioni provenienti dai diversi recettori periferici raggiungono il controllo centrale il cui output raggiunge i muscoli effettori. Al variare della ventilazione i muscoli respiratori riducono la stimolazione recettoriale (feedback negativo).

## Trasporto di ossigeno nel sangue

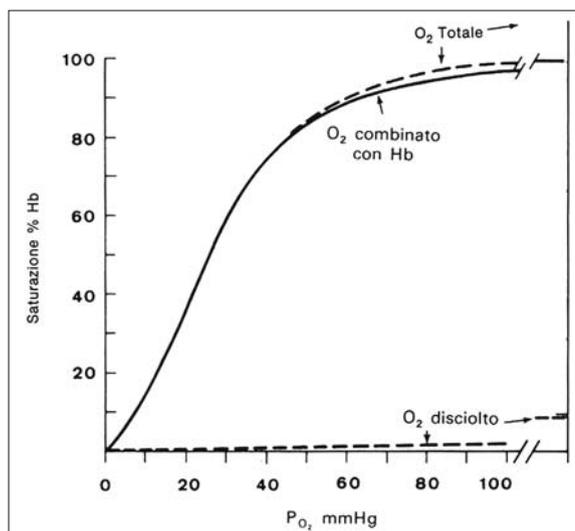
La pressione parziale dell'ossigeno gassoso ( $PO_2$ ) negli alveoli è di 104 mmHg mentre, nei capillari polmonari, la  $PO_2$  è di 40 mmHg. Esiste pertanto un'elevata differenza di pressione che favorisce la diffusione dell'ossigeno dagli alveoli ai capillari polmonari. Durante un esercizio particolarmente intenso, la domanda di ossigeno da parte dei tessuti aumenta vertiginosamente mentre l'aumentata gittata cardiaca tende a ridurre il tempo di permanenza del sangue nei capillari polmonari a circa la metà del tempo normale. Tuttavia, poiché il sangue rimane nei capillari circa tre volte più a lungo del necessario, esso è comunque saturato di ossigeno quando lascia i capillari polmonari, anche in condizioni di esercizio intenso.

Una piccola percentuale di sangue ossigenato passa attraverso la circolazione bronchiale per nutrire i tessuti polmonari e versarsi poi nelle vene polmonari. In seguito a ciò la  $PO_2$  del sangue immesso nell'aorta scende a circa 95 mmHg. Quando il sangue raggiunge i tessuti, la sua pressione parziale di ossigeno è ancora 95 mmHg mentre nel fluido interstiziale è di soli 40 mmHg ed è proprio tale differenza di pressione che provoca il passaggio di ossigeno dal sangue arterioso ai tessuti. La  $PO_2$  del sangue che entra nelle vene capillari è invece uguale a 40 mmHg, cioè simile a quella dell'interstizio. Il 97% dell'ossigeno è trasportato in combinazione chimica con l'emoglobina nei globuli rossi e rappresenta una complessa funzione di vari fattori quali  $PO_2$ ,  $CO_2$ , temperatura, mentre la componente fisicamente dissolta varia linearmente con la pressione parziale dell' $O_2$  e rappresenta circa il 3% dell'ossigeno contenuto nel sangue. Al livello del mare, con una  $PaO_2$  di 13 kPa, l'emoglobina è completamente saturata.

La curva di dissociazione dell' $O_2$  descrive la dipendenza dell'ossigeno totale dalla  $PO_2$ . Quando la  $PO_2$  è bassa, come nei tessuti, l'ossigeno è rilasciato dall'emoglobina mentre, quando la  $PO_2$  è alta, come nei capillari polmonari, l'ossigeno si lega con l'emoglobina. Una caratteristica importante della curva di dissociazione dell'ossigeno è la sua forma ad "S" (Fig. 2).

In pratica, l'ossigeno si scioglie fisicamente in quantità modesta (circa 0,3% vol %) mentre, in gran parte, si combina con l'emoglobina secondo il valore di  $PO_2$  al quale l'emoglobina è sottoposta. La quantità di ossigeno sciolto nel sangue, cioè in soluzione, è del tutto trascurabile ai fini della respirazione.

L'ossigeno si lega all'emoglobina ed il meccanismo fondamentale è l'equilibrio che si determina tra le sue pressioni parziali nel passaggio del sangue attraverso



**Fig. 2.** Curva di dissociazione dell'ossigeno a 37 °C,  $PCO_2$  di 40 mmHg e pH 7,4. Dopo un rapido incremento fino a valori di  $PO_2$  di circa 50 mmHg la curva tende ad appiattirsi. (modificato da J.B. West – Fisiologia della Respirazione – Piccin Editore)

gli alveoli. La pressione parziale dell'ossigeno nell'aria determina la pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e quest'ultima la percentuale di saturazione in ossigeno dell'emoglobina.

Per elevati valori di  $PO_2$  il grado di inclinazione della curva di dissociazione è molto piccolo. Di conseguenza, anche in seguito a importanti riduzioni della  $PO_2$  nell'aria inspirata, come si verifica ad elevate altitudini, il sangue è ancora quasi saturo di ossigeno. Per bassi valori di  $PO_2$  la curva di dissociazione è molto ripida. Di conseguenza già un piccolo decremento della  $PO_2$  nei tessuti, quale si verifica in occasione di esercizio fisico, provoca il rilascio di quantità elevate di  $O_2$ .

L'influenza della anidride carbonica è chiamata effetto Bohr. In pratica, se diminuisce la concentrazione di  $CO_2$  la curva di dissociazione dell'ossigeno è spostata a sinistra provocando un aumento dell'ossigenazione del sangue nei polmoni e il rilascio di ossigeno nei tessuti. Durante l'esercizio, l'aumentata produzione di  $CO_2$  nei tessuti causa uno spostamento a destra della curva di dissociazione provocando un maggior rilascio di ossigeno.

## Ruolo dell'ossigeno nel controllo della respirazione

Le variazioni arteriose dell'ossigeno non hanno effetti diretti sui centri respiratori. Tuttavia vi sono chemorecettori localizzati a livello dei glomi carotideo ed aortico, che rispondono alle variazioni delle concentrazioni di  $O_2$ ,  $CO_2$  e a quella idrogenionica e che trasmettono segnali al centro respiratorio al fine di regolare l'attività respiratoria.

Poiché il flusso ematico attraverso i glomi aortico e carotideo è molto alto, la pressione parziale di ossigeno a tale livello rimane pressoché uguale a quella del

sangue arterioso. Di conseguenza, è la  $PO_2$  arteriosa e non quella venosa che determina il grado di stimolazione dei chemorecettori.

Una variazione della  $PO_2$  ematica non svolge significativi effetti sulla ventilazione alveolare fin quando non cade a circa la metà del valore normale. Perché l'ossigeno gioca un ruolo così piccolo nel controllo della respirazione? In condizioni normali, la  $PO_2$  alveolare è più alta del livello necessario per saturare la pressochè totalità dell'emoglobina nel sangue arterioso. Pertanto, non deve stupire se la ventilazione alveolare è normale o al di sopra della norma oppure la metà del valore normale. Per il sangue l'essenziale è essere saturato. In pratica, la ventilazione alveolare può variare anche di molto senza interferire significativamente con il trasporto di ossigeno ai tessuti.

Durante la respirazione normale, la  $CO_2$  e il pH rappresentano meccanismi di controllo a feedback che sono estremamente potenti rispetto a quelli dell'ossigeno.

In molte situazioni i meccanismi di controllo della  $CO_2$  e del pH si oppongono a quelli dell'ossigeno ma, ogni volta che gli effetti opposti del  $CO_2$  e degli idrogenioni sono assenti, una diminuita concentrazione di ossigeno può aumentare anche di molto la ventilazione alveolare, così come avviene ad elevate altitudini.

## Trasporto dell'anidride carbonica nel sangue

La  $CO_2$  diffonde in direzione opposta all'ossigeno, venti volte più rapidamente. Sono pertanto richieste piccolissime differenze di pressione per la diffusione della  $CO_2$  rispetto a quelle dell'ossigeno.

La  $PCO_2$  del sangue arterioso presente nei capillari tissutali è di 40 mmHg mentre nel liquido interstiziale è di circa 45 mmHg. In tal modo avviene una rapida diffusione della  $CO_2$  dall'interstizio verso i capillari sanguigni che abbandonano i tessuti.

La  $PCO_2$  del sangue venoso raggiunge un equilibrio con la  $PCO_2$  interstiziale. Il sangue venoso che entra nei capillari polmonari possiede una  $PCO_2$  di circa 45 mmHg e, poichè la  $PCO_2$  negli alveoli è di 40 mmHg, la  $CO_2$  diffonde rapidamente dal sangue verso gli alveoli.

La quantità di  $CO_2$  presente nel sangue gioca un ruolo importante nell'equilibrio acido-base. La  $CO_2$  è presente nel sangue sotto diverse forme: come  $CO_2$  libera e in combinazione chimica con acqua, emoglobina e proteine plasmatiche. Il 7% di tutta la  $CO_2$  trasportata è fisicamente disciolto e la concentrazione di  $CO_2$  disciolta nel sangue, secondo la legge di Henry, è linearmente dipendente dalla  $PCO_2$ . La legge di Henry stabilisce che un gas che esercita una pressione sulla superficie di un liquido, non vi entra in soluzione finché non avrà raggiunto all'interno del liquido la stessa pressione che esercita su di esso.

Quando all'interno del liquido la pressione del gas entrato in soluzione raggiunge lo stesso valore della pressione esercitata dallo stesso gas all'esterno, il liquido si definisce "saturo" di quel gas a quella pressione. Tale stato di equilibrio permane fino a quando la pressione esterna del gas resterà inalterata, altrimenti, se essa aumenta,

altro gas entrerà in soluzione; se diminuisce, il liquido si troverà in una situazione di sovrasaturazione ed il gas si libererà tornando all'esterno fino a quando le pressioni saranno nuovamente equilibrate. La velocità, con cui un gas entra in soluzione o si libera, varia in funzione della differenza delle pressioni esterna e interna ed è condizionata dalla sua composizione molecolare e dalla natura del liquido solvente.

Ad esempio, il coefficiente di solubilità ( $\alpha$ ) nel plasma alla temperatura corporea per l'ossigeno è  $\alpha_{O_2} = 0,211 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$ . Alle stesse condizioni, il coefficiente di solubilità ( $\alpha$ ) della  $CO_2$  è  $\alpha_{CO_2} = 5,06 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$ , il che evidenzia come la  $CO_2$  sia venti volte più solubile dell'ossigeno. La legge di Henry si riferisce al numero di particelle di gas disciolte senza considerare la quantità di molecole chimicamente legate.

La concentrazione della  $CO_2$  disciolta nel sangue è quindi linearmente dipendente dalla  $PCO_2$ . La  $CO_2$  chimicamente legata è invece non linearmente dipendente dalla  $PCO_2$ .

## Ruolo dell'anidride carbonica nel controllo della respirazione

La  $CO_2$  rappresenta uno dei prodotti finali del metabolismo. La sua concentrazione nei fluidi corporei influenza enormemente le reazioni chimiche delle cellule e il pH dei tessuti.

Pertanto la pressione parziale della  $CO_2$  nei fluidi tissutali deve essere mantenuta all'interno di limiti molto ristretti. L'area chemosensitiva, localizzata nel centro respiratorio a livello bulbare, è molto sensibile alle variazioni del  $CO_2$  nel sangue e alla concentrazione idrogenionica eccitando di conseguenza le altre porzioni del centro respiratorio.

I neuroni dell'area chemosensitiva sono stimolati in particolar modo dagli idrogenioni. Tuttavia, gli idrogenioni oltrepassano scarsamente la barriera emato-encefalica. Per tale ragione le variazioni della concentrazione idrogenionica nel sangue svolgono un ruolo meno importante delle variazioni delle concentrazioni del  $CO_2$  nell'eccitare i neuroni dell'area chemosensitiva.

La  $CO_2$  presente nel sangue stimola i neuroni respiratori in maniera indiretta oltrepassando la barriera emato-encefalica e reagendo con l'acqua per formare idrogenioni e bicarbonato. In seguito a ciò gli idrogenioni possono svolgere i loro potenti effetti di stimolazione, ma è anche verosimile che siano le variazioni di concentrazione degli idrogenioni e del  $CO_2$  nel liquido interstiziale che stimolano l'attività del centro respiratorio oppure che sia l'aumento della concentrazione del  $CO_2$  nel liquido cerebrospinale ad avere un effetto stimolante.

### Chemorecettori arteriosi periferici

I chemorecettori arteriosi periferici sono rappresentati dai piccoli glomi aortico e carotideo. Questi sono localizzati a livello della giunzione delle arterie carotide interna e carotide esterna e sono innervati da nervi simpatici e parasimpatici con

componenti sia sensitive sia motorie. Essi rispondono sia alla  $\text{PaO}_2$  sia alla concentrazione idrogenionica ( $[\text{H}^+]$ ). L'intensità della risposta delle cellule glomerulari varia con la severità dell'ipossiemia arteriosa, o dell'acidosi, in modo non lineare. Gli impulsi sono trasmessi al sistema nervoso centrale attraverso il nervo di Hering e la massima risposta si ottiene allorquando la  $\text{PaO}_2$  è inferiore a 50 mmHg. Tuttavia, già ad una  $\text{PaO}_2 \leq 70$  mmHg, la ventilazione/minuto incrementa considerevolmente associandosi ad un aumento del volume corrente piuttosto che della frequenza respiratoria.

Circa il 90% della risposta all'ipossiemia è imputabile ai glomi carotidei, mentre il rimanente 10% è da addebitare ai glomi aortici. I chemorecettori arteriosi periferici sono inoltre responsabili dal 20 al 50% della risposta all'ipercapnia e acidemia cui partecipano, per la rimanente quota, i chemorecettori centrali.

### **Chemorecettori centrali**

Localizzati verosimilmente a livello della superficie ventrale del bulbo, sono sensibili alle variazioni idrogenionica del liquido cerebrospinale, della  $\text{CO}_2$  e sono responsabili dell'incremento di frequenza del ritmo respiratorio.

Gli idrogenioni, entrano ed escono dal liquido cerebrospinale e dal fluido extracellulare in prossimità dei chemorecettori centrali quale risultato sia della dissociazione della  $\text{CO}_2$  sia della diffusione all'interno e all'esterno del circolo ematico.

Valori elevati di  $\text{CO}_2$  arteriosa sono in grado di attraversare rapidamente la barriera ematica encefalica dove la  $\text{CO}_2$  è convertita in acido carbonico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) che dissocia rapidamente in ioni idrogeno e  $\text{HCO}_3^-$ . Ciò provoca un incremento degli idrogenioni, in parallelo con la  $\text{PaCO}_2$ , sia nel liquido cerebrospinale sia nell'interstizio. L'incremento degli idrogenioni, a sua volta, stimola la respirazione tramite un'azione diretta sui chemorecettori centrali, mentre un decremento di idrogenioni o della  $\text{PaCO}_2$  inibisce la ventilazione.

La risposta ventilatoria all'incremento della  $\text{PaCO}_2$  è distinta in una "fase rapida", che dura alcuni secondi ed è imputabile alla relativamente rapida acidificazione del liquido cerebrospinale, ed una "fase lenta", che dura alcuni minuti ed è imputabile all'incremento degli idrogenioni nell'interstizio. Inoltre, all'opposto di quanto avviene con la  $\text{CO}_2$  che possiede un'elevata permeabilità di membrana, gli idrogenioni penetrano attraverso la membrana emato-encefalica in maniera relativamente lenta, nel giro di minuti od ore. In seguito a ciò le variazioni del pH conducono a piccole variazioni della ventilazione.

Le variazioni acute della  $\text{PaCO}_2$ , invece, sono in grado di esercitare un potente effetto sulla ventilazione rispetto alle variazioni a carattere cronico. Ciò si verifica in quanto l'incremento cronico della  $\text{PaCO}_2$  è associato al compenso renale con ritenzione di  $\text{HCO}_3^-$  che diffonde gradualmente attraverso la barriera emato-encefalica e nel liquido cerebrospinale, dove si lega all'eccesso di idrogenioni prodotti dall'elevata  $\text{PaCO}_2$  impedendogli di esplicare i loro effetti sul drive respiratorio.

## Recettori polmonari

I recettori polmonari sono localizzati nelle vie aeree e nel parenchima polmonare e sono tutti innervati dal nervo vago. I recettori delle vie aeree sono distinti in recettori a lento adattamento (RAL) e recettori irritativi a rapido adattamento (RAR). I RAL sono localizzati prevalentemente a livello della muscolatura liscia della trachea e dei grossi bronchi; sono stimolati dalla contrazione dei muscoli ove sono collocati e, attraverso fibre mieliniche, trasmettono impulsi ai centri vagali. Sono inoltre responsabili del riflesso di inflazione di Hering-Breuer che, ad alti volumi polmonari, inibisce l'attività inspiratoria.

In pratica, i recettori monitorano il grado della loro tensione: quando gli alveoli sono distesi nell'inspirazione viene inibito l'ulteriore aumento di volume (feedback negativo) e dal polmone partono impulsi nervosi che, tramite il vago, pervengono al cervello che, per via riflessa, dà il via all'espiazione. Il riflesso di inflazione di Hering-Breuer si manifesta quando il volume corrente è superiore a 3 litri svolgendo un ruolo protettivo nel prevenire l'eccessiva sovradistensione polmonare.

È inoltre verosimile che RAL partecipino al controllo ventilatorio prolungando l'inspirazione in tutte quelle condizioni che riducono il riempimento polmonare, quali l'ostruzione delle vie aeree o la riduzione della *compliance* toracica. All'opposto, nelle condizioni che prolungano l'espiazione, lo svuotamento polmonare è lento e l'incremento di attività dei recettori a lento adattamento aumenta la forza di contrazione dei muscoli espiratori e prolunga il tempo di espiazione, prevenendo l'incremento di volume alla fine dell'espiazione.

L'attivazione dei RAL provoca, inoltre, rilasciamento della muscolatura tracheo-bronchiale e, quindi, broncodilatazione. Essi sono infatti ritenuti in larga parte responsabili della broncodilatazione che si osserva dopo un'inspirazione profonda (fenomeno della *deep inspiration*). È importante osservare che tale broncodilatazione post-inspiratoria risulta ridotta o assente nell'asmatico non controllato, in quanto l'effetto dei RAL è pressoché totalmente neutralizzato da quello dei recettori irritativi a rapido adattamento; in questo caso si osserva una accentuazione dell'ostruzione anziché una broncodilatazione.

I recettori irritativi a rapido adattamento (RAR), localizzati prevalentemente a livello intraepiteliale e subepiteliale, sono i principali responsabili dell'attività broncostrittiva riflessa del vago. Concentrati a livello della carena e dei bronchi principali, sono anche definiti come "recettori della tosse" essendo molto simili ai recettori localizzati nella faringe, laringe, trachea, seni paranasali, membrana timpanica, stomaco, diaframma e pleura.

Oltre a provocare broncospasmo e tosse, la stimolazione dei RAR induce secrezione di muco, costrizione laringea in fase espiratoria, dilatazione faringea e aumento della frequenza respiratoria. I RAR rispondono sia in seguito a stimoli meccanici sia ad agenti irritanti quali la polvere, il fumo di sigaretta, gli inquinanti ambientali e l'istamina. Rivestono inoltre un ruolo importante nelle sensazioni di costrizione toracica, della broncostrizione, della dispnea e del respiro rapido e superficiale che si osserva nell'asma.

I recettori iuxtacapillari sono localizzati nella parete alveolare in prossimità dei capillari e, contrariamente ai RAL e RAR, sono innervati da fibre amieliniche definite come fibre C.

I recettori delle fibre C rispondono in gran parte in modo simile ai RAR. Sono infatti stimolati dal fumo di sigaretta, dall'inalazione di polveri e inquinanti irritanti e dall'istamina. La loro stimolazione si associa a dilatazione faringea, laringospasmo, respiro rapido e superficiale, ipersecrezione bronchiale e broncospasmo. Rispetto ai RAR, tuttavia, sono meno sensibili agli stimoli meccanici e possono contenere neuropeptidi quali la sostanza P, la neurochinina, il neuropeptide K e il peptide correlato al gene della calcitonina.

## **Meccanocettori muscolari e della parete toracica**

I meccanocettori sono sensori che rispondono alle variazioni di lunghezza, tensione e movimento.

Localizzati a livello del torace e dei muscoli respiratori sono responsabili del riflesso di contrazione che si osserva in seguito allo stiramento. Le informazioni afferenti provenienti da tali recettori terminano nei centri respiratori localizzati a livello del bulbo e sono coinvolte nel livello e nel ritmo dell'attività respiratoria. Ubicati prevalentemente a livello dei tendini muscolari, i meccanocettori sono in grado di avvertire le variazioni della forza di contrazione esercitata dai muscoli respiratori. Sono pertanto coinvolti nel monitoraggio della forza di contrazione muscolare e svolgono un effetto inibitorio sulla inspirazione. Avvertono inoltre l'intensità dei movimenti della parete toracica e possono influenzare il livello e il sincronismo dell'attività respiratoria. I meccanocettori svolgono un ruolo importante nella sensazione della dispnea che si avverte in occasione della fatica respiratoria e che si verifica in seguito ad inappropriati meccanismi di iperdistensione.

## **Centri respiratori**

I centri respiratori sono rappresentati dal centro pneumotassico, dal centro apneustico e dal centro midollare.

Il centro pneumotassico, localizzato nel ponte, svolge una importante azione nel regolare il tempo del *cut-off* inspiratorio e modula la risposta respiratoria a diversi stimoli, quali l'ipercapnia, l'ipossia, la sovradistensione polmonare e la durata della fase inspiratoria.

Il centro apneustico, localizzato nella porzione inferiore del ponte, controlla gli impulsi destinati ad interrompere l'inspirazione. La sua stimolazione è causa di apnea e rappresenta un'area dove le informazioni del *cut-off* inspiratorio provenienti dal centro pneumotassico e dal vago sono integrate prima di essere proiettate caudalmente al gruppo inspiratorio dorsale. Pazienti con sclerosi multipla e con coinvolgimento del midollo allungato, possono andare incontro al

**Tabella 1.** Il respiro nel paziente neurologico*Lesioni degli emisferi cerebrali*

Associate a un quadro di respiro periodico, definito respiro di Cheyne-Stokes, dove si succedono, con una certa regolarità, fasi di iperpnea e fasi di apnea.

*Lesioni pontine superiori*

Possono determinare un quadro definito di iperventilazione centrale neurogena, caratterizzato da una rapida successione di atti respiratori di discreta profondità.

*Lesioni dei segmenti del ponte cerebrale medio e caudale*

Danno luogo ad un respiro apneustico, caratterizzato da uno spasmo inspiratorio prolungato seguito bruscamente dalla fase espiratoria.

*Lesioni del bulbo (dove sono situati i centri respiratori)*

Determinano, di norma, un tipo di respirazione completamente irregolare per frequenza e profondità, detto respiro atassico.

cosiddetto “respiro apneustico”, caratterizzato da uno spasmo inspiratorio prolungato seguito bruscamente dalla fase espiratoria. Nella Tabella 1 sono riportati i diversi tipi di respiro nel paziente neurologico.

Il centro midollare è distinto in gruppo inspiratorio dorsale (GID) ed un gruppo espiratorio ventrale (GEV). Il GID rappresenta un centro deputato ai riflessi respiratori, è il centro di origine del ritmo respiratorio e dà luogo a ripetitivi potenziali d'azione inspiratori. Il GEV è invece costituito da neuroni inspiratori ed espiratori e innerva i muscoli respiratori attraverso i motoneuroni frenico, intercostale e addominale, incrementando l'output in tutte quelle occasioni dove si rende necessaria una vigorosa espirazione, quale si verifica nelle condizioni che tendono ad aumentare la resistenza delle vie aeree (ad esempio asma, BPCO).

## Generazione del ritmo respiratorio

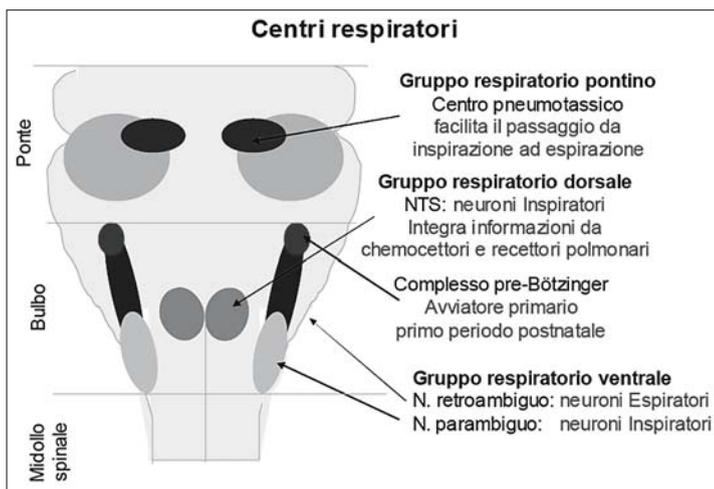
La respirazione può essere considerata come un complesso motore ritmico che agisce coinvolgendo decine di muscoli, fra i quali: il diaframma, gli intercostali interni ed esterni, gli scaleni, gli elevatori delle coste e i muscoli addominali.

Il diaframma funziona come una pompa che si muove su e giù all'interno della gabbia toracica mentre gli altri muscoli, benché definiti “accessori”, svolgono un ruolo molto importante nel rinforzare la gabbia toracica determinando così l'efficienza delle contrazioni diaframmatiche. Infine, i muscoli faringeo, laringeo e genioglossa controllano, come una valvola, la frequenza con la quale l'aria fluisce all'interno e al di fuori dei polmoni nonché la ritmica apertura e chiusura delle vie aeree superiori.

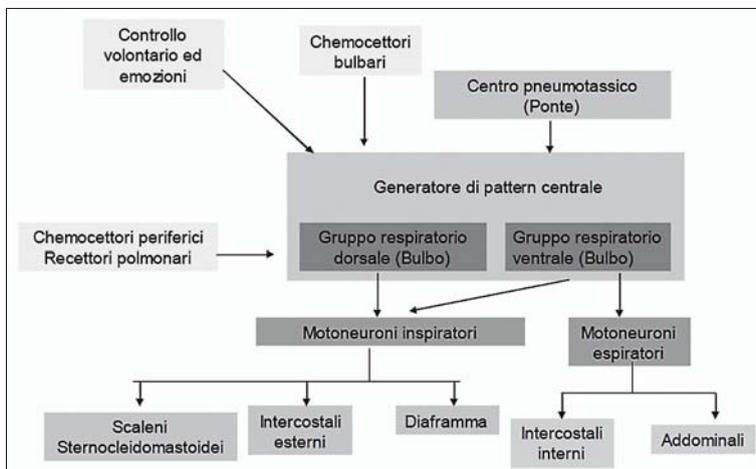
Un atto respiratorio efficiente non può essere realizzato senza la contrazione coordinata di tutti i muscoli respiratori e tale coordinazione si svolge sia a livello centrale sia periferico.

Innanzitutto il comando centrale inspiratorio attiva i motoneuroni respiratori in un ordine sequenziale predeterminato. Primi fra tutti sono reclutati i motoneu-

roni delle vie aeree superiori, seguiti da quelli diaframmatici e della gabbia toracica. Ciò facilita l'apertura della glottide prima che il decremento della pressione endotracheale dia luogo alla contrazione diaframmatica, prevenendo pertanto l'evenienza di un collasso delle vie aeree superiori, quale si verifica nelle apnee ostruttive. Inoltre, poiché il diaframma è inserito fra le coste inferiori, le sue contrazioni potrebbero trattenere queste ultime riducendo il diametro trasverso del torace durante l'inspirazione, rendendo scarsamente efficiente la contrazione diaframmatica, quale si osserva nei nati prematuri. La prevenzione di tale meccanismo è attuata dai muscoli accessori che trattengono le coste in posizione fissa (Figg. 3, 4).



**Fig. 3.** Sistema di coordinazione dei muscoli respiratori. La ritmicità del respiro (alternanza inspirazione/espirazione) è il risultato dell'attività di una rete neuronale costituita da gruppi di neuroni diversi, con attività ritmica, localizzati a livello bulbo-pontino\*



**Fig. 4.** Attività dei neuroni trasmettitori. L'attività ritmica dei neuroni respiratori è innescata dalla formazione reticolare (sistema reticolare attivatore) ed è correlata con una o l'altra fase del ciclo respiratorio, grazie a connessioni eccitatorie ed inibitorie esistenti tra gli elementi della rete\*

\* I neuroni inspiratori ed espiratori sono divisibili in: a) propriobulbari (interneuroni costituenti la rete neuronale); b) bulbo-spinali (neuroni che proiettano ai motoneuroni del midollo spinale) (Tabella 2, Figg. 5, 6). Durante l'inspirazione l'attività dei neuroni inspiratori aumenta costantemente (segnale a rampa) e poi cessa bruscamente per 3 sec, causando l'espirazione. La cessazione del segnale a rampa è operata da interneuroni interruttore. Il controllo del segnale a rampa avviene: attraverso la regolazione della velocità di salita della rampa (modalità di controllo della profondità del respiro); gli stimoli che aumentano la velocità della rampa innalzano la soglia dell'interruttore. Secondariamente mediante il controllo del punto limite in corrispondenza del quale il segnale a rampa cessa (modalità di controllo della frequenza respiratoria).

Il centro respiratorio pontino (centro pneumotassico) limita la durata dell'inspirazione regolando il punto di interruzione del segnale inspiratorio a rampa. Al meccanismo di interruzione dell'inspirazione partecipano afferenze vagali da recettori di stiramento polmonare.

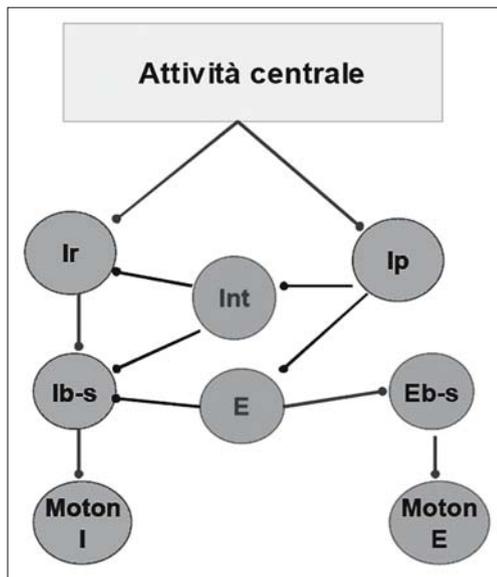
**Tabella 2.** Neuroni inspiratori ed espiratori\*

Neuroni propriobulbari (in base alla modificazione di frequenza di scarica durante il ciclo respiratorio):

- A scarica crescente (a rampa)
- A scarica decrescente
- A scarica costante

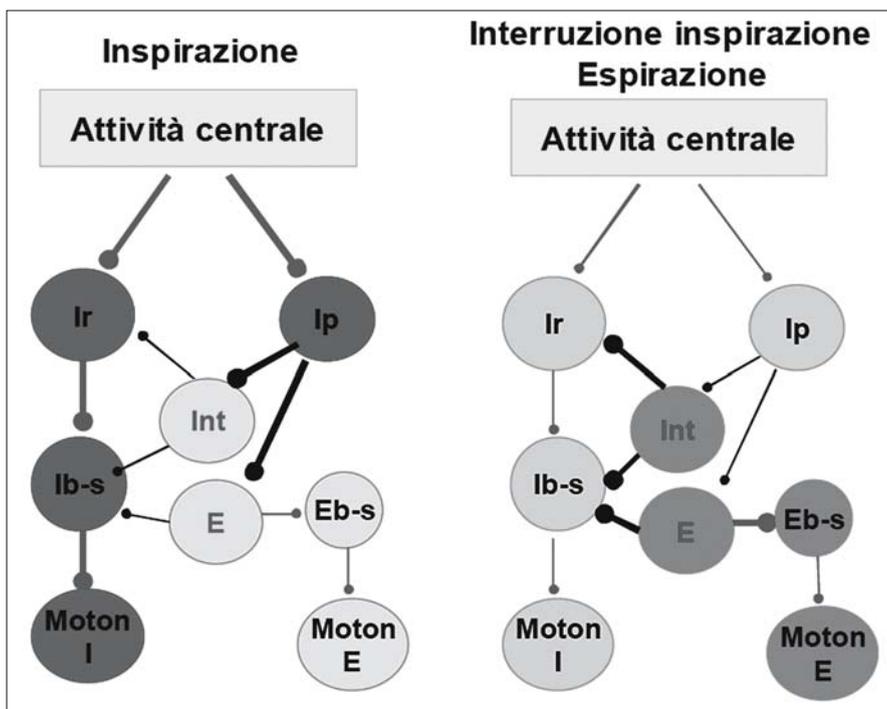
Neuroni bulbo-spinali

- A scarica crescente (a rampa)



**Fig. 5.** Organizzazione rete neuronale respiratoria. *Ir*, neuroni inspiratori a carica crescente (rampa); *I*, neuroni inspiratori precoci a carica decrescente; *Ib-s*, neuroni inspiratori bulbo-spinali; *Eb-s*, neuroni espiratori bulbo-spinali; *Int*, interruttore inspirazione; *E*, neuroni espiratori\*

\* Il testo in corsivo, le Figg. 3-6 e la Tab. 2 sono basati sulla pagina Internet riportata a pag. 49

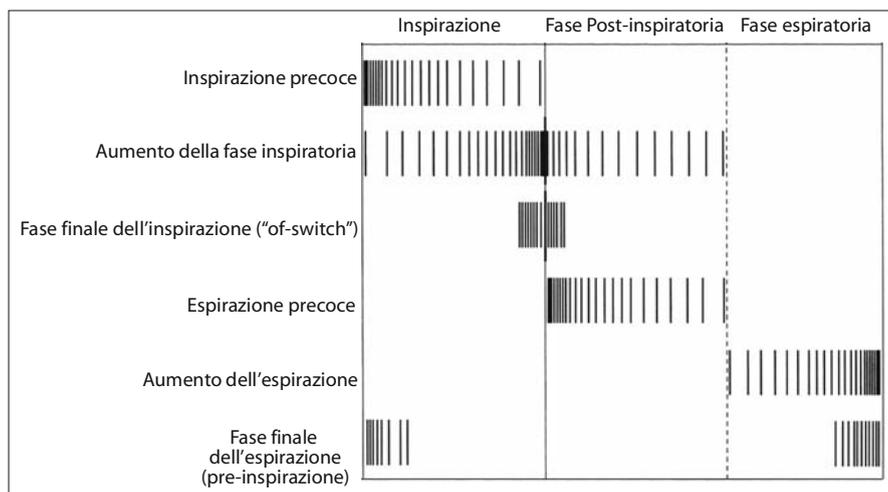


**Fig. 6.** Organizzazione rete neuronale respiratoria. *Ir*, neuroni inspiratori a carica crescente (rampa); *I*, neuroni inspiratori precoci a carica decrescente; *Ib-s*, neuroni inspiratori bulbo-spinali; *Eb-s*, neuroni espiratori bulbo-spinali; *Int*, interruttore inspirazione; *E*, neuroni espiratori\*

Il pattern respiratorio dipende da una complessa interazione di almeno sei gruppi di neuroni localizzati a livello del midollo allungato: 1) neuroni inspiratori precoci; 2) neuroni inspiratori di rampa, che aumentano la fase inspiratoria; 3) neuroni inspiratori tardivi o neuroni “*off-switch*”; 4) neuroni espiratori precoci; 5) neuroni espiratori di rampa, che aumentano la fase espiratoria; 6) neuroni espiratori tardivi o neuroni pre-inspiratori.

Il risultante ritmo respiratorio può essere suddiviso in tre fasi: a) fase inspiratoria; b) fase post-inspiratoria o I fase espiratoria; c) II fase espiratoria (Fig. 7).

La fase post-inspiratoria rappresenta la fase passiva dell’espiazione. L’ultima fase è rappresentata dall’espiazione. Nella fase inspiratoria si contraggono il diaframma e gli altri muscoli inspiratori; nella fase di transizione fra l’inspirazione e l’espiazione i muscoli inspiratori cessano progressivamente la contrazione mentre i muscoli laringei espiratori si contraggono per controllare il flusso di uscita dai polmoni. Infine, nella fase espiratoria si contraggono i muscoli espiratori intercostali e addominali.



**Fig. 7.** Modello di eccitazione dei neuroni respiratori implicati nella generazione del ritmo respiratorio

## Il sistema effettore, la risposta all'aumento di anidride carbonica, all'ipossiemia e al pH

Il sistema effettore è costituito da vie nervose e muscoli coinvolti nel controllo dell'inspirazione e dell'espirazione. Le vie nervose discendenti connettono il GID e il GEV con la corda spinale, i nervi frenici, e i muscoli intercostali e addominali della respirazione. Tali vie sono utilizzate per inibire i muscoli espiratori durante l'inspirazione e quelli inspiratori durante l'espirazione, al fine di prevenire la contrazione di muscoli opposti nello stesso tempo. Le vie nervose ascendenti connettono i muscoli respiratori con il midollo allungato. Una loro compromissione può dar luogo ad apnee durante il sonno, generalmente reversibili con il risveglio.

La  $\text{CO}_2$ , tranne piccole variazioni, è mantenuta costante grazie all'integrazione e al coordinamento dei centri respiratori. A sua volta la ventilazione incrementa proporzionalmente con l'aumento della  $\text{CO}_2$ , tuttavia sia la risposta ipercapnica che quella ipossiemica tendono a diminuire con l'avanzare degli anni.

Nel caso di lesioni a carico del sistema nervoso centrale possono verificarsi anomalie della risposta del sistema di controllo centrale. La patologia è definita come ipoventilazione alveolare primaria ed è associata ad acidosi respiratoria cronica, ipercapnia, ipoventilazione ed ipossiemia che si osservano in assenza di malattie neurologiche, debolezza dei muscoli respiratori e difetti nella ventilazione meccanica. Generalmente asintomatica, l'ipoventilazione alveolare primaria può associarsi a sintomi quali mal di testa, facile affaticabilità, sonnolenza, confusione e disturbi del sonno. In questi casi, se il paziente, durante l'iperventila-

zione volontaria, riesce ad abbassare i valori di  $\text{PaCO}_2$  è probabile che la causa dell'ipercapnia sia un meccanismo centrale deprimente la ventilazione. Se invece l'iperventilazione non riesce ad abbassare a valori normali la  $\text{PaCO}_2$ , bisogna considerare altre cause.

Per quanto riguarda l'ipossiemia, invece, la risposta ventilatoria varia con il livello di  $\text{CO}_2$  oltre che con l'età. Quando il paziente non è dispnoico, nonostante l'ipossiemia e l'ipercapnia, bisogna sospettare un basso *drive* respiratorio associato, ad esempio, all'ipotiroidismo o all'uso di farmaci in grado di deprimere la ventilazione, quali gli oppiacei e i sedativi.

La ventilazione inoltre è stimolata da un'acidosi/acidemia metabolica primaria e inibita da un'alcalosi/alcalemia, la cui risposta è mediata principalmente dai chemorecettori periferici. I glomi carotidi rispondono, a qualsiasi valore di  $\text{PaO}_2$ , all'aumento degli idrogenioni potenziando la risposta delle proprie cellule e viceversa. Nell'alcalosi metabolica, il compenso respiratorio all'incremento dei livelli sierici di  $\text{HCO}_3^-$  si realizza attraverso un incremento della ventilazione alveolare/minuto, tendendo a normalizzare il pH. Tale compensazione è infine limitata dai chemorecettori carotidi non appena la  $\text{PaO}_2$  inizia a diminuire.

Le malattie neuromuscolari sono spesso associate ad anomalie del controllo ventilatorio e ipoventilazione, in particolare durante il sonno, nonché ad una ridotta risposta ventilatoria all'ossigeno e all'anidride carbonica. Si tratta di pazienti che, in risposta all'ipercapnia e all'ipossiemia, tendono ad aumentare la frequenza respiratoria (tachipnea) piuttosto che il volume corrente. Tale risposta respiratoria rapida e superficiale rappresenta un tentativo di compensazione atto ad incrementare la ventilazione con minimo aumento del lavoro respiratorio, particolarmente importante nei pazienti con deformità toraciche nei quali la *compliance* toracica è ridotta. Si verifica quindi un lieve aumento della ventilazione alveolare totale quale conseguenza dell'incremento della ventilazione dello spazio morto, all'opposto della risposta normale all'ipercapnia e all'ipossiemia consistente in un aumento del volume corrente.

La tachipnea può peggiorare la fatica dei muscoli respiratori, inducendo un ulteriore riduzione del volume corrente. L'exitus dei pazienti con patologia neuromuscolare è causato, di solito, dalla progressiva insufficienza respiratoria e dalle sovrapposte infezioni conseguenti all'aspirazione nell'albero respiratorio di materiale alimentare quale risultato della disfunzione faringea. Al fine di prevenire la decompensazione della ventilazione alveolare durante il sonno si può ricorrere alla ventilazione bilevel nasale (BiPAP) oppure alla tracheostomia e ventilazione meccanica.

Tuttavia è possibile prevedere un'insufficienza respiratoria nei casi in cui la capacità vitale è ridotta oltre il 55% del teorico e la massima forza inspiratoria è ridotta oltre il 30% del teorico. In questi casi e nei soggetti con sintomi quali dispnea a riposo, cefalee, disturbi del sonno e sonnolenza diurna, risulta particolarmente utile il trattamento con BiPAP attraverso maschera nasale monitorato attraverso emogasanalisi o pulsossimetria notturna, che conduce generalmente ad una risoluzione della sintomatologia, ad un miglioramento della funzione respiratoria e delle

anormalità emogasanalitiche diurne. L'obiettivo terapeutico è pertanto quello di ridurre la fatica muscolare nelle ore notturne al fine di agevolare il riposo dei muscoli respiratori e, quindi, di prevenire e ritardare il più possibile la comparsa dell'insufficienza respiratoria cronica nei pazienti con patologia neuromuscolare.

Stimolanti respiratori, quali l'aminofillina e il doxapram (Tabelle 3, 4) aumentano la ventilazione/minuto e riducono l'ipercapnia. Gli effetti da overdose di tali farmaci (depressione della respirazione) possono essere contrastati attraverso l'utilizzazione di prodotti quali il naloxone e il flumazenil, particolarmente utili nel trattamento acuto.

**Tabella 3.** Doxapram

---

Doxapram

---

*Agente analettico, stimolante il sistema nervoso centrale, utilizzato quale stimolante respiratorio ma con un ruolo limitato nel trattamento dell'insufficienza respiratoria.*

*Farmacologia*

Somministrato per via endovenosa provoca aumento del volume corrente e della frequenza respiratoria, aumentando il volume minuto, la  $\text{PaO}_2$  e riducendo la  $\text{PaCO}_2$ . Agisce stimolando specificamente i chemorecettori periferici, in particolare i glomi carotidi. Effetti collaterali: aumento della gittata cardiaca e della pressione arteriosa. Ad alti dosaggi: stimolazione aspecifica del sistema nervoso centrale che può dar luogo a convulsioni.

*Farmacocinetica*

Emivita: 3 ore. Volume di distribuzione: 1,5 l/kg nell'adulto. Metabolizzato principalmente a livello epatico. Uno dei suoi principali metaboliti, il keto-doxapram, svolge una lieve attività farmacologica accumulandosi l'infusione e.v.

*Uso terapeutico*

L'uso del doxapram nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipercapnica è limitato a quei pazienti non adatti all'intubazione e alla ventilazione (ad esempio pazienti con insufficienza respiratoria cronica riacutizzata). Deve essere utilizzato in associazione con ossigenoterapia, broncodilatatori per via inalatoria, fisioterapia e ventilazione nasale. La sua breve emivita richiede una somministrazione per infusione endovenosa continua (1-4mg/min a seconda della risposta clinica e dei dati emogasanalitici) e sembra che il farmaco possa dar luogo a tachifillassi, il che richiede un aumento delle dosi da somministrare che potrebbero aggravare le condizioni cliniche del paziente. Il suo uso è assolutamente controindicato nel trattamento dell'insufficienza respiratoria conseguente a crisi asmatica, embolia polmonare, edema polmonare, pneumotorace ed altre cause di insufficienza respiratoria non ipercapnica. Doxapram è controindicato nei pazienti affetti da epilessia, ipertensione arteriosa, ipertiroidismo e patologia ischemica cardiaca e con depressione respiratoria conseguente a patologia intracranica.

*Effetti collaterali*

Stimolazione del sistema nervoso centrale (anche con dosaggi terapeutici), fascicolazione o spasmo muscolare, ipertensione arteriosa, aritmie, cefalea, agitazione, confusione, nausea, vomito e calore perineale. Tali effetti collaterali aumentano in seguito all'uso concomitante di teofillina. Esiste inoltre incompatibilità farmacologica fra il doxapram e la teofillina. I due farmaci pertanto non vanno mai miscelati e/o somministrati nella stessa linea di infusione. Altri effetti collaterali del doxapram includono broncospasmo e tosse.

---

**Tabella 4.** Teofillina

## Teofillina

*Insieme alla caffeina e alla teobromina è un alcaloide presente nei vegetali, rispettivamente coffeea arabica, theobroma cacao e thea sinensis. Migliora nel lungo termine la funzione respiratoria, la dispnea e la qualità della vita, probabilmente a causa dell'incremento delle performances dei muscoli respiratori. Ha un ristretto indice e sicurezza terapeutica, una lenta insorgenza d'azione ed è indicata nella terapia di mantenimento piuttosto che nella rapida risoluzione dei sintomi dei pazienti affetti da asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Stimola il SNC e può dar luogo ad emorragie gastrointestinali.*

**Sintomi di avvelenamento**

Irrequietezza, eccitazione alternata a sopore, ronzii auricolari, tachicardia, vomito, febbre, aumento della diuresi, disidratazione, sete, grave ipokaliemia, tremori, delirio, convulsioni tonico-cloniche, coma; morte per collasso cardiocircolatorio e respiratorio.

**Concentrazione plasmatica della teofillina**

50 µg/ml: lesioni cerebrali, epilessia, morte  
 40 µg/ml: aritmie, ipocaliemia, iperglicemia  
 30 µg/ml: cefalea, nausea, vomito, insonnia  
 5-15 µg/ml: effetti terapeutici  
 0-5 µg/ml: livelli inferiori al range terapeutico.

**Farmacologia**

Rilascia la muscolatura liscia bronchiale, stimola il SNC, stimola il miocardio e svolge attività diuretica. Induce inibizione della fosfodiesterasi e aumento dell'AMP ciclico intracellulare ed è un antagonista dell'adenosina. Aumenta la forza di contrazione del diaframma. riduce l'affaticamento muscolare e aumenta la ventilazione/minuto attraverso la stimolazione dei centri respiratori bulbari mediata dall'incremento del drive ventilatorio ipossico che giustifica la sua efficacia nel risurre gli episodi apneici nei nati prematuri e nel ridurre il respiro di Cheyne-Stokes. Possiede inoltre la capacità di indurre vasodilatazione periferica e coronarica mentre, nel SNC, provoca vasocostrizione associata a ridotto flusso ematico cerebrale. Stimola inoltre la secrezione di catecolamine dal surrene in grado di indurre tachicardia e ipertensione.

**Farmacocinetica**

La teofillina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale con una biodisponibilità del 90-100%. I livelli massimi sono raggiunti dopo 1-2 ore dall'ingestione del farmaco e sono rallentati dalla presenza di cibo. Si lega per circa il 60% alle proteine plasmatiche ed ha un volume di distribuzione di 0,5 l/kg con una emivita di circa 8 ore nell'adulto ma con grande variabilità intra e interindividuale: 30 ore nei neonati prematuri, 12 ore nei primi sei mesi di vita, 5 ore nel primo anno di vita, 3,5 ore all'età di 20 anni incrementando gradualmente in seguito. Sono tuttavia presenti in commercio anche preparazioni a lento rilascio che garantiscono livelli plasmatici per un periodo di circa 24 ore e sono pertanto associati ad una migliore *compliance* del paziente. La teofillina è metabolizzata principalmente a livello epatico attraverso il sistema del citocromo P<sub>450</sub>. Particolare cautela va pertanto prestata quando si utilizzano altri farmaci che ricorrono alla metabolizzazione attraverso il sistema del citocromo P<sub>450</sub>, in particolare quando si utilizzano antibiotici quali i macrolidi (ad es. eritromicina) e i chinolonici (ad es. ciprofloxacina). Altri farmaci che riducono la *clearance* della teofillina sono rappresentati dalla cimetidina, allopurinolo e propanololo. Farmaci che aumentano i livelli di teofillina includono la rifampicina, la fenitoina e la carbamazepina. Nei fumatori (tabacco, marijuana) oltre 10 sigarette/die l'emivita può essere ridotta alla metà. Poiché l'insufficienza epatica e cardiaca riducono l'eliminazione della teofillina, particolare attenzione va posta nel controllare i dosaggi somministrati. La misurazione dei livelli plasmatici di teofillina è comunque raccomandata al

*segue* →

*seguito* →

fine di assicurare ottimali concentrazioni terapeutiche ed evitare gli effetti collaterali. Nella crisi asmatica la somministrazione endovenosa di teofillina (sotto forma di aminofillina) deve essere eseguita solamente in quei pazienti che non rispondono a dosi ripetute ed elevate di beta2-agonisti e anticolinergici per via inalatoria + corticosteroidi per via sistemica. In tal caso l'aminofillina va somministrata per infusione ev (15-30 minuti) alla dose di 5-6 mg/kg, seguita da infusione continua di mantenimento nel quale calcolo bisogna prendere in considerazione l'età del paziente, le malattie concomitanti e l'eventuale uso di altri farmaci o tabagismo. In via generale, negli adulti non fumatori la dose da somministrare quale infusione di mantenimento è di 0,4-0,5 mg/kg/ora, negli adulti fumatori è di 0,6-0,7 mg/kg/ e nei pazienti con insufficienza epatica, insufficienza cardiaca e cuore polmonare di 0,2-0,3 mg/kg/ora. Bambini ed adolescenti possono richiedere dosaggi più elevati. I livelli plasmatici devono essere misurati entro 24 ore dall'inizio della terapia di mantenimento aggiungendo di conseguenza i livelli di infusione.

#### *Effetti collaterali*

Uno dei fattori che maggiormente limita l'utilità della teofillina è l'elevata incidenza di effetti collaterali all'interno del range terapeutico e il ristretto indice terapeutico. Non appena i livelli plasmatici superano i 15 mg/l (v.n. 10-20 mg/l) aumenta la frequenza degli effetti collaterali: tachicardia sinusale, nausea, tremori, dispepsia. La dispepsia è da imputare, probabilmente, all'aumento della secrezione gastrica e al rilascio dello sfintere gastroesofageo indotti dalla teofillina. Possono anche essere presenti sintomi da stimolazione del SNC: ansietà, nervosismo, insonnia. L'exitus associato alla tossicità della teofillina consegue alla tossicità cardiaca (disritmie), soprattutto quando il farmaco è utilizzato in associazione ad agenti anestetici e simpaticomimetici. Molte morti sono associate alla neurotossicità e sono precedute da convulsioni tonico-cloniche generalizzate e quadri di encefalopatia a loro volta potenziati dalla presenza di ipossia, ipercapnia e acidosi. Altri sintomi da sovradosaggio di teofillina includono: vomito, acidosi metabolica, ipokaliemia, emorragia gastrointestinale, rhabdmiolisi.

#### *Misure di emergenza*

Svuotamento gastrico; alte dosi di carbone attivato (2 g/kg in 24 ore) da somministrare ogni 2-3 ore; correzione dell'ipokaliemia, trattare le convulsioni con diazepam o fenobarbital.

#### *Trattamento di supporto e mantenimento*

Terapia sintomatica di rianimazione; mantenere il bilancio idroelettrolitico; può rendersi necessaria l'emoperfusione su colonna di carbone.

## **Ormoni e controllo del respiro**

La respirazione non è regolata da specifici ormoni, anche se questi svolgono un ruolo importante nella regolazione del respiro. Essi infatti possono stimolare il respiro a livello del sistema nervoso centrale e dei chemorecettori periferici, come il progesterone, oppure alterare lo stato metabolico interferendo indirettamente con il respiro, come nel caso degli ormoni tiroidei. Gli ormoni inoltre possono ridurre la collassabilità delle vie aeree superiori durante il sonno (progesterone) oppure indurre broncodilatazione (epinefrina) o broncostrizione (acetilcolina, istamina).

Numerosi altri ormoni sono implicati nel controllo del respiro: dopamina, serotonina e neuropeptide Y svolgono un effetto depressivo sul respiro, mentre la somatostatina riduce la risposta ventilatoria e può essere coinvolta nei processi fisiopatologici che conducono alla sindrome della morte improvvisa del neonato.

Relativamente agli effetti del progesterone è noto che durante il sonno, a causa dell'ipoventilazione, si osserva ipossiemia e ipercapnia provocate da una diminuita funzione dei muscoli intercostali e accessori durante la fase REM, cui si sovrappone una disfunzione diaframmatica. A loro volta l'ipossia e l'ipercapnia contribuiscono all'ipoventilazione notturna. Il progesterone (medrossiprogesterone acetato) incrementa la ventilazione attraverso recettori ipotalamici, svolgendo un effetto emogasanalitico positivo sui parametri emogasanalitici diurni e notturni.

## Muscoli respiratori

I muscoli respiratori sono rappresentati dal diaframma, responsabile di circa il 75% dei movimenti dell'aria durante il respiro tranquillo e dai muscoli della respirazione accessori, intercostali e addominali.

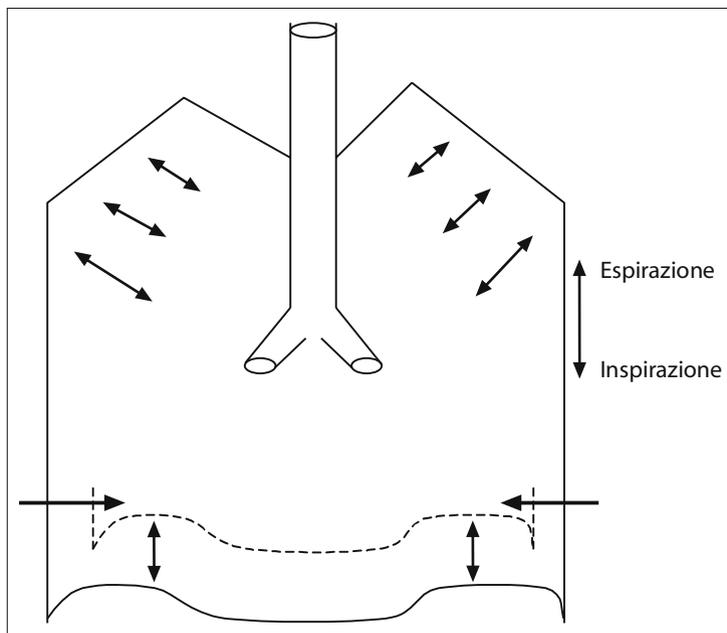
In condizioni di riposo, gli atti respiratori sono automatici e dovuti all'attività dei muscoli respiratori che ne possono modificare la frequenza, il flusso e il volume dell'aria in caso di necessità. Nei soggetti sani l'inspirazione, in condizioni di riposo, è un evento attivo mentre l'espirazione è un evento passivo. Nei pazienti con ostruzione delle vie aeree anche l'espirazione diventa un fenomeno attivo, reso possibile dalla contrazione dei muscoli addominali e di quelli intercostali.

L'attività dei muscoli respiratori modifica il volume della gabbia toracica, mentre l'espansione e la compressione dei polmoni sono atti passivi. Solo la fase inspiratoria, in condizioni normali, rappresenta il momento attivo della respirazione in quanto la fase espiratoria è determinata solo dall'elasticità della parete toracica e dei polmoni. I muscoli respiratori si possono pertanto dividere in inspiratori ed espiratori, cui si aggiungono altri, non propriamente respiratori, che favoriscono l'inspirazione o l'espiazione forzata.

Il principale muscolo inspiratorio è il diaframma. Quest'ultimo, contraendosi e appiattendosi, determina un allungamento della gabbia toracica e di conseguenza un suo aumento di volume mentre contemporaneamente, per la contrazione dei muscoli intercostali esterni e degli elevatori delle coste, si ha l'innalzamento di queste ultime e un ampliamento della gabbia toracica in senso sagittale e frontale. All'aumento di volume della gabbia toracica corrisponde l'espansione dei sacchi pleurici ed anche dei polmoni. Quest'ultima per la depressione di Donders: pressione negativa indispensabile per mantenere disteso il polmone all'interno del sacco pleurico e permetterne la modificazione di volume in corrispondenza della variazione di volume della gabbia toracica durante l'inspirazione e l'espiazione. Sono muscoli inspiratori anche gli intercostali esterni che sollevano le coste mentre sono espiratori gli intercostali interni che le abbassano.

Ugualmente inspiratori sono gli elevatori delle coste, tesi tra i processi trasversi delle vertebre toraciche e le coste sottostanti, mentre è espiratorio il trasverso del torace che dal processo ensiforme dello sterno si porta verso l'alto sulle coste abbassandole. Altri muscoli partecipano alla inspirazione, soprattutto nelle fasi forzate: il grande e il piccolo pettorale, il dentato anteriore e lo sternocleidomastoideo, il grande dorsale, gli spino-costali e i muscoli addominali.

Dal punto di vista meccanico la respirazione polmonare può essere paragonata al funzionamento di una pompa ad aria (Fig. 8). Inspirazione ed espirazione sono dovute a movimenti della gabbia toracica e del diaframma, mentre il punto di appoggio è rappresentato dalla colonna vertebrale, dotata di una relativa fissità. Un aumento di capacità della gabbia toracica porta come conseguenza immediata l'aumento di capacità del polmone, che segue passivamente i movimenti toracici. Ciò è quanto si verifica nell'inspirazione, mentre nell'espirazione si assiste al fenomeno opposto. Durante l'inspirazione si ha il sollevamento delle coste e una loro lieve rotazione verso l'esterno; si ha così un aumento del diametro antero-posteriore della gabbia toracica. I movimenti del diaframma si ripercuotono invece sull'asse longitudinale. L'inspirazione è un processo attivo, nel quale entrano in gioco, oltre al diaframma, i muscoli intercostali esterni e i sollevatori delle coste. Di norma l'espirazione è un processo passivo, mentre nell'espirazione forzata è necessario l'intervento dei muscoli.



**Fig. 8.** Sezione frontale del torace e movimenti della gabbia toracica e del diaframma durante l'inspirazione e l'espirazione

## Lecture consigliate

- Agostoni E, Rahn H (1960) Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J Appl Physiol* 15:1087-1092
- Agostoni E, Rognoni P, Torri G et al (1966) Forces deforming the rib cage. *Respir Physiol* 2:105-117
- Aliverti A, Cala SJ, Duranti R et al (1997) Human respiratory muscle actions and control during exercise. *J Appl Physiol* 83:1256-1269
- Banzett RB, Lansing RW, Evans KC et al (1996) Stimulus-response characteristics of CO<sub>2</sub>-induced air hunger in normal subjects. *Respir Physiol* 103:19-31
- Banzett RB (1996) Dynamic response characteristics of CO<sub>2</sub>-induced air hunger. *Respir Physiol* 105:47-55
- Beachey W (1999) Regulation of breathing. In: Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK (eds) *Egan's Fundamentals of Respiratory Care*, 7 ed, Mosby, St Louis
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW (1977) Regulation of respiration (first of three parts). *N Engl J Med* 297:92-97
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW (1977) Regulation of respiration (second of three parts). *N Engl J Med* 297:138-143
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW (1977) Regulation of respiration (third of three parts). *N Engl J Med* 297:194-201
- Bernard DG, Li A, Nattie EE (1996) Evidence for central chemoreception in the midline raphe. *J Appl Physiol* 80:108-115
- Bjurstrom RL, Schoene RB, Pierson DJ (1986) The control of ventilatory drives: physiology and clinical implications. *Respir Care* 31:1128-1143
- Boynton BR, Barnas GM, Dadmun JT et al (1991) Mechanical coupling of the rib cage, abdomen, and diaphragm through their area of apposition. *J Appl Physiol* 70:1235-1244
- Braman SS (1995) The regulation of normal lung function. *Allergy Proc* 16:223-226
- Bruce EN (1996) Accessing chemosensitivity and ventilatory stability from transient stimuli. *Sleep* 19:S157-159
- Bruce EN (1997) Chemoreflex and vagal afferent mechanisms enhance breath to breath variability of breathing. *Respir Physiol* 110:237-244
- Burki NK (1989) Measurements of ventilatory regulation. *Clin Chest Med* 10:215-226
- Cherniack NS, Edelman NH, Lahiri S (1970-1971) Hypoxia and hypercapnia as respiratory stimulants and depressants. *Respir Physiol* 11:113-126
- Cherniack NS (1976) The clinical assessment of the chemical regulation of ventilation. *Chest* 70:274-281
- Cherniack NS (1980) The control of breathing in COPD. *Chest* 77:291-293
- Chernick V, Warshaw JB, Kiley JP (1989) NHLBI workshop summary. Developmental neurobiology of respiratory control. *Am Rev Respir Dis* 139:1295-1301
- Chihara K, Kenyon CM, Macklem PT (1996) Human rib cage distortability. *J Appl Physiol* 81:437-447
- Crawford AB, Dodd D, Engel LA (1983) Changes in rib cage shape during quiet breathing, hyperventilation and single inspirations. *Respir Physiol* 54:197-209
- Cutz E, Ma TK, Perrin DG et al (1997) Peripheral chemoreceptors in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 155:358-363
- Dahan A, Ward D, Van den Elsen M et al (1996) Influence of reduced carotid body drive during sustained hypoxia on hypoxic depression of ventilation in humans. *J Appl Physiol* 81:565-572
- De Troyer A, Sampson M, Sigrist S et al (1981) The diaphragm: two muscles. *Science* 213:237-238
- Douglas NJ, White DP, Weil JV et al (1982) Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 126:758-762

- Douglas NJ (1985) Control of ventilation during sleep. *Clin Chest Med* 6:563-575
- Dreshaj IA, Haxhiu MA, Martin RJ (1998) Role of the medullary raphe nuclei in the respiratory response to CO<sub>2</sub>. *Respir Physiol* 111:15-23
- Dwinell MR, Janssen PL, Pizarro J et al (1997) Effects of carotid body hypocapnia during ventilatory acclimatization to hypoxia. *J Appl Physiol* 82:118-124
- Edelman NH, Epstein PE, Lahiri S et al (1973) Ventilatory responses to transient hypoxia and hypercapnia in man. *Respir Physiol* 17:302-314
- Eldridge FL (1978) Central nervous system and chemoreceptor factors in control of breathing. *Chest* 73:256-258
- Fairshter RD (1985) Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 58:1505-1510
- Gabel RA, Weiskopf RB (1975) Ventilatory interaction between hypoxia and [H<sup>+</sup>] at chemoreceptors of man. *J Appl Physiol* 39:292-296
- Gautier H (1980) Control of the pattern of breathing. *Clin Sci* 58:343-348
- Gautier H (1996) Interactions among metabolic rate, hypoxia, and control of breathing. *J Appl Physiol* 81:521-527
- Goldman MD, Grimby G, Mead J (1976) Mechanical work of breathing derived from rib cage and abdominal V-P partitioning. *J Appl Physiol* 41:752-763
- Guilleminault C (1978) State of the art. Sleep and control of breathing. *Chest* 73:293, 297-299
- Hirshman CA, McCullough RE, Weil JV (1975) Normal values for hypoxic and hypercapnic ventilatory drives in man. *J Appl Physiol* 38:1095-1098
- Horn EM, Waldrop TG (1997) Oxygen-sensing neurons in the caudal hypothalamus and their role in cardiorespiratory control. *Respir Physiol* 110:219-228
- Katz N, Zamel AS, Slutsky AS et al (1988) Relative hysteresis of the airways and lung parenchyma in normal subjects. *J Appl Physiol* 65:2390-2394
- Igarashi T, Nishimura M, Kobayashi S et al (1995) Dependency on the rate of change in PaO<sub>2</sub> of the ventilatory response to progressive hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1815-1820
- Iscoe S (1982) Pulmonary stretch receptor discharge patterns in eupnea, hypercapnia, and hypoxia. *J Appl Physiol* 53:346-354
- Jansen AH, Chernick V (1983) Development of respiratory control. *Physiol Rev* 63:437-483
- Johnson DC, Kazemi H (1994) Central control of ventilation in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 15:607-617
- Jubran A, Grant BJ, Tobin MJ (1997) Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1129-1139
- Kenyon CM, Cala SJ, Yan S et al (1997) Rib cage mechanics during quiet breathing and exercise in humans. *J Appl Physiol* 83:1242-1255
- Kepron W, Charniak RM (1973) The ventilatory response to hypercapnia and to hypoxemia in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 108:843-850
- Kobayashi S, Nishimura M, Yamamoto M et al (1996) Relationship between breathlessness and hypoxic and hypercapnic ventilatory response in patients with COPD. *Eur Respir J* 9:2340-2345
- Lahiri S (1994) Carotid body chemoreception: mechanisms and dynamic protection against apnea. *Biol Neonate* 65:134-139
- Lai J, Bruce EN (1997) Ventilatory stability to transient CO<sub>2</sub> disturbances in hyperoxia and normoxia in awake humans. *J Appl Physiol* 83:466-476
- Lourenco RV (1977) Assessment of respiratory control in humans. *Am Rev Respir Dis* 115:1-5
- Lugliani R, Whipp BJ, Seard C et al (1971) Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med* 285:1105-1111
- Macklem PT, Macklem DM, De Troyer A (1983) A model of inspiratory muscle mechanics. *J Appl Physiol* 55:547-557

- Macklem PT, Zocchi L, Agostoni E (1988) Pleural pressure between diaphragm and rib cage during inspiratory muscle activity. *J Appl Physiol* 65:1289-1295
- Marcus CL, Glomb WB, Basinski DJ et al (1994) Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood. *J Appl Physiol* 76:314-320
- Milic-Emili J, Aubier M (1980) Some recent advances in the study of the control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Anesth Analg* 59:865-873
- Miller WF (1954) A physiologic evaluation of the effects of diaphragmatic breathing training in patients with chronic pulmonary emphysema. *Amer J of Med* 17:471-477
- Miller WF (1958) Physical therapy measures in the treatment of chronic bronchopulmonary disorders: methods for breathing training. *Amer J of Med* 24:929-940
- Mohan R, Duffin J (1997) The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. *Respir Physiol* 108:101-115
- Mortola JP, Saetta M, Fox G et al (1985) Mechanical aspects of chest wall distortion. *J Appl Physiol* 59:295-304
- Murciano D, Ferretti A, Boczkowski J et al (2000) Flow limitation and dynamic hyperinflation during exercise in COPD patients after single lung transplantation. *Chest* 118:1248-1254
- Murciano D, Pichot MH, Boczkowski J et al (1997) Expiratory flow limitation in COPD patients after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1036-1041
- Olson LG, Saunders NA (1985) Structure and function of the carotid body. *Aust N Z J Med* 15:775-781
- Parot S, Miara B, Milic-Emili J et al (1982) Hypoxemia, hypercapnia, and breathing pattern in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 126:882-886
- Rahn H, Otis AB, Chadwick LE et al (1946) The pressure volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 146:161-178
- Remmers JE, Lahiri S (1998) Regulating the ventilatory pump: a splendid control system prone to fail during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 157:S95-S100
- Richter DW, Lalley PM, Pierrefiche O et al (1997) Intracellular signal pathways controlling respiratory neurons. *Respir Physiol* 110:113-123
- Ringel ER, Loring SH, Mead J et al (1985) Chest wall distortion during resistive inspiratory loading. *J Appl Physiol* 58:1646-1653
- Roberts CA, Corfield DR, Murphy K et al (1995) Modulation by "central" PCO<sub>2</sub> of the response to carotid body stimulation in man. *Respir Physiol* 102:149-161
- Sahn SA, Zwillich CW, Dick N et al (1977) Variability of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 43:1019-1025
- Saunders NA, Kreitzer SM, Ingram RH Jr (1979) Rib cage deformation during static inspiratory efforts. *J Appl Physiol* 46:1071-1075
- Schoene RB (1997) Control of breathing at high altitude. *Respiration* 64:407-415
- Schoene RB (1986) Influence of body size and gender on control of ventilation. *J Appl Physiol* 60:1894-1899
- Schoene RB (1989) The control of ventilation in clinical medicine: to breathe or not to breathe. *Respir Care* 34:500-509
- Schwartzstein RM, Simon PM, Weiss JW et al (1989) Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 139:1231-1237
- Somers VK, Mark AL, Zavala DC et al (1989) Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 67:2101-2106
- Sorli J, Grassino A, Lorange G et al (1978) Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clinical Science and Molecular Medicine* 54:295-304
- Stark AR (1991) Disorders of respiratory control. *Respir Care* 36:673-681
- Tallman RD Jr, Grodins FS (1982) Intrapulmonary CO<sub>2</sub> receptors and ventilatory response to lung CO<sub>2</sub> loading. *J Appl Physiol* 52:1272-1277

- Tardif C, Bonmarchand G, Gibon JF et al (1993) Respiratory response to CO<sub>2</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 6:619-624
- Trippenbach T, Milic-Emili J (1977) Vagal contribution to the inspiratory 'off-switch' mechanism. *Fed Proc* 36:2395-2399
- Turner DL, Bach KB, Martin PA et al (1997) Modulation of ventilatory control during exercise. *Respir Physiol* 110:277-285
- Wasserman K (1978) Breathing during exercise. *N Engl J Med* 298:780-785
- Wasserman K (1976) Testing regulation of ventilation with exercise. *Chest* 70:173-178
- Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE (1975) Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Engl J Med* 292:1103-1106

**Siti Internet**

<http://www.unipg.it/~isfisuma/images/Centri%20respiratori.pdf>

## Meccanica respiratoria

C. TERZANO, C. MOLLIKA

Durante la respirazione i muscoli inspiratori devono dar luogo ad una pressione sufficiente a sovrastare due forze: la frizione associata al flusso d'aria e l'incremento della pressione transpolmonare ( $P_{alv}-P_{pl}$ ).

Il polmone è una struttura distensibile che può rapidamente collassare se attraverso esso non vi sono differenze di pressione. Tuttavia il polmone si espande abbastanza rapidamente allorché la pressione esterna, detta pressione pleurica ( $P_{pl}$ ), è inferiore alla pressione interna o pressione alveolare ( $P_{alv}$ ).

La pressione pleurica è misurabile in maniera incruenta per mezzo di un palloncino di lattice posto in esofago e collegato con un trasduttore di pressione. In tal modo, i valori assoluti di pressione esofagea ottenuti sono simili a quelli pleurici, considerato che i valori di pressione esofagea si correlano linearmente con i valori di pressione pleurica. La  $P_{pl}$  non è uguale in tutto il cavo pleurico. È presente infatti un gradiente pressorio cranio-caudale che fa sì che gli alveoli collocati in alto siano più distesi di quelli delle regioni declivi. Tale gradiente pressorio, pari a circa 0,3 cmH<sub>2</sub>O per ogni centimetro di altezza del torace in posizione eretta, è attribuibile all'effetto del peso del tessuto polmonare ed i valori di  $P_{pl}$  rilevati dipendono pertanto dal livello cui viene posto il palloncino esofageo. Valori medi di  $P_{pl}$  sono ottenibili collocando il palloncino esofageo nel torace, a metà della sua altezza.

La pressione atmosferica è, mediamente, di 760 mmHg a livello del mare e tale valore rappresenta nei nostri calcoli il valore di riferimento, cioè 0 cmH<sub>2</sub>O. Pressioni più elevate rispetto a quella atmosferica sono quindi positive mentre quelle inferiori alla pressione atmosferica sono definite negative.

Pertanto, quando supera la pressione atmosferica, la pressione alveolare è considerata positiva. All'opposto, quando è inferiore a quella atmosferica, la pressione alveolare è considerata negativa. Ne consegue che la pressione alveolare condiziona il flusso d'aria polmonare. Quando, come nel caso dell'inspirazione, la pressione alveolare è negativa, il flusso aereo si dirige da zone ad elevata pressione (bocca) a quelle a bassa pressione (alveoli). Invece, quando la pressione alveolare è positiva, come avviene durante l'espiazione, il flusso si inverte e l'aria fuoriesce all'esterno. Alla fine dell'inspirazione o dell'espiazione, quando il flusso d'aria si ferma temporaneamente, la pressione alveolare è uguale a zero, cioè è uguale alla pressione atmosferica.

Esaminando le pressioni in rapporto al volume di riempimento polmonare possiamo osservare come la pressione toracica raggiunge il valore di riposo, con pressione uguale a zero, a livello del 70% della capacità vitale (CV). La pressione pol-

monare, invece, raggiunge il valore di riposo, con pressione uguale a zero, ad un volume di riempimento inferiore al volume residuo (VR). La pressione del sistema toraco-polmonare raggiunge il valore di riposo, con pressione uguale a zero, ad un volume polmonare uguale al volume della capacità funzionale residua (FRC).

Lo spostamento del sistema dal punto di equilibrio richiede l'applicazione di una forza muscolare variabile a seconda della fase inspiratoria ed espiratoria. Nella fase inspiratoria la forza muscolare deve superare la forza di retrazione elastica del polmone, opporsi alla resistenza offerta dell'elasticità parenchimale e, nella fase compresa fra il 70 ed il 100% della capacità vitale, al ritorno elastico della parete toracica. Nella fase espiratoria, cessata la forza muscolare, il sistema ritorna al punto di equilibrio iniziale, cioè a livello della capacità funzionale residua. Un'ulteriore riduzione del volume toraco-polmonare, richiede l'applicazione di una forza muscolare che consenta l'emissione di un volume d'aria corrispondente al volume di riserva espiratorio (VRE).

Per esigenze didattiche è possibile riassumere come segue: la gabbia toracica espleta una forza tendenzialmente distensiva (inspiratoria) sulle strutture parenchimali; in queste ultime, invece, grazie al ritorno elastico dei polmoni, prevale una forza deflattiva che tende cioè al collabimento del polmone.

L'insieme di queste forze si oppone in modo diverso sia alla distensione sia alla deflazione del polmone: ciò è causa della caratteristica forma ad S della curva della *compliance* come mostrato in Figura 13. Esiste però un punto corrispondente ad un certo volume polmonare, in cui tutte queste forze sono in equilibrio definito punto di "riposo respiratorio" (RR). Esso corrisponde alla pausa di fine espirazione in corso di respirazione tranquilla. Da un punto di vista volumetrico, RR corrisponde a poco più di 1/3 della CV (35% di CV); in condizioni fisiologiche RR coincide quindi con la FRC (VRE + VR).

## **Compliance toraco-polmonare**

La *compliance* indica la facilità con la quale un determinato materiale può essere stirato e/o deformato. L'elasticità, o distensibilità, del torace e del polmone viene definita come *compliance*, si esprime in litri o ml per centimetri di acqua (cmH<sub>2</sub>O) e definisce la variazione di volume del polmone, o del torace, per unità di variazione di pressione, indicando la pressione, o forza, necessaria per ottenere una variazione di volume.

La *compliance* è definita statica poiché le misure vengono effettuate quando il flusso aereo è uguale a zero. La *compliance* statica ( $C_{\text{stat}}$ ) è quindi il rapporto tra la variazione di volume di una struttura elastica e la variazione di pressione che la induce. La pressione rilevata a cavallo della parete è uguale alla differenza tra le pressioni vigenti all'interno e all'esterno della struttura stessa. Pertanto:

$$C_{\text{stat}} = \Delta V / \Delta (P_{\text{est}} - P_{\text{int}})$$

dove  $\Delta V$  è uguale alla variazione di volume e si misura in litri o millilitri;  $P_{\text{est}}$  è la pressione esterna e  $P_{\text{int}}$  la pressione interna ed entrambe si misurano in cmH<sub>2</sub>O.

Il valore inverso della *compliance* è definito come elastanza, o retrazione elastica, in rapporto alla tendenza di alcuni materiali ad opporsi allo stiramento o alla deformazione nonché alla loro capacità di ritornare alla forma iniziale dopo che le forze traenti sono state allontanate.

La *compliance* può essere valutata sia in condizioni statiche sia in condizioni dinamiche. Le misurazioni si eseguono nei momenti in cui il flusso tra l'interno e l'esterno della struttura è uguale a zero.

La *compliance* dinamica ( $C_{din}$ ) si ottiene misurando la variazione di volume e di pressione partendo dal livello di flusso uguale a zero.

Ciò premesso, la *compliance* polmonare ( $C_p$ ) sarà pertanto uguale a:

$$C_p = \Delta V / \Delta P \text{ (pleurica-alveolare)}$$

mentre la *compliance* del torace ( $C_t$ ) sarà uguale a:

$$C_t = \Delta V / \Delta P \text{ (pleurica-esterna)}$$

dove  $\Delta V$  e  $\Delta P$  rappresentano le variazioni di volume e di pressione delle strutture considerate.

Poiché il polmone e la parete toracica sono disposti in serie, le loro *compliance* si sommano:

$$1/\textit{compliance totale} = 1/\textit{compliance polmonare} + 1/\textit{compliance della parete toracica}$$

Pertanto i due polmoni insieme hanno una *compliance* superiore a quella di un solo polmone.

La *compliance* della parete toracica si può rilevare calcolando la *compliance* di tutto il sistema e la *compliance* dei soli polmoni secondo la precedente formula.

La misura della *compliance*, il cui valore diminuisce con l'avanzare degli anni, si effettua introducendo nell'esofago un catetere a palloncino contenente una piccola quantità di aria e collocato a metà altezza del torace. Il palloncino è connesso ad un trasduttore di pressione e, mentre riflette le variazioni della pressione intrapleurica, si usa uno pneumotacografo per misurare i volumi dei gas ispirati ed espirati. In realtà i valori di pressione esofagea ottenuti con questa metodica sono solo approssimativamente simili a quelli pleurici, tuttavia la differenza tra due valori di pressione esofagea è simile a quella tra i corrispondenti livelli di pressione pleurica.

La *compliance* del polmone umano è di circa 200 ml/cmH<sub>2</sub>O. La *compliance* polmonare risulta diminuita sia nelle malattie che compromettono il parenchima polmonare, come le fibrosi polmonari, l'asbestosi e la silicosi sia in quelle che causano congestione della vascolarizzazione polmonare o delle vie aeree come le polmoniti, il deficit di surfattante, l'edema e l'atelettasia.

A causa del ritorno elastico, la *compliance* che circonda il polmone è inferiore a quella atmosferica. Aumenti della *compliance* polmonare sono rilevabili nei pazienti con enfisema in seguito alla distruzione dei setti alveolari e della perdita del tessuto elastico.

A causa delle modificazioni del tessuto connettivo polmonare la *compliance* polmonare diminuisce con l'avanzare dell'età ed è generalmente associata ad una diminuzione della capacità vitale e ad un incremento della (FRC). Anche i rap-

porti FRC/VR e FRC/TLC tendono ad aumentare con l'avanzare degli anni. Secondo quanto osservato da J.M. Turner et al., la TLC rimane sostanzialmente invariata con l'età e, pertanto, l'aumento del rapporto FRC/TLC molto probabilmente rappresenta, nei soggetti normali, un incremento assoluto della FRC piuttosto che una diminuzione della TLC. Anche la pressione transpolmonare si riduce con l'età, in particolare ad elevati volumi polmonari e vi è un decremento dei coefficienti di correlazione età-elasticità ad elevati volumi polmonari.

Le cause della progressiva compromissione dell'elasticità polmonare con l'età sono ancora poco chiare. Per certo si sa che la quantità di collagene polmonare e di proteine fibrose non variano con l'avanzare dell'età. Quindi, se la massa del polmone non aumenta con l'età, ne consegue che il suo elevato volume ad una determinata pressione di distensione deve derivare esclusivamente dall'alterazione dell'elasticità delle sue strutture.

G. Hieronymi e R. Rossignol hanno evidenziato un progressivo incremento, con l'età, delle dimensioni alveolari. Pertanto, i larghi raggi di curvatura degli alveoli dei soggetti più anziani, implicano un contributo ridotto delle forze di superficie alla retrazione elastica. Ma l'alterazione dell'elasticità del polmone senile non risiede esclusivamente nell'alterazione degli alveoli. Come dimostrato da E.R. Weibel, infatti, i dotti alveolari aumentano sproporzionatamente con l'età, contenendo una frazione più elevata del volume totale polmonare rispetto ai dotti dei soggetti giovani.

Infine, le proprietà elastiche del polmone derivano probabilmente da due diverse componenti: il tessuto polmonare e le forze di superficie. Non vi è alcuna evidenza che la superficie polmonare si alteri con l'età. Molto probabilmente, considerate le modificazioni del tessuto connettivale del corpo umano legate all'avanzare degli anni, sono le componenti tessutali ad essere alterate e ogni riduzione della forza retrattile dalle forze di superficie è secondaria alle modificazioni tessutali che, a loro volta, influenzano le dimensioni alveolari.

Quella tessutale è una componente estremamente complessa, ma è presumibilmente costituita in gran parte da elementi fibrosi. Così come sottolineato da J. Mead, le fibre elastiche sono molto importanti al di sopra di bassi volumi polmonari. Le fibre collagene, invece, a causa della loro inestensibilità individuale bloccano, ad elevati volumi, l'ulteriore distensione. Nei suoi studi istologici, R.R. Wright ha potuto mettere in evidenza, particolarmente a livello degli alveoli e dei dotti alveolari una progressiva, generalizzata ed uniforme riduzione di numero e spessore delle fibre elastiche del polmone con l'età. Tale osservazione è risultata molto evidente nei soggetti con età superiore a 80 anni e, in maniera ridotta, già presente nei soggetti cinquantenni.

Significative riduzioni della *compliance* con l'età sono state evidenziate da C. Mittman et al., anche a livello della parete toracica e J. Turner et al., hanno potuto osservare come un soggetto di 60 anni impiega il 70% del lavoro elastico totale per la parete toracica, mentre un soggetto di 20 anni ne impiega solo il 40%. Tuttavia un soggetto di 60 anni dovrebbe impiegare il 20% in più del suo lavoro elastico rispetto ad un soggetto di 20 anni.

A bassi volumi la tendenza del torace a riespandersi aumenta con l'età mentre, ad alti volumi, tale tendenza tende a diminuire. È pertanto probabile che il volume di rilassamento della parete toracica tenda a decrescere con l'età. Le alterazioni a carico dei polmoni e della parete toracica conducono, a loro volta, ad un lieve incremento della FRC nei soggetti di 60 anni rispetto a quelli di 20 anni, quale risultato del lieve incremento del volume di rilassamento dell'apparato respiratorio.

Sembra quindi chiaro che i polmoni abbiano un recupero diminuito con l'età. Questa aumentata facilità di espansione è apparentemente bilanciata dalla limitazione della parete toracica, rendendo conto perciò della regolarità della TLC con l'età.

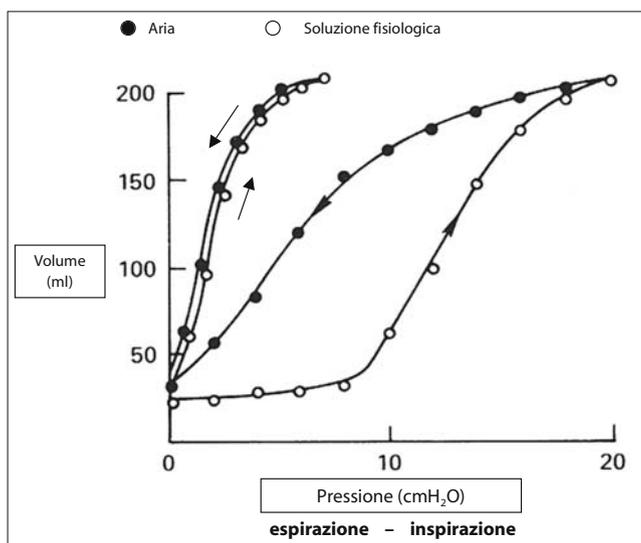
L'altro fattore che determina il ritorno elastico del polmone è la tensione superficiale della parete alveolare. L'unità di misura della tensione superficiale è dyn/cm.

La tensione superficiale è quindi la forza (in dine) che agisce attraverso una linea immaginaria di 1 cm in una superficie liquida. Essa si genera in quanto le forze fra le molecole del liquido sono più tenaci di quelle fra il liquido e il gas. Il risultato è che l'area della superficie liquida diviene la più piccola possibile. Se un polmone viene insufflato con aria si instaura una tensione superficiale all'interfaccia gas/liquido che contribuisce alla retrazione elastica del polmone.

Se invece l'aria viene rimossa del tutto e il polmone viene insufflato con soluzione fisiologica, le forze tensioattive non si sviluppano in quanto l'interfaccia gas/liquido è assente e la retrazione elastica è determinata esclusivamente dalle proprietà elastiche del polmone.

Il polmone riempito di soluzione fisiologica ha quindi una *compliance* più alta e un'isteresi di molto inferiore rispetto al polmone riempito di aria (Fig. 1).

Infatti quando il polmone è riempito di aria, ha una grande superficie interna esposta all'aria; quando invece il polmone viene riempito completamente di soluzione fisiologica, la superficie interna è molto ridotta. Il riempimento del polmone



**Fig. 1.** Il polmone riempito di aria ha una *compliance* più bassa ed una isteresi molto più elevata rispetto al polmone riempito di soluzione fisiologica. Riprodotto da: Levitzky MG (1993) Fisiologia polmonare. 3<sup>a</sup> edn, Mc Graw Hill

con il liquido agevola l'infrazione ed abolisce l'isteresi che si osserva nel polmone normale. È richiesta allora una pressione più grande, per raggiungere un determinato volume polmonare durante l'infrazione, rispetto alla pressione richiesta per trattenere il polmone a quel determinato volume nel corso della deflazione. Il polmone riempito d'aria non inizia a riempirsi fino ad una pressione critica di apertura di circa 8-9 cmH<sub>2</sub>O, pressione alla quale gli alveoli iniziano ad aprirsi.

Considerando l'alveolo come una sfera, la relazione tra pressione intra-alveolare e tensione parietale è definita dalla legge di Laplace:

$$P = (T \times 4) / r$$

dove P è la pressione (dyn/cm<sup>2</sup>); T è la tensione (dyn/cm) ed r il raggio (cm); pertanto:

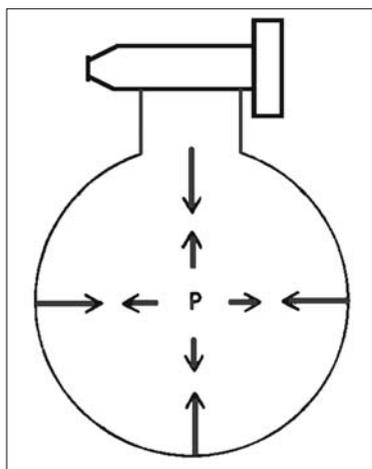
$$T = (P \times r) / 4$$

Quando è coinvolta solo una superficie, come l'alveolo sferico rivestito da liquido, il numeratore nella legge di Laplace ha il numero 2 invece che 4 ( $P = 2 \times T / r$ ).

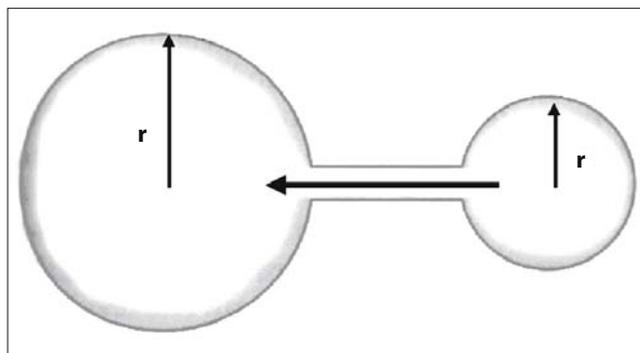
Le forze di superficie della sfera tendono a ridurre l'area della superficie e a generare una pressione dentro la sfera (Fig. 2).

Poiché il polmone è costituito da alveoli di dimensioni diverse collegati da vie aeree comunicanti, se due alveoli (sfere) sono in comunicazione tra loro tramite una via aerea comune e se la tensione superficiale è la stessa in entrambi gli alveoli, l'alveolo più piccolo sarà dotato di una pressione più elevata e si svuoterà in quello più grande (Fig. 3).

Se la tensione superficiale è costante allora gli alveoli più piccoli tendono a collassare in quelli più grandi. Fortunatamente questo, di norma, non si verifica in quanto un alveolo collassato avrebbe bisogno di una pressione molto elevata per potersi riaprire. I fattori che favoriscono la stabilità degli alveoli, nonostante la loro tendenza al collasso in caso di tensione superficiale costante, sono rappresentati dal surfattante e dall'interdipendenza strutturale degli alveoli.



**Fig. 2.** Forze che agiscono nell'alveolo



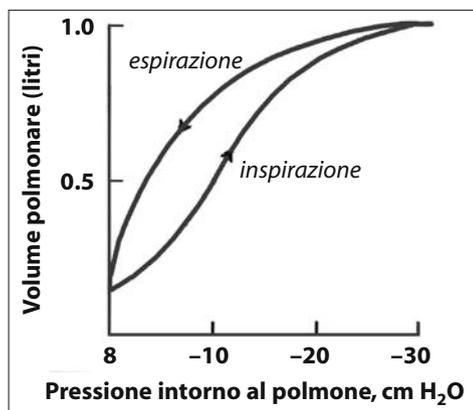
**Fig. 3.** Sistema di due alveoli di dimensioni diverse. Se due alveoli sono in comunicazione tra loro tramite una via aerea comune e se la tensione superficiale è la stessa in entrambi gli alveoli, l'alveolo più piccolo sarà dotato di una pressione più elevata e si svuoterà in quello più grande

## Isteresi e resistenza polmonare

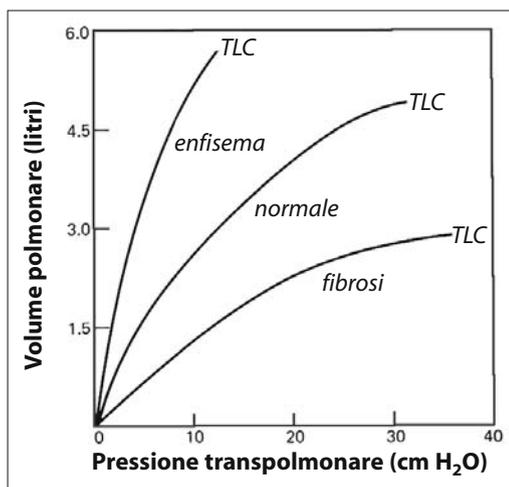
La parola isteresi deriva dal greco *hysteresis* che vuol dire “mancanza, privazione”, e definisce un fenomeno per cui il valore istantaneo di una grandezza dipendente da altre grandezze è determinato, oltre che dai valori istantanei di queste, dai valori che esse hanno assunto precedentemente (ad esempio isteresi elastica, magnetica, elettrica).

Nel caso del polmone è noto che la curva volume-pressione della fase inspiratoria non coincide con quella della fase espiratoria e che durante l'inspirazione la pressione transpolmonare necessaria per mantenere il polmone ad un certo volume è superiore rispetto alla fase espiratoria. La curva pressione-volume evidenzia come la curva inspiratoria sia diversa da quella espiratoria (Figg. 4, 5).

Tale fenomeno è noto come isteresi polmonare. Il polmone si comporta come un corpo pseudo-elastico considerato che, nella sua struttura istologica esso è fornito sia di fibre elastiche, sia di fibre collagene disposte a spirale che, aumentando la resistenza dell'organo alla trazione, possono andare incontro a modificazioni geometriche esclusivamente attraverso una deformazione della spirale stessa.



**Fig. 4.** Curva pressione-volume di un polmone isolato. La pressione nelle vie aeree e negli alveoli è uguale a quella della pressione atmosferica, cioè è uguale a zero sull'asse x. L'asse x misura anche la differenza della pressione fra l'interno e l'esterno del polmone (pressione transpolmonare). Riprodotto da: Levitzky MG (1993) Fisiologia polmonare. 3ª edn, Mc Graw Hill



**Fig. 5.** Curve di *compliance* polmonare statica nei polmoni normali, enfisematosi e fibrotici. Le curve corrispondono alla curva espiratoria della Figura 4. Poiché ad un aumento della pressione transpolmonare vi è un minor aumento del volume polmonare, si osserva uno spostamento della curva verso destra. Tale condizione è osservabile tipicamente nella fibrosi polmonare dove, in seguito alla proliferazione del tessuto connettivo polmonare i polmoni, resi meno distensibili, aumentano la retrazione elastica alveolare. Lo spostamento della curva verso sinistra si osserva tipicamente nell'enfisema, quando la *compliance* polmonare aumenta in seguito alla distruzione dei setti

alveolari che, nel soggetto normale, si oppongono alla distensione polmonare. *TLC*, capacità polmonare totale; *VR*, volume residuo. Riprodotto da: Levitzky MG (1993) Fisiologia polmonare. 3ª edn, Mc Graw Hill

Il polmone, anche in assenza di una pressione di espansione, contiene dell'aria nel suo interno e, qualora la pressione intorno al polmone venisse aumentata al di sopra di quella atmosferica, pochissima aria potrebbe fuoriuscire in quanto le piccole vie aeree si chiudono intrappolando l'aria a livello alveolare. Inoltre la superficie alveolare è dotata di una superficie fluida che, anche a grandi volumi, riduce la retrazione elastica dovuta alla tensione superficiale e l'isteresi sembra essere una caratteristica del liquido (surfattante alveolare) che riveste gli alveoli.

Nel 1958 H.B. Martin e D.F. Proctor hanno per primi dimostrato che vi è un'isteresi pressione-volume delle vie aeree. H.F. Froeb e J. Mead, dieci anni dopo, hanno dimostrato che l'isteresi dello spazio morto è lievemente più alta dell'isteresi polmonare, in considerazione del fatto che le vie aeree partecipano all'espansione polmonare ed esibiscono isteresi. In pratica, ad un determinato volume polmonare, lo spazio morto è risultato essere più piccolo quando quel volume è stato raggiunto partendo dal volume residuo rispetto a quando è stato raggiunto partendo dalla capacità polmonare totale.

Sembra inoltre che l'isteresi delle vie aeree possa essere più elevata, uguale o inferiore a quella degli spazi aerei e che ciò dipenda dallo stato del muscolo liscio bronchiale (contrazione o rilassamento) e dai volumi polmonari.

La resistenza del tessuto polmonare ( $R_{lt}$ ), misurata in  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{litri per secondo}$ , è più elevata nei soggetti con piccoli volumi polmonari e bassa *compliance* rispetto a quelli con alti volumi e alta *compliance* polmonare. La relazione fra *compliance* e  $R_{lt}$  è enfatizzata dall'osservazione che  $R_{lt}$  risulta notevolmente aumentata vicino al livello di inspirazione totale, cioè a livello di volumi polmo-

nari dove la *compliance* diventa considerabilmente bassa in seguito al rapporto non lineare tra il volume polmonare e la pressione transpolmonare. Vi è una stretta interrelazione fra la resistenza del tessuto polmonare,  $R_{lt}$ , e la grandezza del volume corrente da una parte e la *compliance* polmonare dall'altra. La  $R_{lt}$ , così come determinata pletismograficamente, non può quindi essere considerata come una semplice resistenza ohmica, cioè le proprietà viscoso del tessuto polmonare non sono fisicamente identiche con quelle di un liquido newtoniano.

Molto probabilmente, la gran parte della  $R_{lt}$ , va attribuita ad una ritardata risposta elastica del tessuto polmonare. Alcuni autori hanno evidenziato una apprezzabile isteresi pressione-volume statica, dipendente dalle escursioni volumetriche del polmone. L'area dell'anello di isteresi sembra inoltre che sia una funzione del periodo di inspirazione-espirazione così come segnalato da G. Cavagna et al.

P.T. Macklem, J. Mead e H. Bachofen hanno inoltre osservato come, gli elevati valori di  $R_{lt}$  riscontrati con il metodo pletismografico devono essere spiegati come isteresi polmonare non dipendente dalla resistenza offerta dal flusso e che la resistenza del tessuto polmonare non è una resistenza ohmica, potendo essere espressa più come unità di lavoro per respiro che come pressione per unità di flusso, rappresentando il livello della ritardata risposta elastica del polmone.

## Pressione transpolmonare e curva pressione-volume polmonare

La differenza di pressione tra gli alveoli e la pleura prende il nome di pressione transpolmonare o di distensibilità polmonare ed è sempre pari alla pressione interna (alveolare) meno la pressione esterna (pleurica).

Poiché la  $P_{alv}$  e la  $P_{pl}$  può essere positiva o negativa, la pressione transpolmonare deve essere sempre positiva, cioè la pressione alveolare deve essere sempre più elevata rispetto alla pressione pleurica. Più elevata sarà tale differenza di pressione maggiore sarà la pressione transpolmonare e, pertanto, più espanso sarà il polmone.

Un aspetto molto importante da sottolineare è che la pressione transpolmonare rappresenta la differenza fra due strutture polmonari, piuttosto che dei loro valori assoluti, che determinano l'ampiezza dei polmoni.

In un soggetto che espira fino a volume residuo e trattiene il respiro a glottide aperta la pressione alveolare ( $P_{alv}$ ) è di zero  $\text{cmH}_2\text{O}$ . La pressione pleurica,  $P_{pl}$ , (misurabile con un palloncino transesofageo) sarà, nelle stesse condizioni, pari a  $-3 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Pertanto la pressione transpolmonare, o *recoil pressure*,  $P_{alv}-P_{pl}$ , sarà uguale a:  $0 - (-3) = +3 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Ciò significa che a volume residuo (circa il 20% della capacità polmonare totale), il polmone del soggetto esercita una pressione di  $3 \text{ cmH}_2\text{O}$  che deve essere bilanciata da una pressione pleurica distensiva più bassa di  $3 \text{ cmH}_2\text{O}$  rispetto alla pressione alveolare al fine di mantenere aperti i polmoni.

In pratica la pressione transpolmonare, cioè la differenza di pressione fra la parte interna e quella esterna del polmone rimarrà la stessa, ad un determinato volume, nonostante muti la pressione alveolare o quella pleurica.

Ad esempio, se alla trachea è stata applicata una pressione negativa per raggiungere il volume residuo, la pressione alveolare ( $P_{alv}$ ) potrebbe essere stata di  $-4$  cmH<sub>2</sub>O piuttosto che di  $0$  cmH<sub>2</sub>O, ma la pressione pleurica ( $P_{pl}$ ) avrebbe dovuto essere  $3$  in meno ancora rispetto a  $-4$ , cioè  $-7$ : ( $-4 - 7 = +3$ ).

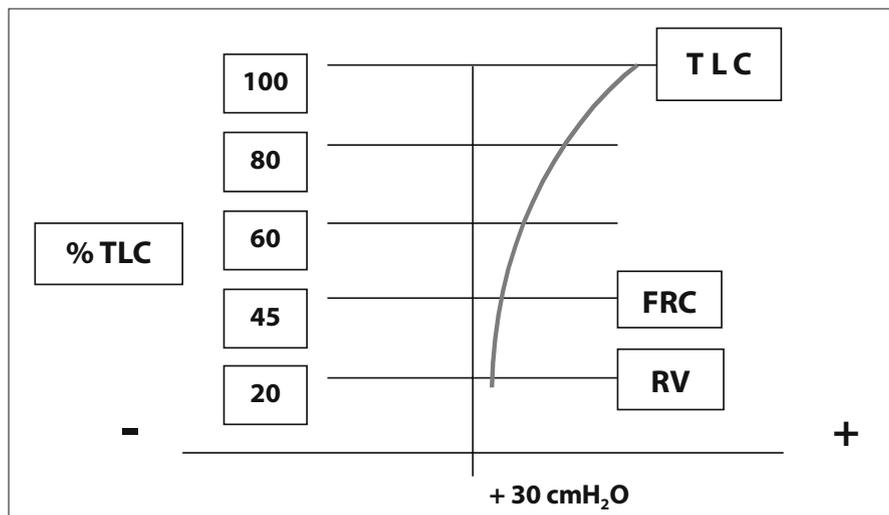
Se poi un soggetto porta il suo volume polmonare fino a capacità funzionale residua (FRC), ovvero circa il 45% della capacità polmonare totale (TLC), e consente che la pressione alveolare e quella atmosferica siano in equilibrio a glottide aperta, può essere misurata la pressione transpolmonare, cioè la differenza fra  $P_{alv}$  e  $P_{pl}$ :  $P_{alv} = 0$ ;  $P_{pl} = 5$ .

La pressione transpolmonare sarà uguale a  $P_{alv} - P_{pl} = 0 - (-5) = +5$  cmH<sub>2</sub>O.

Infine se un soggetto inspira fino a capacità polmonare totale (TLC) e trattiene il respiro a glottide aperta, consentendo così alla pressione alveolare e a quella atmosferica di portarsi in equilibrio, la sua pressione pleurica si porterà a  $-30$  cmH<sub>2</sub>O. Pertanto la sua pressione transpolmonare ( $P_{alv} - P_{pl}$ ) sarà di  $+30$  cmH<sub>2</sub>O.

Ciò significa che, a TLC, il polmone deve esercitare una pressione di  $30$  cmH<sub>2</sub>O verso l'interno per consentire che il polmone rimanga aperto a tale volume. Pertanto la sua pressione pleurica deve essere inferiore di  $30$  cmH<sub>2</sub>O rispetto a quella alveolare.

Tale mappa del volume *versus* la pressione transpolmonare può essere fatta per tutti i volumi polmonari, da VR a TLC, generando la curva evidenziata nella Figura 15, nota come curva pressione-volume del polmone (Fig. 6).



**Fig. 6.** Pressione transpolmonare (cmH<sub>2</sub>O)

## Pressione pleurica, volume polmonare e pressione interstiziale

La pressione pleurica, cioè la forza che consente l'infrazione dei polmoni all'interno del torace, è generata dagli opposti ritorni elastici del polmone e della parete toracica e dalle forze generate dai muscoli respiratori.

La variazione spaziale della pressione pleurica rappresenta il risultato di complesse interazioni di forze lungo il polmone e altre strutture che configurano il torace. La gravità rappresenta una di tali forze. Infatti, le espansioni regionali del polmone e la distribuzione della pressione pleurica variano al mutare delle posizioni del corpo.

Le forze sono trasmesse direttamente fra la parete toracica e il polmone attraverso il sottilissimo strato di liquido pleurico. Il liquido pleurico, a sua volta, non si trova in equilibrio idrostatico e il suo flusso è governato dall'effetto combinato della forza gravitazionale che agisce sul liquido e la distribuzione della pressione imposta dalle strutture circostanti.

La pressione pleurica e le sue misurazioni sono state oggetto di numerose controversie. Per lungo tempo è stato ammesso che una distribuzione non uniforme della pressione pleurica superficiale fosse correlata ad una non uniforme espansione polmonare e ventilazione regionale.

## Variazioni dei volumi e della ventilazione in rapporto alla posizione del corpo

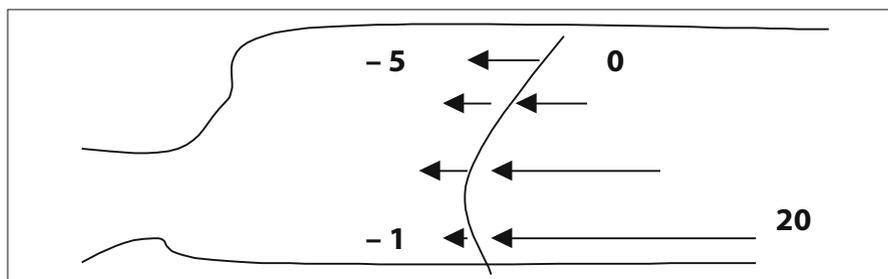
Le variazioni dei volumi polmonari e della ventilazione che si osservano al variare della posizione corporea sono note già da molti anni.

La capacità funzionale residua (FRC) è il volume polmonare alla fine di una normale espirazione, quando i muscoli respiratori sono completamente rilassati. A FRC e solo a FRC, la tendenza dei polmoni a collapsare è esattamente bilanciata dalla tendenza della parete toracica ad espandersi. La FRC è massima in posizione eretta e decresce passando dalla posizione eretta (o seduta) a quella supina. Il decremento della FRC che si verifica quando un soggetto passa dalla posizione eretta a quella supina è di circa 800 ml ed è dovuto alla spinta del contenuto addominale sul diaframma.

Poiché il contenuto addominale si comporta come una colonna idrostatica, la pressione applicata alla porzione inferiore del diaframma è maggiore di quella applicata sulla sua porzione superiore.

In pratica, in posizione supina, il contenuto addominale produce una colonna idrostatica che esercita una pressione di 20 cmH<sub>2</sub>O nel punto più basso. Le conseguenze meccaniche di ciò sono la presenza di un basso gradiente di pressione nelle porzioni declivi, il che comporta una ridotta insufflazione durante l'inspirazione (Fig. 7).

Nei soggetti con funzione polmonare normale posti in decubito laterale, la FRC è maggiore nel polmone non decombente mentre, nel passaggio dalla posi-

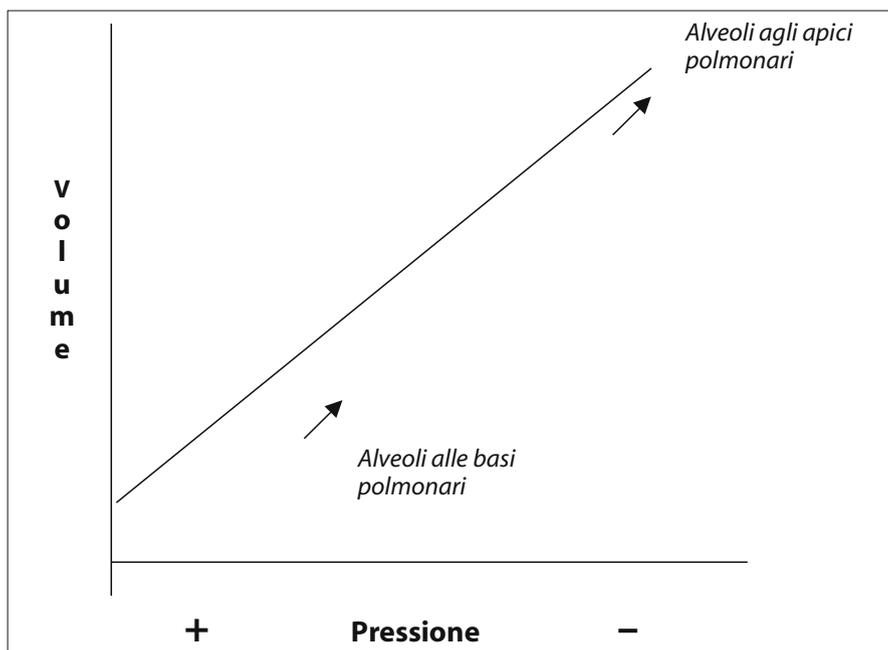


**Fig. 7.** Rappresentazione della pressione esercitata dal contenuto addominale

zione eretta a quella prona, la caduta della FRC è minore rispetto a quella che si verifica al passaggio in posizione supina.

Inoltre, nel caso di funzione polmonare nella norma, la ventilazione è maggiore nelle regioni declivi del polmone. Ciò è dovuto al gradiente di pressione pleurica. Infatti la pressione pleurica è maggiormente negativa agli apici polmonari rispetto alle basi, il che pone gli alveoli vicini alle basi in una porzione ad alta *compliance* della curva pressione/volume (Fig. 8).

Anche il flusso ematico è più elevato, per effetto della gravità, a livello delle basi polmonari ed è maggiore rispetto all'aumento della ventilazione. Pertanto il



**Fig. 8.** Curva pressione-volume polmonare

rapporto ventilazione/perfusione ( $V/Q$ ) è maggiore agli apici, rispetto alle basi polmonari. In altri termini, il  $V/Q$  diminuisce dall'apice alla base del polmone.

Da quanto detto si può desumere che i gas inspirati non si distribuiscono in maniera omogenea in tutti gli alveoli, sia perché il peso del tessuto polmonare causa una differenza della distensibilità alveolare e del calibro delle vie aeree in rapporto alla posizione dell'apparato respiratorio, sia perché la struttura del polmone non è identica, riguardo alle proprietà meccaniche, in tutti i tratti del parenchima.

Durante il respiro tranquillo, le basi polmonari sono più ventilate, probabilmente in rapporto alla maggior espansibilità toracica a tale livello, da imputare alla mobilità diaframmatica.

Inoltre, in posizione supina, le porzioni dorsali dei polmoni sono più ventilate così come lo è, in decubito laterale, il polmone corrispondente al lato di appoggio; il che è da ricollegare, probabilmente, alla maggior curvatura e, pertanto, maggior efficacia della contrazione dell'emidiaframma collocato in posizione declive.

## Il lavoro della respirazione (*work of breathing*): generalità

Il principio fisico su cui si basa la meccanica della respirazione (e così pure la ventilazione artificiale) è che una struttura elastica, sottoposta ad un carico (pressione), tende a ritornare al punto di partenza dopo essere stata distesa. Nel distendersi, e successivamente nel tornare alla posizione di partenza, viene espletato un lavoro.

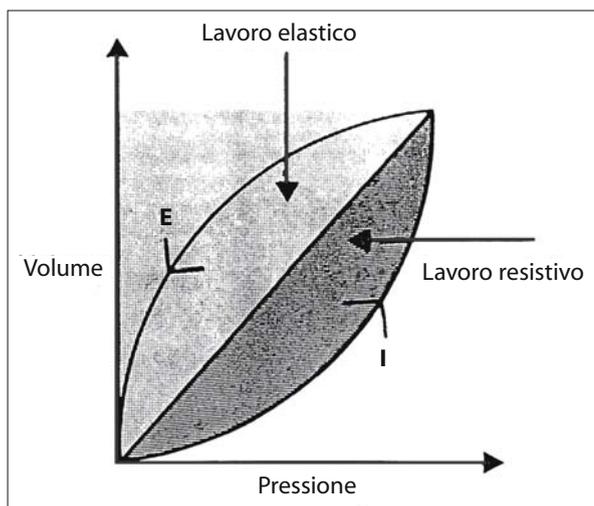
Il lavoro meccanico speso per espandere una struttura inerte con una sola insufflazione è definito dall'integrale del prodotto della pressione di distensione attraverso la struttura ( $\Delta P$ ) per l'entità della variazione di volume ( $\Delta V$ ) che ne deriva:

$$W = \int \Delta P \times \Delta V$$

dove  $W$  è uguale al lavoro che, se espresso per litri di ventilazione, si misura in Joule/litro (Joule: 1l/10 cmH<sub>2</sub>O);  $\Delta P$  è uguale alla variazione di pressione e si misura in cmH<sub>2</sub>O;  $\Delta V$  è uguale alla variazione di volume e si misura in litri o millilitri.

Il principio sopraesposto è vero per un sistema elastico ideale, privo cioè di resistenze non elastiche e di resistenze viscosse; nella realtà il lavoro necessario a distendere un sistema non elastico - dotato cioè di resistenze interne che si oppongono alla distensione ed al successivo ritorno alla posizione di partenza - sarà maggiore di quello espletato per distendere una struttura ideale dotata di sole resistenze elastiche. Possiamo pertanto suddividere il lavoro meccanico in due componenti: elastica, rappresentata nella Figura 9 dall'area ombreggiata chiara ed una componente viscosa (o anelastica), rappresentata dall'area più scura.

Ciò vale anche per il polmone. Quest'organo, sottoposto ad una pressione ( $P$  transpolmonare) che ne determini la distensione, cioè l'incremento di volume, tornerà, dopo la desufflazione, al volume di partenza. Abbiamo già visto che la relazione esistente tra pressione di insufflazione e volume polmonare è rappre-

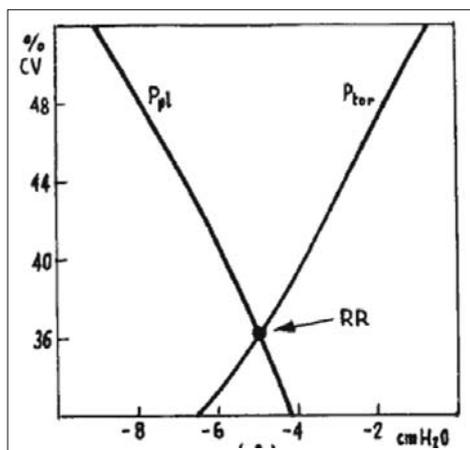


**Fig. 9.** Rappresentazione schematica del lavoro elastico e resistivo in inspirazione (I) ed in espirazione (E)

sentata dalla curva pressione/volume (o curva della *compliance*). Questa curva ci dice quale pressione è necessaria ad ottenere un dato volume polmonare, ed è misura del lavoro della respirazione: *work of breathing* (WOB).

Il complesso toraco-polmonare (guidato nell'inspirazione dalla negatività pleurica) è un sistema unico costituito da due strutture: gabbia toracica e polmoni, collegate tra loro in serie. Le proprietà meccaniche del complesso toraco-polmonare vanno pertanto studiate distinguendo quelle della gabbia toracica (coste, muscolo diaframma, muscoli intercostali, strutture scheletriche), da quelle del parenchima polmonare (fibre elastiche agenti in senso deflattivo e fibre collagene che si oppongono alla sovradistensione).

Ne consegue che il diagramma P/V del sistema toraco-polmonare è la somma algebrica di due curve P/V: dei polmoni ( $P_{pl}$ ) e della gabbia toracica ( $P_{tor}$ ) (Fig. 10).



**Fig. 10.** Curve P/V del polmone e della parete toracica in condizioni statiche. Con permesso da: Tiengo M (1977) Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione. Edizioni Libreria Cortina, Milano

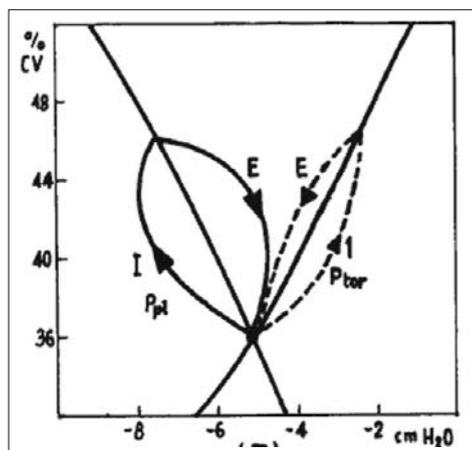
La curva P/V del polmone può essere misurata in un polmone isolato attorno al quale viga una pressione negativa di  $-40 \text{ cm H}_2\text{O}$  e connesso ad uno spirometro che misuri le variazioni di volume in/espilatorio; ovvero può essere misurata sotto forma di variazioni di  $P_{es}$ , a mezzo di palloncino esofageo posto al terzo inferiore dell'esofago (misura indiretta della  $P_{pl}$ ), in un soggetto connesso ad uno spirometro mentre effettua un'inspirazione profonda (Milic Emili J, 1964). In tal caso la  $P_{pl}$  è misura indiretta della pressione polmonare. Nella Figura 10 sono rappresentate le curve pressione/volume del polmone e della gabbia toracica in condizioni statiche (in assenza di flusso).

Nella curva statica della *compliance*, la pressione che si misura a livello delle vie aeree superiori corrisponde alla pressione alveolare. In tali condizioni, al punto di riposo respiratorio (RR), la pressione intrapolmonare è pari a 0. Insufflando un certo volume d'aria (ad es. 500 ml), arrivando così al 55% della capacità vitale (CV), ad un volume pari a quello di una normale inspirazione, avremo contemporaneamente un aumento della pressione intrapolmonare. Insufflando volumi sempre maggiori, aumenterà del pari la CV, ma anche la pressione intrapolmonare. Per contro, desufflando aria dal sistema fino a CV pari a 0, raggiungeremo una pressione intrapolmonare negativa.

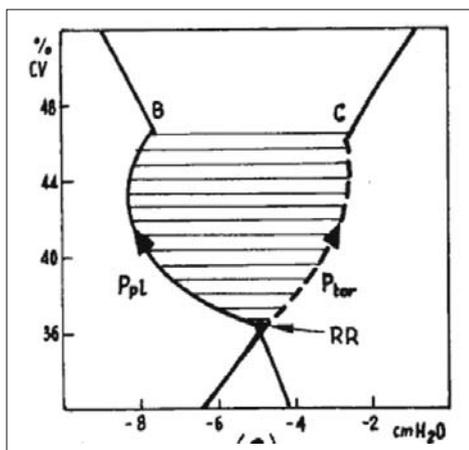
La *compliance* dinamica si misura tenendo conto del moto respiratorio completo (inspirazione-espilazione) e quindi anche delle resistenze al flusso aereo. In Figura 11 sono rappresentate le curve P/V del polmone e della parete toracica durante l'inspirazione (I) e l'espilazione (E).

L'area tratteggiata della Figura 12 definisce il lavoro elastico effettuato per espandere il polmone e la gabbia toracica durante un atto inspiratorio da FRC ad un volume polmonare maggiore. L'atto espilatorio è passivo, non necessita di lavoro, essendo affidato alla pressione di ritorno elastico del parenchima polmonare (Fig. 13).

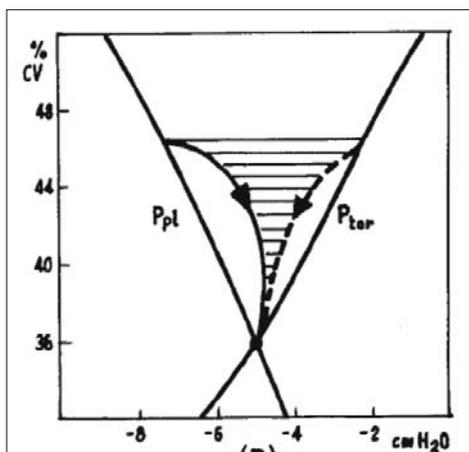
Non occorre attività muscolare respiratoria (quindi non c'è lavoro respiratorio) perché il sistema toraco-polmonare mantenga RR. Infatti a RR la gabbia



**Fig. 11.** Curve P/V del polmone e della parete toracica durante l'intero ciclo respiratorio. Con permesso da: Tiengo M (1977) Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione. Edizioni libreria Cortina, Milano



**Fig. 12.** Lavoro inspiratorio. Con permesso da: Tiengo M (1977) Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione. Edizioni libreria Cortina, Milano



**Fig. 13.** Lavoro espiratorio. Con permesso da: Tiengo M (1977) Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione. Edizioni libreria Cortina, Milano

toracica tende ad espandersi con una  $P$  (negativa) uguale, ma di segno opposto, alla pressione di ritorno elastico del polmone.

Se noi staccassimo la gabbia toracica dal polmone, la parete, libera di espandersi, raggiungerebbe il proprio punto di riposo che corrisponde ad un volume pari al 60% della CV. Ciò significa che se noi inspiriamo fino al 60% della CV, raggiungendo il RR di  $P_{tor}$ , annulliamo le forze di espansione/deflazione della gabbia toracica: avremo quindi una sola forza di collassamento polmonare costituita da  $P_{pl}$ : è proprio questa che ci permette di espirare in condizioni fisiologiche (espirazione tranquilla). Se continuiamo ad aumentare ancora il volume di insufflazione, le forze che agiscono in senso deflattivo saranno due: quella del polmone ( $P_{pl}$ ) sommata a quella della parete toracica ( $P_{tor}$ ). Infatti, man mano che il volume polmonare aumenta, la sua distensibilità (*compliance*) si riduce. La

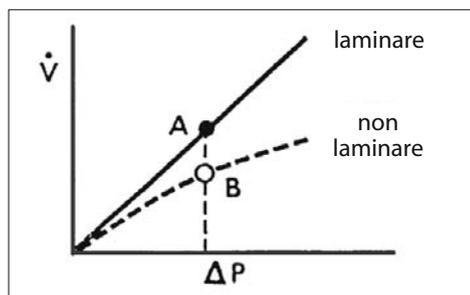
gabbia toracica, al di sopra del proprio punto di riposo, tenderà anch'essa ad opporsi ad una nuova inflazione, in tal modo operando una pressione positiva sul volume di aria contenuto nel polmone (espirazione). Il medesimo fenomeno, anche se di segno opposto e con qualche differenza, si verifica osservando il sistema toraco-polmonare in fase espiratoria. Mentre infatti a CV pari a 0 è massima la forza inflattiva della gabbia toracica, fino al raggiungimento di una pressione subatmosferica di  $-40 \text{ cmH}_2\text{O}$ , il polmone, grazie al proprio ritorno elastico, continua invece a collabire, sia pure con pressioni molto piccole. Nel fare tutto ciò viene mobilizzato un certo volume di aria ad ogni atto respiratorio: si genera pertanto un flusso.

## Le resistenze al flusso in patologia respiratoria

Durante la respirazione il flusso in/espiratorio incontra la resistenza offerta dalle vie aeree. Esistono flussi laminari e flussi turbolenti (Fig. 14). Il flusso è laminare quando durante il percorso la perdita di carico, ovvero la perdita di energia a causa dell'attrito tra molecole gassose e pareti bronchiali, è direttamente proporzionale alla pressione. Il flusso è turbolento quando tale relazione lineare viene persa, a causa della velocità del moto delle particelle gassose, nonché della natura delle stesse e del tipo di percorso effettuato; pertanto per produrre uno stesso flusso occorrerà una pressione maggiore.

Avremo quindi, lungo le vie aeree, un flusso che a seconda del calibro delle stesse, e della velocità, avrà caratteristiche che si avvicineranno più o meno al carattere di laminare (piccole vie aeree) o turbolento (grandi vie aeree). Il che condiziona l'entità del lavoro necessario a distendere il parenchima polmonare, sia in respiro spontaneo che in ventilazione artificiale.

Già in condizioni fisiologiche è noto che le resistenze al flusso aereo, dette *resistance airways* ( $R_{aw}$ ), sono attribuibili per circa il 75% alle alte vie aeree ed in particolare alla laringe fino ai bronchioli di diametro superiore ai 2 mm; solo per il 10-20% il valore di  $R_{aw}$  totali è determinato dalle vie aeree di diametro inferiore ai 2 mm. L'entità del valore delle  $R_{aw}$  varia in funzione inversa del volume polmonare al quale avviene la misurazione: nel senso che ad alti volumi polmo-



**Fig. 14.** Flusso laminare e flusso turbolento

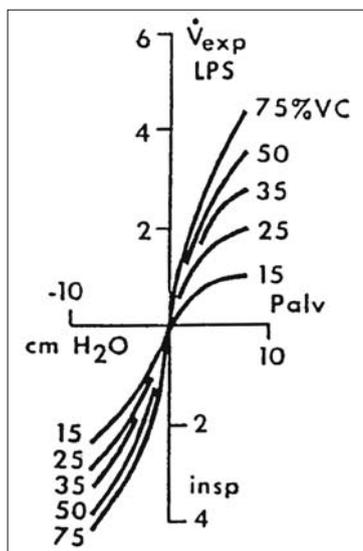
nari tale valore tende a minimizzarsi: infatti il calibro delle vie aeree è massimo grazie alla forza di trazione elastica esercitata dalla gabbia toracica. Invece a bassi volumi polmonari esso aumenta, in relazione al loro collabimento per effetto del ritorno elastico dei polmoni e della tensione superficiale, senza peraltro riuscirvi grazie alla contro-tensione della gabbia toracica dall'esterno e del tensioattivo all'interno dell'alveolo.

Dalle modificazioni delle  $R_{aw}$  in funzione del volume polmonare consegue il diverso valore di flusso in-espiratorio (Fig. 15).

Pertanto, a parità di pressione necessaria a distendere il parenchima polmonare e quindi, nell'unità di tempo, a produrre modificazioni di volume e di flusso, avremo flussi maggiori quanto maggiore sarà il grado di espansione del polmone.

Così uno stesso valore di pressione (negativa) polmonare è in grado ad esempio di produrre un flusso di 2 l/min, se i polmoni si trovano al 15% della CV, ma può arrivare a 4 l/min se l'espansione polmonare è al 75% della CV.

Da quanto detto derivano alcune considerazioni di carattere clinico utili a fini terapeutici. Come prima considerazione, nella "malattia delle piccole vie aeree", ove l'ostruzione è a livello dei bronchioli di piccolo calibro, si assiste ad un incremento delle  $R_{aw}$  totali, con limitazione di flusso (prevalentemente espiratorio, *flow limitation*), tale da condizionare la condotta terapeutica: ovvero la necessità di ottenere una bronco-dilatazione farmacologica, nonché di operare una distensione delle vie aeree di calibro minore applicando in ventilazione artificiale meccanica una pressione positiva di fine espirazione, *positive end expiratory pressure* (PEEP). Inoltre il modello, o pattern, ventilatorio adottato dal paziente asmatico, ad alti volumi polmonari, è vantaggioso poiché minimizza le  $R_{aw}$  e pertanto serve a produrre flusso sfruttando il calibro maggiore delle vie aeree che si ha in



**Fig. 15.** Relazione tra flussi in-espiratori e volumi polmonari. Con permesso da: Tiengo M (1977) Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione. Edizioni Libreria Cortina, Milano

condizioni di inflazione polmonare. In tal modo, tuttavia, il paziente asmatico aumenta contestualmente la negatività pleurica, la pressione trans-pulmonare ed in definitiva il lavoro elastico della respirazione. Se il paziente asmatico non utilizzasse un tipo di respiro “ad alti volumi polmonari” non produrrebbe flusso; utilizzando invece il pattern anzidetto, produce flusso, ma ad un prezzo energetico elevato. Infine, la respirazione ad alti volumi polmonari, in presenza di un ridotto ritorno elastico, quale si verifica ad es. nel paziente enfisematoso, può comportare un progressivo intrappolamento di aria ad ogni atto inspiratorio, che è causa del fenomeno dell'*air trapping*.

Da un punto di vista volumetrico, dunque, l'*air trapping* si traduce in un progressivo incremento del volume polmonare, cui non consegue, del pari, un aumento del flusso aereo. Tale fenomeno è dovuto al fatto che il flusso espiratorio è contrastato dalla presenza di una pressione positiva intra-alveolare alla fine della espirazione (auto-PEEP o PEEP-intrinseca), secondo una definizione tratta dal glossario dei rianimatori.

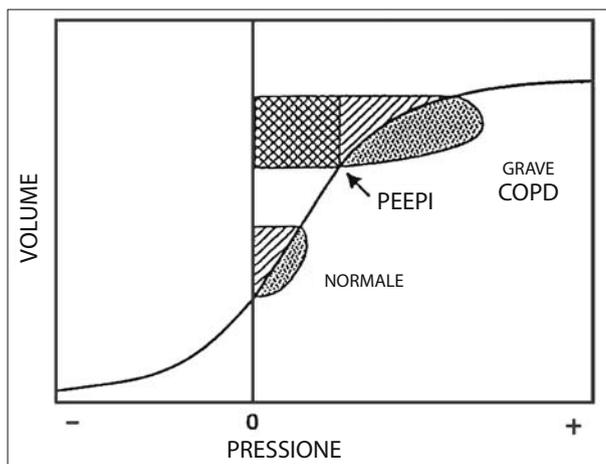
## La pressione positiva di fine espirazione intrinseca

Nei pazienti BPCO con alto grado di ostruzione, la perdita di *lung elastic recoil* e l'anticipazione del “volume di chiusura” (cioè il volume polmonare al quale le vie aeree si chiudono in fase espiratoria) fanno sì che a fine espirazione la pressione nelle vie aeree non torni mai allo 0, ma rimanga positiva: è questo il fenomeno dell'auto-PEEP – *positive end expiratory pressure*: pressione positiva di fine espirazione – o PEEP intrinseca (PEEP<sub>i</sub>), o PEEP-oculta. Quest'ultimo termine definisce le implicazioni cliniche legate al mancato riconoscimento dell'esistenza di una PEEP<sub>i</sub>; mentre il termine di PEEP<sub>i</sub> definisce il ruolo dei fattori intrinseci, legati alla meccanica respiratoria del paziente, nel determinare l'iperinflazione polmonare dinamica. Il termine di auto-PEEP è ormai largamente impiegato per definire la persistenza di una pressione positiva alla fine dell'espirazione in corso di ventilazione meccanica ed è strettamente correlato a quello di iperinflazione polmonare dinamica.

Il fenomeno della PEEP<sub>i</sub> riconosce una serie di momenti patogenetici: l'ipoelasticità del parenchima polmonare, l'aumento delle Raw totali (in-espiratorie), la persistenza di un'attività muscolare inspiratoria durante l'espirazione, la maldistribuzione alveolare del gas inspirato, legata alla differenza costante di tempo alveolare. Secondo quest'ultima, nell'espirazione, mentre alcune aree alveolari stanno iniziando a svuotarsi, altre sono ancora in fase di insufflazione.

La presenza di PEEP<sub>i</sub> in un paziente con alto grado di ostruzione ed insufficienza respiratoria acuta è causa di incremento del lavoro elastico (area quadrata in Figura 16).

Rispetto ad un soggetto normale il WOB totale è notevolmente aumentato, sia per il significativo incremento del WOB resistivo (area punteggiata in Figura 16), che per



**Fig. 16.** Rappresentazione schematica della curva P/V in un soggetto normale ed in un paziente affetto da COPD. Con permesso da: Gottfried SB (1991) The role of PEEP in the mechanically ventilated COPD patient. In: Marini JJ, Roussos C, Vincent IL (eds) Ventilatory failure. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York

l'incremento del lavoro elastico (area a strisce diagonali) legato all'iperinflazione polmonare che lo costringe a respirare nella porzione appiattita della curva P/V.

## L'iperinflazione polmonare dinamica

Analizziamo adesso un fenomeno molto comune in corso di ventilazione artificiale meccanica nei pazienti con grado medio alto di ostruzione bronchiale.

Durante la fase espiratoria, la curva della pressione alveolare dipende dalla "costante di tempo" globale del parenchima polmonare. Per costante di tempo ( $Kt$ ) si intende la velocità con la quale gli alveoli cambiano di volume in funzione di una data variazione di pressione; il volume diminuirà con l'aumentare delle  $R_{aw}$  ed aumenterà con l'aumento della *compliance* polmonare. La costante di tempo è quindi data dal prodotto della *compliance* per le resistenze globali ( $Kt = C \times R$ ).

È ben noto che, già in condizioni fisiologiche, esistono aree a costante di tempo bassa (agli apici) – in cui i tempi di riempimento e svuotamento alveolare sono brevi – ed aree a costante di tempo alta (alle basi e nelle regioni sotto-mantellari); ma tali differenze non sono mai di entità tale da determinare una significativa asincronia per frequenze respiratorie fisiologiche. Con l'aumento della frequenza respiratoria, potremo invece avere un'esaltazione del comportamento asincrono degli alveoli a diversa costante di tempo: nel senso che, ad ogni atto respiratorio, ci saranno alveoli che si sono già riempiti e svuotati ed altri che si stanno ancora riempiendo.

Questo fenomeno si esalta nei pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva, i quali, com'è noto, presentano una notevole disuguaglianza della distribuzione della ventilazione alveolare, tanto che in essi le zone ad alta costante di tempo spesso sono poco o affatto reclutate alla ventilazione. In questi pazienti, tale fenomeno, già presente in respiro spontaneo, si accentua in corso di ventilazione artificiale. Il gas insufflato, infatti, non si distribuisce egualmente in tutti i distret-

ti, ma si dirige preferenzialmente verso aree polmonari a bassa costante di tempo (dal momento che le trova già svuotate), in tal modo shuntando le aree a costante di tempo più alta, ove vige una resistenza delle vie aeree tale da impedire o limitare il flusso. Ne consegue un'esaltazione della maldistribuzione intrapolmonare dei gas (effetto *zoning*), con un peggioramento del  $V_a/Q$ , e rischio d'iperinsufflazione delle aree a bassa costante di tempo. Alla fine dell'espirazione si verificherà un passaggio di aria dalle zone iperinsufflate a quelle vicine (a più alta costante di tempo) (*pendelluft* alveolare), pur se il fenomeno suddetto appare ridimensionato ammettendo l'esistenza di una ventilazione collaterale attuata grazie ai "poro-canali" di Khon intra-alveolari che ne bilancerebbero, in definitiva, le pressioni. Si tenta, tuttavia, di limitare l'iperinflazione dinamica con la ventilazione a basse frequenze respiratorie, così da minimizzare le impedenze (resistenze al flusso e *compliance*), ed ottenere volumi correnti ( $V_t$ ) pressoché uguali nelle diverse aree.

Pertanto nei BPCO si adatterà una ventilazione che preveda un tempo di pausa espiratoria di durata almeno doppia rispetto a quello della fase inspiratoria ( $I/E = 1/2$ ), mantenendo nel contempo alti i volumi di insufflazione.

### La ventilazione artificiale meccanica

La ventilazione artificiale meccanica tende a supplire la funzione dei muscoli della respirazione: essa supporta la sola fase inspiratoria, essendo la fase espiratoria passiva (senza dispendio di lavoro) e lasciando in tal modo al ritorno elastico dei polmoni il compito di creare un flusso espiratorio.

Ciò condiziona il modello da adottarsi in ventilazione artificiale. Dovendo ad es. ventilare un paziente enfisematoso con alta *compliance* e basso ritorno elastico, che respira "ad alti volumi" polmonari, così da minimizzare le  $R_{aw}$  ed ottenere flussi elevati con il minimo sforzo inspiratorio, sarà necessario impostare un modello ventilatorio che preveda alte pressioni di picco, così da distendere il polmone, ma basse frequenze respiratorie, così da permetterne un'adeguata desufflazione (Vedi capitolo sulla ventilazione artificiale).

### La PEEP: effetti fisiologici, implicazioni cliniche ed impiego in ventilazione artificiale

La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) è un termine usato generalmente per definire un aumento della pressione delle vie aeree al fine di ottenere un aumento dei volumi polmonari in fase espiratoria. Essa può essere applicata sia in corso di ventilazione controllata che in ventilazione assistita (supporto ventilatorio parziale); la ventilazione potendo essere di tipo intermittente (IPPV) o a pressione positiva continua (CPPV).

Altri termini, quali la CPAP (pressione positiva continua) e la EPAP (pressione positiva espiratoria) rappresentano particolari tecniche di applicazione della PEEP. Per quanto attiene alle modalità di impiego dei diversi tipi di ventilazione che utilizzano la PEEP e la CPAP in patologia respiratoria si rimanda al capitolo sulla ventilazione artificiale.

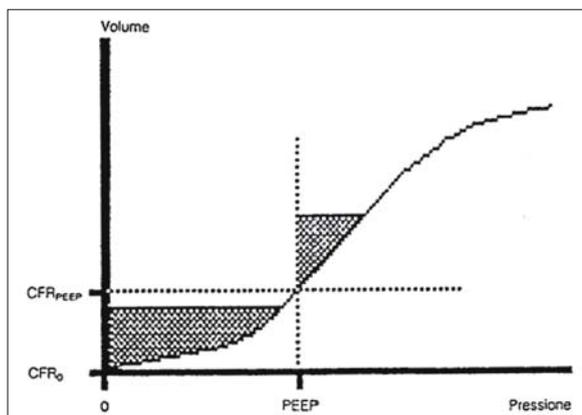
Il *rationale* di un trattamento con PEEP consiste nel fornire un volume di distensione maggiore ad alveoli poco ventilati ma ben perfusi, riducendone in tal modo il *mismatch* ventilo-perfusorio.

È noto infatti che in tali casi l'incremento della frazione inspiratoria di ossigeno ( $FiO_2$ ) può migliorare l'ipossiemia, ma è poco efficace nel correggere l'alterazione del  $Va/Q$ . Inoltre l'impiego di alte  $FiO_2$  può deprimere la motilità delle ciglia dell'epitelio bronchiale, la funzionalità dei macrofagi alveolari, oltre ad aumentare il potere di aderenza batterica all'epitelio delle vie respiratorie inferiori, ed essere infine causa di fibrosi polmonare.

Mantenendo il volume polmonare ad un livello superiore a quello del "volume di chiusura", la PEEP recluta aree alveolari precedentemente chiuse agli scambi gassosi, così da permettere l'impiego di  $FiO_2$  più basse di quelle necessarie ad ottenere una buona ossigenazione in respiro spontaneo, riducendo nel contempo il rischio di tossicità e di atelettasie.

Sebbene i termini siano frequentemente intercambiabili nel quotidiano uso clinico, PEEP e CPAP non sono sinonimi. Il secondo termine si riferisce ad un tipo di PEEP, sebbene non tutti i sistemi di ventilazione con PEEP forniscano una CPAP. In alcuni modelli di ventilazione che impiegano la PEEP, la pressione nelle vie aeree può scendere a livello atmosferico o sub-atmosferico durante l'inspirazione; al contrario la CPAP mantiene sempre la pressione nelle vie aeree al di sopra della pressione atmosferica durante l'intero ciclo respiratorio.

Pertanto la CPAP indica una pressione positiva continua indipendentemente dagli atti del respiro, mentre il termine di PEEP indica una pressione che è positiva solo durante l'espirazione e che può talora ritornare ai livelli di pressione atmosferica con l'atto inspiratorio spontaneo. Entrambe le metodiche migliorano l'ossigenazione incrementando la capacità funzionale residua (FRC). Ma mentre l'effetto della CPAP sembra tradursi in un aumento del ritorno elastico del polmone e della gabbia toracica (dal momento che tende a portare il sistema polmone-gabbia toracica a livello di distensione maggiore), la PEEP, agendo in sola fase espiratoria, sposta l'inizio dell'atto inspiratorio in un tratto della curva P/V toraco-polmonare a maggior *compliance*, in tal modo riducendo il WOB (Fig. 17).



**Fig. 17.** Effetti dell'applicazione della PEEP sul lavoro respiratorio (spiegazioni nel testo)

Per le proprietà elastiche dei polmoni e della gabbia toracica, l'incremento di volume polmonare – a parità di pressione – è funzione del tempo di distensione del parenchima polmonare; inoltre, il medesimo è correlato anche al valore di FRC al quale si inizia l'atto inspiratorio (spontaneo o artificiale).

Quando la FRC è normale, un ulteriore incremento della pressione nelle vie aeree ( $P_{aw}$ ) – come si ha con la PEEP – si traduce in una situazione di iperinflazione polmonare (detta “dinamica” perchè effetto della ventilazione meccanica), con riduzione della *compliance* polmonare, aumento del lavoro elastico della respirazione e peggioramento dei gas ematici. Un effetto del tutto opposto si verifica nel polmone patologico: in quello “piccolo e duro” (*baby lung*) del paziente con ARDS, che si giova della PEEP almeno fintanto che è presente una quota di parenchima distendibile, rappresentato alla TAC dalle cosiddette aree R (reclutabili) (Gattinoni L, 1986) e visualizzabile a mezzo del “punto di flesso” sulla curva della *compliance* (Lemaire F, 1981), ma anche, come vedremo, nel paziente con patologia polmonare cronica ostruttiva.

In definitiva, i meccanismi grazie ai quali l'ossigenazione viene migliorata dall'impiego di una pressione positiva si possono sintetizzare come segue: mantenimento della distensione alveolare durante l'intero ciclo respiratorio (ciò vale soprattutto per la CPAP), con un incremento della FRC; reclutamento di aree alveolari solitamente escluse dagli scambi gassosi, con un consensuale resetta-mento del  $V_a/Q$  e riduzione dello “effetto shunt”: l'effetto della PEEP su alveoli completamente collassati avverrebbe tramite l'utilizzo della ventilazione collaterale (poro-canali di Kohn); infine effetto favorevole sul volume e la distribuzione dell'acqua polmonare extra-vascolare (EVLW).

Per quanto attiene poi agli effetti sfavorevoli della PEEP, si possono sintetizzare come segue: distensione per barotrauma delle vie aeree distali, con aspetti di tipo simil-bronchiectasico; aumento dello spazio morto (per iperdistensione alveolare) ed incremento di gas carbonico nei pazienti con alto grado di ostruzione bronchiale.

Pertanto, da quanto suddetto, la PEEP trova un razionale di impiego qualora occorra ventilare pazienti con polmoni rigidi (bassa *compliance*), dal momento che essa incrementa la FRC, aumentando indirettamente le aree alveolari reclutabili alla ventilazione. In tal modo viene migliorata direttamente l'ematosi per miglioramento dello shunt intra polmonare, ed indirettamente per riduzione del WOB.

La PEEP viene impiegata con successo anche nei PBCO in fase di scompenso respiratorio. In tali situazioni, infatti, è stato dimostrato che l'applicazione con la ventilazione artificiale di un livello di PEEP pari al 85% della PEEP<sub>i</sub> (Rossi A, 1995) riduce il grado di iperinflazione polmonare dinamica, il WOB e la maldistribuzione intrapolmonare dei gas. Il che si traduce in un miglioramento dell'ipossiemia ed in un lento ma progressivo decremento del valore di gas carbonico. Sul versante emodinamico, peraltro, l'effetto della ventilazione con PEEP non è del tutto scevro da inconvenienti a livello del piccolo circolo. Infatti, la riduzione del ritorno venoso conseguente all'incremento della pressione in atrio destro – quest'ultima legata all'aumento della pressione alveolare media ad opera della

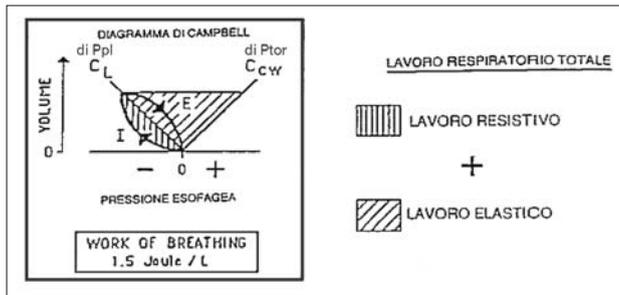
PEEP – può determinare, per gradi elevati di sovraccarico destro, una deplezione del circolo polmonare, con ridotto ritorno venoso al cuore sinistro, calo della gittata, e ridotta ossigenazione tissutale. In tale ambito, fin dalla metà degli anni '70, si è pensato che, in pazienti con ARDS, calibrare il valore di PEEP rapportandolo al più alto valore di *compliance* del sistema respiratorio (“best PEEP” di Suter PM, 1975) fosse il miglior compromesso tra la necessità di migliorare l'ossigenazione e l'alterazione emodinamica. Anche l'applicazione di una “PEEP minimale” di appena 2 cmH<sub>2</sub>O superiore al “punto di flesso” sulla curva della *compliance* o strategie ventilatorie ritenute poco barotraumatizzanti, con bassi Vt ed alte PEEP, al fine di esaltare il reclutamento alveolare, si sono rivelate solo in parte utili a tenere “aperto” il polmone senza ripercussioni sulla gittata cardiaca.

## Il lavoro della respirazione nel paziente in ventilazione artificiale

Abbiamo visto che il lavoro meccanico, *work of breathing* (WOB) speso per espandere una struttura inerte con una sola insufflazione è definito dall'integrale del prodotto della pressione di distensione attraverso la struttura ( $\Delta P$ ) per l'entità della variazione di volume ( $\Delta V$ ) che ne deriva.

In condizioni di distensione passiva del sistema toraco-polmonare – quale si ha in ventilazione artificiale – la pressione trans-polmonare è rappresentata dalla differenza tra pressione alveolare – che si identifica con la pressione vigente nelle vie aeree (Paw) – e la pressione pleurica (Ppl). La pressione trans-polmonare (Paw – Ppl) è misura del ritorno elastico (*lung elastic recoil*) del polmone; mentre la differenza di pressione attraverso la parete toracica, ovvero la differenza tra pressione pleurica e pressione esterna alla superficie del torace, è misura del ritorno elastico della parete toracica. Quando si impiega la pressione esofagea (Pes) per misurare la Ppl, la pressione trans-polmonare in una struttura inerte che si distende passivamente può essere misurata, indipendentemente dal tipo di ventilazione, come differenza tra Paw e Pes, se spontanea o controllata artificialmente. Non così invece avviene per la pressione trans-toracica, la quale, nel paziente vigile e collaborante, ma ancora intubato ed in ventilazione assistita, vede variare la Ppl in funzione della contrazione dei muscoli respiratori. In tal caso sarà necessario ricorrere a metodiche di rilevazione indiretta del WOB.

Nel soggetto intubato la Paw viene rilevata alla carena, tramite inserzione di un catetere di 1 mm di diametro spinto fino all'estremità del tubo endotracheale. Il volume corrente viene ottenuto con sistemi di monitoraggio computerizzato in grado di integrare il segnale di flusso a mezzo pneumotacografo posto tra la Y del circuito ed il tubo endotracheale. La curva P/V così realizzata rappresenta la *compliance* dinamica polmonare, se misurata in respiro spontaneo; se misurata in un soggetto curarizzato in ventilazione artificiale controllata/assistita, rappresenta invece la *compliance* della parete toracica, poiché non c'è attività muscolare spontanea. Il lavoro fisiologico e sovrapposto effettuato da un paziente intubato, ma sveglio e collaborante – connesso al ventilatore durante inspirazione (I) ed espirazione (E) in respiro spontaneo – è misurato impiegando il diagramma di

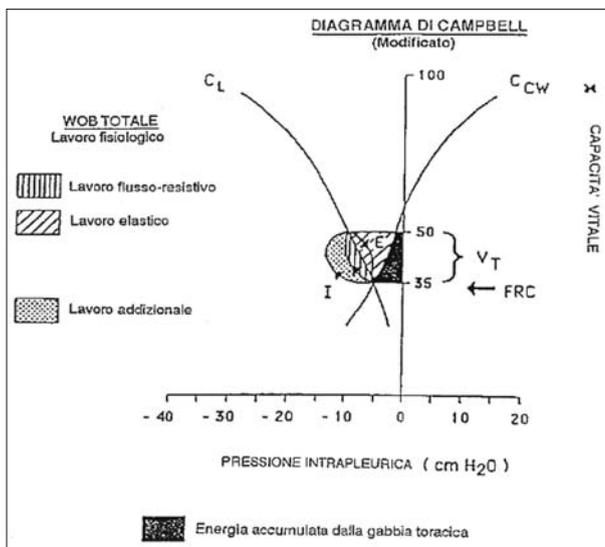


**Fig. 18.** Rappresentazione del WOB totale utilizzando una versione modificata del diagramma di Campbell

Campbell (Fig. 18). Il diagramma mostra le variazioni di volume polmonare conseguenti alle variazioni di pressione esofagea (Pes in sostituzione della Ppl).

In Figura 18, l'area triangolare rappresentata dalle linee diagonali, compresa tra le curve di Ppl ( $C_L$ ) e di Ptor ( $C_{cw}$ ) rappresenta il lavoro elastico necessario, in ventilazione artificiale, ad espandere i polmoni: lavoro elastico del sistema toraco-polmonare.

Il lavoro resistivo rappresentato dalle linee verticali comprende: il WOB necessario ad assicurare il flusso attraverso le vie aeree, detto lavoro flusso-resistivo; il lavoro addizionale flusso-resistivo, descritto dall'area punteggiata della Figura 19. Questa rappresenta il WOB che deve compiere un soggetto intubato, ma in respiro spontaneo (come ad es. avviene nelle prime fasi dello svezzamento dal ventilatore), ad opera di fattori legati al sistema "paziente-circuito-ventilatore", quali possono essere la bronco-ostruzione, l'accumulo di secrezioni nelle vie aeree, la presenza di PEEPi, l'impiego di tubi endotracheali di piccolo diametro, ed altri fattori che saranno descritti in seguito.



**Fig.19.** Rappresentazione del WOB totale utilizzando una versione modificata del diagramma di Campbell. Con permesso da Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR (1994) Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator dependent patients. Crit Care Med 22:515-523



di fatica muscolare. Il meccanismo con il quale si instaura ipoventilazione non è ben chiaro: ACTH,  $\beta$ -endorfine ed  $IL_6$  sarebbero coinvolti nei complessi processi di neuromodulazione sia a livello centrale che periferico. L'impiego dei broncodilatatori e corticosteroidi migliora la meccanica respiratoria di questi pazienti.

### Ridotta compliance toracica

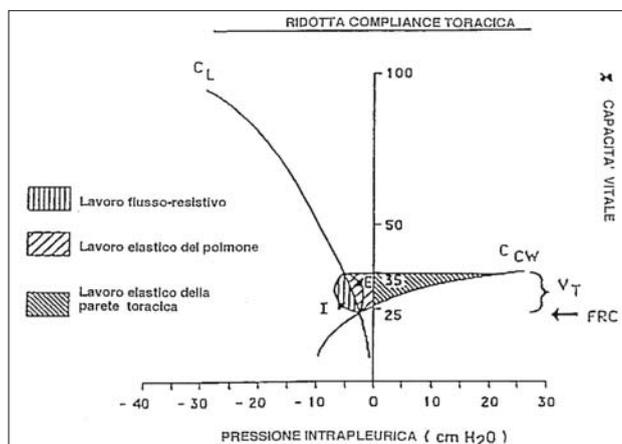
In situazioni di ridotta *compliance* della parete toracica – come si ha ad esempio nelle cifoscoliosi – si osserva un aumento del lavoro elastico effettuato dai muscoli respiratori per distendere la gabbia toracica partendo da una FRC bassa (Fig. 21). Al fine di assicurare una ventilazione efficace, il paziente è costretto ad aumentare la frequenza respiratoria, con la conseguenza di aumentare il lavoro flusso-resistivo in-espiratorio. La terapia è affidata a manovre di riabilitazione funzionale tendenti a ridurre gli asincronismi toraco-addominali, a prevenire le atelettasie da ipoventilazione distrettuale, oltre che a ridurre il mismatch  $Va/Q$ .

### PEEPi o auto-PEEP o PEEP-occulta

Il termine di auto-PEEP è ormai largamente impiegato ad intendere la persistenza di una pressione positiva alla fine dell'espiazione in corso di ventilazione meccanica; essa viene misurata dal ventilatore come differenza dalla PEEP totale sottratta alla PEEP esterna, quest'ultima definita come la PEEP presente nel circuito alla fine dell'espiazione, prima della pausa espiratoria.

In ventilazione artificiale e massimamente in corso di svezzamento dal ventilatore, condizioneranno l'entità della PEEPi, sia fattori intrinseci legati alla meccanica respiratoria, sia fattori esterni legati, oltre che alle resistenze aggiuntive dovute al "sistema paziente-circuito-ventilatore", anche al modello respiratorio adottato.

Per quanto riguarda quest'ultimo fattore è noto ad es. che può generarsi auto-PEEP, quando il ventilatore eroga un flusso prima che il paziente abbia effettuato l'espiazione, il che si può verificare o per chiusura prematura del circuito o per



**Fig. 21.** Rappresentazione del lavoro respiratorio in presenza di ridotta *compliance* toracica. Con permesso da: Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR (1994) Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator dependent patients. Crit Care Med 22:515-523

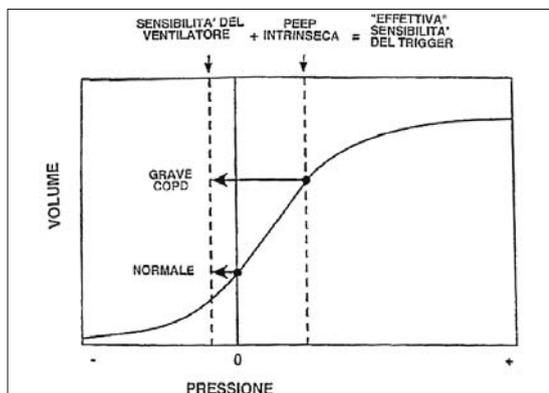
l'impostazione di un tempo espiratorio insufficiente. Anche l'introduzione della pausa tele-inspiratoria, al fine di migliorare gli scambi gassosi omogeneizzando la distribuzione del flusso intrapolmonare, può determinare in pazienti con ostruzione polmonare insorgenza di auto-PEEP, tramite allungamento del tempo inspiratorio e la consensuale riduzione di *lung elastic recoil*, essenziale al fine di produrre flusso espiratorio.

Nel paziente BPCO durante lo svezzamento dal ventilatore (*weaning*), essendo la PEEPi inversamente proporzionale alla pressione di ritorno elastico polmonare, essa sovraccarica inevitabilmente l'atto inspiratorio spontaneo del paziente COPD e agisce come "trattenuta alla fonte" che il medesimo dovrà pagare prima di poter innescare il trigger, così da ridurne l'effettiva sensibilità totale (Fig. 22). L'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) esterna, di entità pari a circa il 85% della PEEPi misurata col metodo dell'occlusione di fine espirazione, riduce l'effetto-PEEP globale, scaricando la muscolatura inspiratoria ed in tal modo riducendo il WOB. Il che si ottiene anche utilizzando metodiche di ventilazione non-invasiva con PSV in maschera.

## Insufficienza ventricolare sinistra

Tale situazione è causa di aumento del lavoro inspiratorio durante *weaning* nei pazienti BPCO con alto grado di ostruzione, ma anche conseguenza dello stesso in pazienti in condizioni emodinamiche compromesse.

Infatti, subito dopo il distacco dal ventilatore, il paziente tende ad effettuare sforzi inspiratori di entità progressivamente crescente, con conseguente aumento della negatività pleurica ed incremento della pressione trans-diaframmatica; l'aumentato ritorno venoso che ne deriva comporta l'incremento delle pressioni di riempimento del ventricolo destro e sinistro e dei volumi tele-diastolici. L'aumento del pre-postcarico ventricolare sinistro che in tal modo si determina si può tradurre in un incremento della pressione di occlusione trans-murale in arteria polmonare (PAOP). Il che comporta – in presenza di alti tassi di catecolamine endogene – il rischio di scompenso in soggetti con funzione cardiaca ai limiti.



**Fig. 22.** Rappresentazione dello sforzo necessario ad attivare il trigger inspiratorio in un paziente COPD connesso a ventilatore; confronto col soggetto normale. Con permesso da: Gottfried SB (1991) The role of PEEP in the mechanically ventilated COPD patient. In: Marini JJ, Roussos C, Vincent IL (eds) Ventilatory failure. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York

### **I fattori estrinseci causa di *weaning failure*: il sistema “paziente-circuito-ventilatore”**

In un soggetto intubato, ma sveglio e collaborante, contribuiscono ad aumentare il WOB fattori dipendenti del sistema “paziente-circuito-ventilatore” (Tabella 1).

I fattori generalmente chiamati in causa nel determinismo di WOB in tali condizioni sono: il ridotto calibro dei tubi endotracheali (per aumento delle resistenze); i sistemi CPAP a domanda di flusso dotati di trigger duri o di valvole di PEEP ad alta resistenza; così pure l’inadeguatezza dei flussi, anche in PSV, e l’asincronismo paziente-ventilatore.

Per ridurre il WOB occorrerà trattare le diverse cause: aumentando il calibro dei tubi o, quando non sia possibile, incrementando la pressione di supporto; migliorando la sensibilità delle valvole a domanda, avvicinandole il più possibile alle vie aeree del paziente così da ridurre lo sforzo inspiratorio e determinare un triggeraggio più fisiologico; sostenendo l’atto inspiratorio con sistemi di ventilazione artificiale a flusso continuo (*flow by*), i quali tendono a ridurre la domanda ventilatoria (e quindi il lavoro inspiratorio), fornendo flussi elevati, tali da raddoppiare o triplicare la ventilazione/min ( $V_e$ ).

### **Limiti della misurazione del lavoro della respirazione**

I limiti principali consistono nella metodica di misurazione del WOB tramite la curva P/V e sono essenzialmente:

- a) In assenza di modificazioni di volume polmonare, non sarà possibile misurare alcun lavoro (*no volume, no work*). Così ad es. se un bronco è occluso, gli sforzi inspiratori del paziente potranno essere di entità notevole, ma se non si libera la via aerea e non si crea volume non risulterà alcuna produzione di WOB.
- b) Poiché la pressione varia notevolmente nel sistema respiratorio circuito-paziente, la sede di rilevazione della pressione condizionerà inevitabilmente la misurazione del WOB.

Solitamente il WOB viene rilevato dalla misurazione della  $P_{es}$ , tramite sondino esofageo; ma tale rilevazione, in presenza di attività muscolare spontanea,

**Tabella 1.** Fattori esterni che aumentano il lavoro inspiratorio imposto durante respirazione spontanea in CPAP/PSV

---

Diametro interno dei tubi endotracheali
Trigger “duri” e/o valvole di PEEP ad alta resistenza
Flussi inadeguati (possibile anche in PSV)
Asincronismo paziente-ventilatore
Resistenze inspiratorie del circuito (umidificatori, sistema pneumatico interno del ventilatore, sistemi miscelatori di gas, ecc.)

---

non tiene conto del lavoro resistivo ed elastico della gabbia toracica. Inoltre, in respiro spontaneo, con tale rilevazione si sottostima il WOB fisiologico totale, dal momento che l'area compresa nel *loop* P/V include il lavoro resistivo (fisiologico e sovrapposto) e solo piccole porzioni del WOB elastico. Se rileviamo invece la pressione alla bocca, o le pressioni in un tratto del circuito espiratorio, i valori sono di entità minore e consensualmente ad essi le misurazioni del WOB.

La possibilità di rilevare la P direttamente alla fine del tubo tracheale e, correlandola con i volumi polmonari, in tal modo monitorizzare il WOB, *breath to breath*, è metodica che ha permesso di confermare l'assunto secondo cui il WOB richiesto per "triggerare" il ventilatore in un paziente in *weaning* potrebbe essere ridotto scegliendo un punto triggeraggio più fisiologico, il più vicino possibile alle vie aeree del paziente.

- c) Occorre tener conto che le modificazioni di volume possono essere sottostimate se misurate alla bocca, specialmente in presenza di modelli di ventilazione che prevedano flussi ad alta resistenza, alti volumi ed alte frequenze respiratorie.
- d) Infine, la misurazione dei WOB deve essere effettuata a volume costante, pena la non attendibilità dei risultati.

## Conclusioni

Il WOB totale effettuato da un paziente sveglio ed in respirazione assistita (WOB = 1.5 J/L) è costituito, come già detto, da componenti fisiologiche per un totale di 0.5J/L – quali il lavoro elastico polmonare ed il lavoro "flusso-resistivo" fisiologico necessario a vincere le resistenze delle vie aeree nonché dei tessuti polmonari – e da componenti artificiali sovrapposte di tipo flusso-resistivo, legate al sistema "paziente-circuito-ventilatore", che in determinate circostanze possono eguagliare il WOB fisiologico o addirittura superarlo.

Un sovraccarico di lavoro in condizioni respiratorie ai limiti, quali si possono avere nello svezzamento, può condizionarne il decorso ed in certe situazioni costituire esso stesso causa di insufficienza respiratoria (*iatrogenic ventilatory failure*). La *partial assist ventilation* (PAV) sembra almeno teoricamente in grado di ridurre "selettivamente" sia il lavoro elastico che quello resistivo del paziente. Dal punto di vista pratico, la PAV necessita della regolazione della percentuale di *compliance* e resistenza del paziente di cui il ventilatore deve farsi carico. Assumendo che le misure di meccanica respiratoria siano corrette, il settaggio di una assistenza pari al 100%, ridurrebbe al minimo il lavoro respiratorio del paziente e viceversa. Se per qualche motivo (febbre, sepsi, acidosi metabolica) la domanda ventilatoria del paziente aumenta, incrementandone il WOB, il ventilatore è in grado automaticamente di cambiare il livello di supporto ventilatorio. In ogni caso il paziente deve avere un "drive" respiratorio integro.

## La curva pressione/volume: applicazioni pratiche

Prendiamo ora in considerazione l'applicazione pratica dei concetti che abbiamo esposto. Le curve (*loop*) P/V registrate ad ogni atto respiratorio (*breath by breath*) dal ventilatore possono essere usate per:

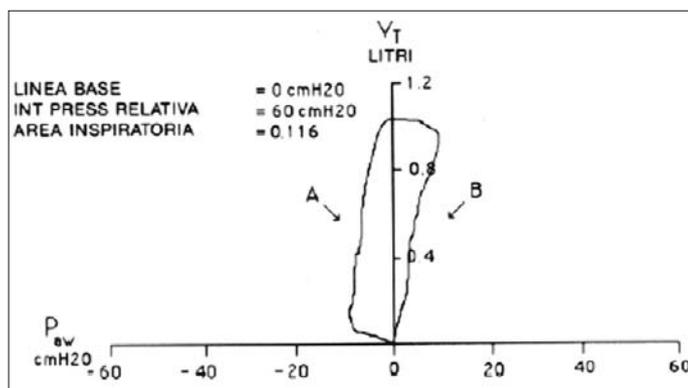
- calcolare l'area inspiratoria, con conseguente valutazione del WOB effettuato dal paziente per attivare un atto respiratorio spontaneo in ventilazione assistita, anche in relazione all'impiego di trigger di flusso (*flow-by*) morbidi;
- effettuare valutazioni di meccanica respiratoria (*compliance* polmonare e resistenza al flusso) in diverse modalità ventilatorie (respiro controllato/assistito, respiro spontaneo).

Lo spazio all'interno di un loop pressione-volume alla sinistra dell'asse verticale è un valore numerico che rappresenta l'area inspiratoria; essa fornisce un valore approssimato del lavoro imposto dal ventilatore per attivare il trigger, e varia da atto ad atto respiratorio. Si devono osservare diversi loop pressione-volume per avere un'idea approssimativa del WOB.

Molti fattori influenzano gli sforzi inspiratori del paziente. Come tutti gli altri calcoli, quello dell'area inspiratoria si basa sui dati raccolti nel circuito paziente e rappresenta il lavoro imposto dal ventilatore. Questo lavoro imposto non include l'effetto del tubo endotracheale sul WOB resistivo, né fornisce misure di meccanica proprie del paziente.

### Valutazione dell'area inspiratoria durante atto spontaneo attivato a pressione

La Figura 23 mostra un atto respiratorio spontaneo, attivato a pressione: in ascissa è riportato il volume sotto forma di volume corrente ( $V_t$ ); in ordinata la pressione alveolare ( $P_{aw}$ ). Il segmento ascendente della curva (A) che definisce la fase inspiratoria appare a sinistra dell'asse verticale; pertanto si tratta di un atto respiratorio spontaneo, triggerato a pressione. Come si può osservare nel paziente in respiro spontaneo, l'area inspiratoria è assai ampia (0,116) e rappresenta lo sforzo del paziente per attivare e sostenere l'atto inspiratorio.



**Fig. 23.** Rappresentazione del loop P/V in un atto spontaneo triggerato a pressione. Con permesso da: Nell Puritan-Bennet Incorporated, Pleasanton, CA

### Valutazione dell'area inspiratoria durante ventilazione controllata

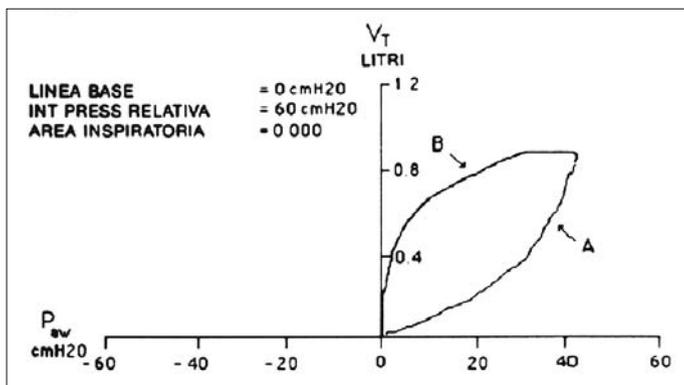
Durante ventilazione controllata il loop si sviluppa tutto a destra della verticale, in senso antiorario; non c'è area inspiratoria spontanea (0,00); quindi non c'è sforzo inspiratorio (Fig. 24).

### Valutazione dell'area inspiratoria durante ventilazione assistita-controllata attivata a pressione

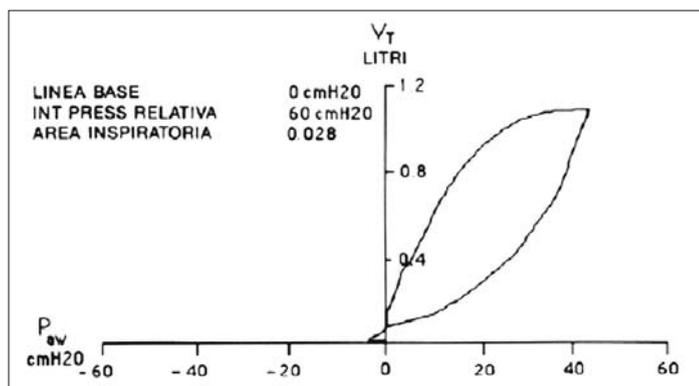
La Figura 25 permette di valutare l'area inspiratoria durante ventilazione assistita-controllata (*assist control mechanical ventilation: ACMV*) attivata a pressione. Il paziente innesca l'atto inspiratorio, quindi è presente un'iniziale deviazione della curva inspiratoria alla sinistra dell'asse verticale, con la produzione di un lavoro, la cui rappresentazione grafica approssimativa è fornita dall'area inspiratoria (0,028). È importante notare che se l'atto inspiratorio è impostato in modo corretto, se cioè il flusso inspiratorio è adeguato alla richiesta del paziente, allora il calcolo dell'area inspiratoria è una stima del lavoro per attivare l'atto respiratorio. Se il ventilatore non è impostato correttamente (se cioè la frequenza inspiratoria è impostata ad un livello troppo basso, così da costringere il paziente a fare atti non supportati), l'area inspiratoria rappresenta sia il lavoro per attivare l'atto respiratorio che parte del lavoro per sostenerlo.

### Valutazione dell'area inspiratoria durante respiro spontaneo attivato a flusso

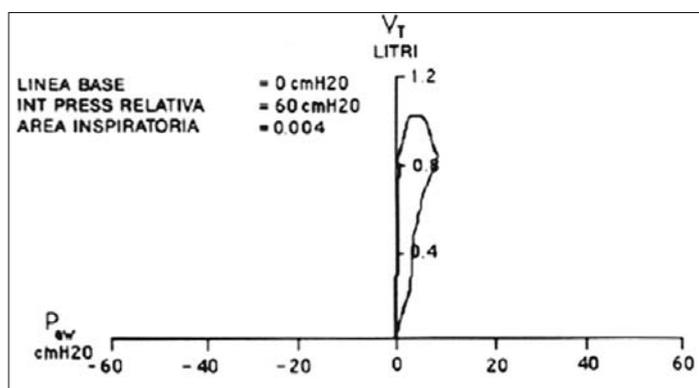
La Figura 26 mostra un loop pressione-volume relativo ad un atto respiratorio spontaneo, attivato a flusso (*flow by*). Il lavoro respiratorio viene praticamente eliminato con l'uso del trigger di flusso; l'area inspiratoria è minima (0,004), specie al confronto con le aree inspiratorie delle Figure 23 e 24.



**Fig. 24.** Rappresentazione del loop P/V durante ventilazione controllata. Con permesso da: Nell Puritan-Bennet Incorporated, Pleasanton, CA



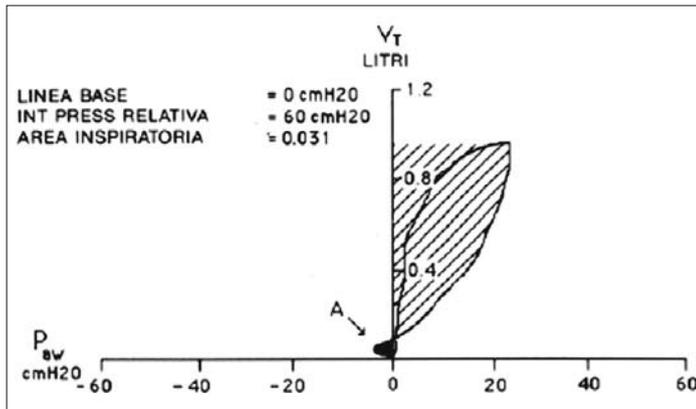
**Fig. 25.** Rappresentazione del *loop* P/V in ventilazione assistita-controllata attivata a pressione. Con permesso da: Nell Puritan-Bennet Incorporated, Pleasanton, CA



**Fig. 26.** Rappresentazione del *loop* P/V durante ventilazione assistita attivata a flusso. Con permesso da: Nell Puritan-Bennet Incorporated, Pleasanton, CA

### Valutazione dell'area inspiratoria in ventilazione a pressione di supporto

La Figura 27 mostra un *loop* pressione-volume durante la ventilazione con pressione di supporto. L'area inspiratoria (A) offre una stima approssimativa del WOB inspiratorio (0,031) effettuato dal paziente perché il ventilatore inizi un atto inspiratorio. Sul lato destro, l'area tratteggiata che include l'altezza della curva e la sua distanza dall'asse verticale, indica il lavoro effettuato dal ventilatore. L'aumento della pressione di supporto riduce il lavoro necessario a sostenere un atto respiratorio. L'aggiunta del *flow-by* (descritto sopra) riduce il lavoro necessario per attivare un atto respiratorio.



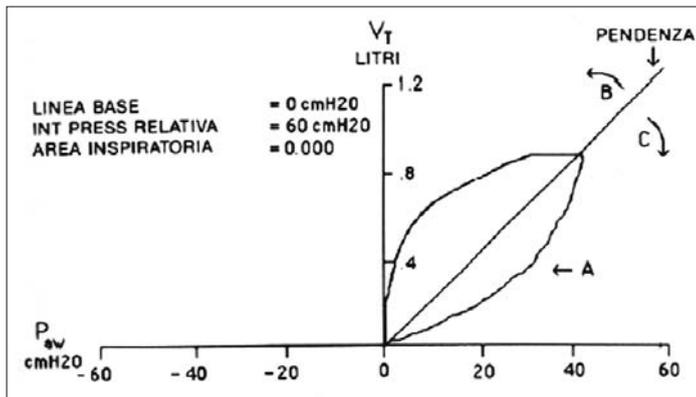
**Fig. 27.** Rappresentazione del WOB del paziente e del ventilatore (a sinistra e a destra rispettivamente della verticale). Con permesso da: Nell Puritan-Bennet Incorporated, Pleasanton, CA

**Valutazione della *compliance* in relazione alla pendenza del *loop***

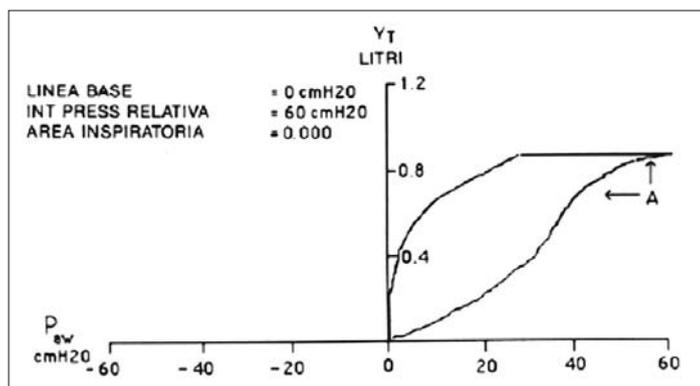
Durante VAM, la pendenza del *loop* costituisce stima della *compliance*: un *loop* appiattito (C) indica bassa *compliance*  $V_1$  (ARDS, EPA, fibrosi polmonare) un *loop* che tende alla verticalizzazione, indica alta *compliance*  $V_2$  (BPCO) (Fig. 28).

**Appiattimento del *loop* come segno di limitazione di flusso**

La Figura 29 mostra un *loop* pressione-volume durante un atto respiratorio controllato in cui la curva inspiratoria si appiattisce (A). Infatti, se si osserva l'andamento della curva inspiratoria si vede che la pressione di distensione polmonare tende a salire, a differenza del volume; il che indica limitazione di flusso (*flow limitation*) che è causa d'iperinflazione polmonare.



**Fig. 28.** Rappresentazione del *loop* P/V in ventilazione controllata: stima della *compliance*. Con permesso da: Nell Puritan-Bennet Incorporated, Pleasanton, CA



**Fig. 29.** Rappresentazione del loop P/V durante ventilazione controllata in presenza di flow limitation

## Lettere consigliate

- Appendini L, Patessio A, Zanaboni S et al (1994) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1069-1076
- Banner M, Lampotang S, Blanch P et al (1992) Mechanical Ventilation. In: Civetta J, Taylor R, Kirby R (eds) *Critical Care*. 2nd edition. JB Lippincott company Philadelphia, pp 1391-1412
- Banner MJ, Blanch PB, Kirby R (1993) Imposed work of breathing and methods of triggering a demand-flow, continuous positive airway pressure system. *Crit Care Med* 21:183-190
- Banner MJ, Kirby RR, Gabrielli A et al (1994) Partially and totally unloading respiratory muscles based on realtime measurements of work of breathing: a clinical approach. *Chest* 106:1835-1842
- Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR (1994) Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator dependent patients. *Crit Care Med* 22:515-523
- Benito S, Vallverdu I, Mancebo J (1991) Which patients need a weaning technique? In: Marini JJ, Roussos C, Vincent IL (eds) *Ventilatory failure*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg New York, pp 419-429
- Civetta JM (1993) Nosocomial respiratory failure. *Crit Care Med* 21:171-173
- D'Angelo E, Calderini E, Torri G et al (1989) Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 67:2555-2564
- D'Angelo E, Milic Emili J (1995) Dynamics of respiratory system. In: Roussos C (ed) *The thorax*. Marcel Dekker, New York, pp 495-513
- Fiastro JE, Habib MP, Quan SF (1988) Pressure support compensation for inspiratory work due to endotracheal tubes and demand continuous positive airway pressure. *Chest* 93:499-505
- Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A et al (1986) Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Medicine* 12:137-142
- Georgopoulos D, Mistrouska I, Patakas D et al (1995) Effects of breathing pattern on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med* 21:880-886
- Gottfried SB (1991) The role of PEEP in the mechanically ventilated COPD patient. In: Marini JJ, Roussos C, Vincent IL (eds) *Ventilatory failure*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg New York, pp 392-418

- Guilleminault C (1978) State of the art. Sleep and control of breathing. *Chest* 73:293, 297-299
- Lemaire F, Harf A, Simonneau G (1981) Gas exchange, static pressure-volume curve and positive-pressure ventilation at the end of expiration: study of 16 cases of acute respiratory insufficiency in adults. *An Anesth Fran* 22:435-441
- Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L et al (1988) Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69:171-179
- Marini JJ (1990) Lung mechanics at the bedside: instrumentations and clinical application. *Respir care* 35:669-693
- Milic Emili J, Mead J, Turner JM et al (1964) Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 19:207-211
- Nava S, Bruschi C, Rubini F et al (1995) Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 21:871-879
- Pinsky MR, Hrehock D, Culpepper JA et al (1988) Flow resistance of expiratory positive-pressure systems. *Chest* 94:788-791
- Polese G, Massara A, Poggi R et al (1995) Flow-triggering reduces inspiratory effort during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care med* 2:682-686
- Ranieri M, Giuliani R, Brienza N et al (1993) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 147:5-13
- Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L et al (1985) Measurement of static *compliance* of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 131:672-677
- Rossi A, Polese G, Brandi G et al (1995) Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 21:522-536
- Roussos C, Campbell EJM (1986) Respiratory muscle energetics. In: Macklem PT, Mead J (eds). *The respiratory system. Mechanics of breathing. Handbook of physiology*. Vol 3. American Physiological Society, Washington DC, pp 481-509
- Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292:284-289
- Tiengo M (1977) *Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione*. Edizioni libreria Cortina, Milano
- Tobin M, Lodato R (1989) PEEP, auto-PEEP, and waterfalls. *Chest* 96:449-450
- Vasilakopoulos T, Zakiuthinos S, Roussos C (1999) Strenuous resistive breathing induces proinflammatory cytokines and stimulates the HPA axis in humans. *Am J Physiol* 277:1013-1019
- Volta C, Gottfried SB, Milic Emili H et al (1995) Does acute hypercapnic respiratory failure imply inspiratory muscle fatigue? *Intensive Care Med* 21:S5
- Ward P, Webster K, Ludwig L et al (1996) Non-invasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J respir Crit Care Med* 153:1005-1011

## Test di funzionalità respiratoria: l'esame spirometrico

C. TERZANO

I test di funzionalità respiratoria sono utilizzati per monitorare persone a rischio di patologie a carico dell'apparato respiratorio, valutare patologie che compromettono la funzione cardiopolmonare, formulare la prognosi e il rischio preoperatorio, nonché monitorare l'efficacia della terapia, il decorso della malattia e gli effetti collaterali di farmaci con tossicità polmonare.

L'esame spirometrico rappresenta il classico test funzionale respiratorio utilizzato per misurare il volume di aria inspirata o espirata in funzione del tempo. Si può in tal modo registrare il respiro tranquillo (volume corrente) nonché inspirazioni ed espirazioni profonde per ottenere informazioni sulla capacità vitale e sulle frazioni e volumi dell'espirazione forzata.

L'esame spirometrico, misurando esclusivamente la quantità di aria che entra ed esce dai polmoni, pur rappresentando il gold standard, non fornisce informazioni complete sui volumi assoluti polmonari. Sono pertanto necessarie altre metodiche, quali la pletismografia corporea e le tecniche di diluizione dei gas, come il *wash out* dell'azoto, per poter misurare il volume residuo, la capacità funzionale residua e la capacità polmonare totale.

Volumi e capacità polmonari possono essere misurati con uno spirometro al fine di rilevare, in occasione di una espirazione forzata, la presenza di una eventuale patologia a carattere ostruttivo o restrittivo (Tabella 1). Definizioni e valori normali sono riportati nella tabella 2 (Tabella 2).

Non essendo possibile identificare deficit ventilatori a carattere ostruttivo e restrittivo dall'anamnesi e dall'esame fisico del torace, i test di funzionalità respiratoria sono in grado di identificare o, eventualmente escludere, le anomalie della funzione polmonare imputabili a patologie come l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e le fibrosi polmonari.

---

### Tabella 1. Sindromi da alterata funzione polmonare

Sindrome da difetto ventilatorio

- ostruttivo
- restrittivo
- ectasiante
- misto

Sindrome da difetto dello scambio alveolo-capillare

Sindrome da ipoventilazione alveolare

---

**Tabella 2.** Volumi e capacità polmonari nei soggetti normali

Definizione	Volumi (mL)		
	Donna (20-30 anni)	Uomo (20-30 anni)	Uomo (50-60 anni)
Volume corrente ( $V_c$ ) o <i>tidal volume</i> ( $V_T$ ) volume di aria ventilata durante un atto respiratorio normale	400	500	500
Volume di riserva inspiratoria (VRI) o <i>inspiratory reserve volume</i> (IRV) massimo volume di aria che può essere inspirata dopo una inspirazione normale	1800	2700	2100
Volume di riserva espiratoria (VRE) o <i>expiratory reserve volume</i> (ERV) massimo volume di aria che può essere espirata dopo una espirazione normale	1000	1600	1000
Volume residuo (VR) o <i>residual volume</i> (RV) volume di aria che rimane nei polmoni: si valuta sottraendo alla FRC il ERV	1000	1600	2400
Capacità funzionale residua (CFR) o <i>functional residual capacity</i> (FRC) è uguale a ERV + RV	2000	3200	3400
Capacità vitale (CV) o <i>vital capacity</i> (VC) è uguale a IRV + $V_T$ + ERV	3200	4800	3600
Capacità polmonare totale (CPT) o <i>total lung capacity</i> (TLC) è uguale a IRV + $V_T$ + ERV + RV	4200	6400	6000

È inoltre possibile determinare la reversibilità dell'ostruzione bronchiale in seguito a trattamento farmacologico e il grado di iper-responsività bronchiale, tramite i test farmacodinamici con broncodilatatori (ad es. salbutamolo, ipratropium bromide) e broncocostrittori (ad es. metacolina, acetilcolina, carbacholo).

Valutazione e monitoraggio della funzionalità respiratoria si rivelano particolarmente utili nei fumatori e nei soggetti esposti ad agenti in grado di provocare danno polmonare, quale l'asbesto e i diisocianati. I fumatori, ad esempio, tendono a perdere fra il 30 e il 60% per anno del loro volume espiratorio massimo al primo secondo della capacità vitale forzata (VEMS o FEV<sub>1</sub>).

Il monitoraggio della funzione polmonare può inoltre rendersi utile per quantificare la risposta alla terapia e diagnosticare precocemente il danno polmonare conseguente ad esposizioni occupazionali o assunzione di farmaci. Molte malat-

tie, quale l'insufficienza cardiaca, le vasculiti e l'artrite reumatoide possono infatti danneggiare i polmoni direttamente o attraverso gli effetti collaterali dei farmaci assunti per il loro trattamento.

Nel caso del trattamento delle aritmie cardiache con amiodarone è possibile, monitorando la funzione polmonare, verificare anche precocemente, gli effetti collaterali polmonari indotti dal farmaco.

Infine, i pazienti sottoposti a trapianto polmonare possono essere valutati funzionalmente per evidenziare l'eventuale presenza di bronchiolite obliterante nonché i soggetti a rischio di complicanze funzionali post-operatorie.

Le anomalie che suggeriscono un elevato rischio di complicanze funzionali post-operatorie sono rappresentate, principalmente, da una VC inferiore al 50% del teorico, un FEV<sub>1</sub> inferiore al 50% del teorico o inferiore a 2 litri e la presenza di ipossiemia e/o ipercapnia e capacità di diffusione del CO (DL<sub>CO</sub>) inferiore al 20-30% del teorico. La misura della DL<sub>CO</sub>, eventualmente associata a test da sforzo, fornisce infatti informazioni oggettive sull'entità del processo distruttivo parenchimale, valutando la riserva funzionale polmonare. Durante esercizio rappresenta un buon predittore di morbilità postoperatoria in seguito a intervento di resezione polmonare, verosimilmente imputabile ad aumento di complicanze cardiopolmonari in pazienti con ridotto letto vascolare polmonare.

La corretta esecuzione del test e l'esecuzione dei test di qualità sulle apparecchiature consente, al fisiopatologo respiratorio, di poter giungere ad una corretta interpretazione dei risultati ottenuti. I tracciati spirometrici, in particolare, non devono assolutamente contenere artefatti che possano alterare i risultati dei test ed essere esaminati certi che essi rappresentano un'adeguato e riproducibile sforzo da parte del paziente.

## Volume corrente

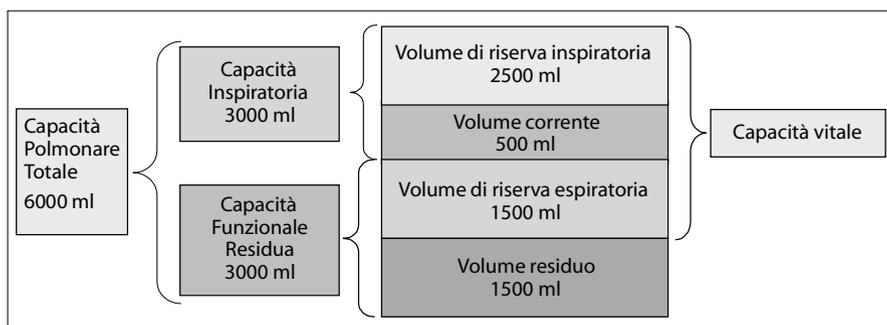
Il volume corrente ( $V_T$ ), misurato in millilitri, rappresenta il volume di gas inspirato o espirato durante ciascun ciclo respiratorio e dipende dall'attività dei centri respiratori sui muscoli della respirazione, nonché dalla meccanica polmonare e della parete toracica.

Poiché il corpo umano a riposo produce un volume lievemente inferiore di CO<sub>2</sub> rispetto al volume di O<sub>2</sub> che viene consumato, il volume inspirato è, di solito, un po' più elevato del volume espirato. Per tale motivo il rapporto di scambio respiratorio VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>, cioè volume di CO<sub>2</sub> prodotta/volume di O<sub>2</sub> consumato al minuto, è uguale a 0,8 nel soggetto a riposo.

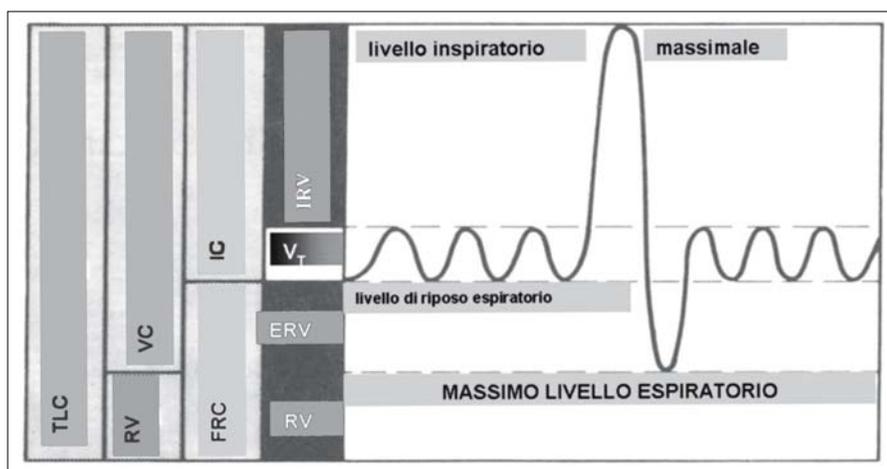
Il volume corrente, nell'adulto, varia da 400 a 700 ml (mediamente 500 ml) e si può ridurre nei deficit ventilatori di tipo restrittivo, nelle fibrosi polmonari e nelle malattie neuromuscolari. Diminuzioni del  $V_T$  e della frequenza respiratoria si accompagnano di solito ad una depressione dei centri respiratori e nell'ipoventilazione alveolare.

Diminuzioni del  $V_T$  da variazioni meccaniche dei polmoni o della parete toracica, quali le variazioni della *compliance* e delle resistenze si accompagnano, invece, frequentemente, ad una frequenza respiratoria aumentata, necessaria per mantenere un'efficace ventilazione alveolare. Aumenti del  $V_T$  si possono casualmente osservare in occasione dei test di funzionalità respiratoria oppure nei soggetti che respirano con il naso chiuso.

Esaminato il respiro normale, cioè il  $V_T$ , durante l'esame spirometrico il soggetto esegue una inspirazione massimale facendola seguire da una espirazione massimale (capacità vitale). Alla fine della espirazione massimale rimane nel polmone una quantità variabile di gas (il volume residuo), mentre il gas che rimane nel polmone dopo una espirazione normale rappresenta la capacità funzionale residua (Figg. 1, 2).



**Fig. 1.** Volumi e capacità polmonari



**Fig. 2.** Volumi e capacità polmonari: rappresentazione dei diversi compartimenti polmonari ottenibili in seguito all'esecuzione di uno spirogramma

## Volume di riserva inspiratoria

Il volume di riserva inspiratoria (IRV) rappresenta la quantità di aria che si può ulteriormente introdurre nel polmone in seguito ad una inspirazione massimale partendo, a volume corrente, dalla fine di un normale atto respiratorio. È condizionato dal suo punto di partenza, dalla la capacità funzionale residua + il volume corrente, nonché dalla forza di contrazione dei muscoli inspiratori e dalla retrazione elastica della parete toracica e dei polmoni, Il suo valore medio è di circa 2500 ml e si può ridurre nelle patologie che compromettono la dinamica toraco-polmonare.

## Volume di riserva espiratoria

Il volume di riserva espiratoria (ERV) è la quantità massima di aria che fuoriesce dai polmoni in seguito ad una espirazione massimale dopo una normale espirazione, a volume corrente. Condizionato dalla differenza tra la capacità funzionale residua e il volume residuo, il suo valore medio è di circa 1600 ml nell'adulto.

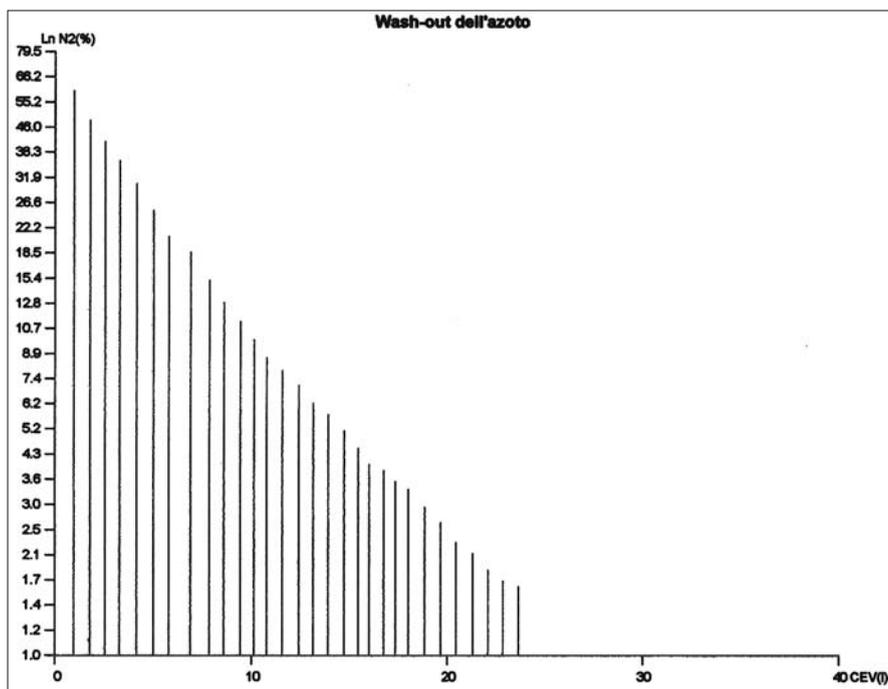
Volumi correnti aumentati in seguito ad uno sforzo o ad alterazioni dell'equilibrio acido-base, possono modificare i valori di IRV ed ERV. Particolare attenzione va posta alla misurazione della ERV, in quanto una sua sottostima consiste in una sovrastima del volume residuo calcolato. Infatti ERV è di norma sottratto dalla capacità funzionale residua proprio per calcolare il volume residuo (RV).

## Capacità funzionale residua

Si intende per capacità funzionale residua (FRC) il volume di gas che rimane nei polmoni alla fine di una normale espirazione. Rappresenta il punto di equilibrio tra la retrazione elastica interna dei polmoni e quella esterna della parete toracica. Una volta misurata, consente la determinazione del volume residuo, valore che si calcola sottraendo alla FRC il VRE. Il suo valore medio è di circa 3000 ml nell'adulto.

La sua misurazione è effettuata con tecniche a “circuitto chiuso”, che utilizzano quantità note di ossigeno, azoto o elio oppure tecniche a “circuitto aperto” (lavaggio dell'azoto: N<sub>2</sub> *wash-out*), oggi maggiormente utilizzate (Fig. 3).

Con il metodo del “circuitto aperto” si fa respirare ossigeno puro (100% O<sub>2</sub>) per alcuni minuti, al fine di lavare l'azoto dai polmoni la cui concentrazione, a tale livello, è in equilibrio con l'atmosfera o uguale a circa l'80%. L'utilizzazione di un analizzatore rapido di N<sub>2</sub> associato ad uno spirometro consente un'analisi respiro dopo respiro del N<sub>2</sub> espirato e il test viene protratto fin quando nei gas alveolari l'N<sub>2</sub> è inferiore a 1%. Viene così calcolata la FRC attraverso un



**Fig. 3.** Grafico che illustra il wash-out dell'azoto, utilizzato per determinare il valore di FRC

software che consente di determinare il suo valore apportando alcune correzioni basate su alcuni parametri quale, ad esempio, la temperatura ambientale e la viscosità dei gas.

Il volume residuo, a sua volta, è misurato indirettamente come una suddivisione di FRC. Valori elevati di FRC depongono per una iperdistensione parenchimale, quale si verifica nell'enfisema, nell'asma e nell'ostruzione bronchiolare oppure conseguenti ad una compensazione dovuta ad un'asportazione chirurgica di tessuto polmonare, ad una deformità toracica ed inefficienze meccaniche e muscolari che causano un aumento dello sforzo richiesto per respirare. Valori ridotti di FRC nonché di RV e TLC sono tipicamente diminuiti nei deficit ventilatori a carattere restrittivo (fibrosi polmonari, cifoscoliosi, deficit neuromuscolari, obesità, ecc.). Il decremento della FRC che si verifica quando un soggetto passa dalla posizione eretta a quella supina è di circa 800 ml ed è dovuto alla spinta del contenuto addominale sul diaframma. Il passaggio dalla posizione eretta a quella supina riduce la FRC poiché manca la spinta gravitazionale verso il basso degli organi addominali, il che riduce la ritrazione elastica esterna del torace.

## Volume residuo

Il volume residuo (RV) è misurato indirettamente come una suddivisione di FRC ( $RV = FRC - ERV$ ) e rappresenta la quantità di aria che rimane nei polmoni dopo un'espirazione forzata massimale. È condizionato dalla retrazione elastica interna dei polmoni e da quella esterna della parete toracica, nonché dalla compressione dinamica delle vie aeree durante l'espirazione forzata, nel momento in cui il collasso delle vie aeree intrappola aria nei polmoni.

Il suo valore normale, nell'adulto, è di 1500 ml. Il volume residuo è molto importante in quanto, a bassi volumi, previene il collasso degli alveoli che altrimenti richiederebbero enormi sforzi inspiratori per la loro reinsufflazione. Un suo aumento depone per un ristagno più o meno importante di aria nei polmoni ed è tipico dell'enfisema. Nel caso di valori di RV particolarmente elevati può essere presente una concomitante riduzione della capacità di diffusione del CO e deficit degli scambi gassosi di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> eventualmente associata ad ipossiemia e ritenzione di CO<sub>2</sub>. Valori ridotti di RV nonché di FRC e TLC sono tipicamente diminuiti nei deficit ventilatori a carattere restrittivo (fibrosi polmonari, cifoscoliosi, deficit neuromuscolari, obesità, ecc.).

Nei deficit ventilatori a carattere ostruttivo, invece, un aumento del RV si può associare o ad una riduzione della VC con TLC nella norma o a VC nella norma con TLC aumentata.

## Capacità vitale

La capacità vitale (VC) è il volume di gas espulso in seguito ad una lenta e completa espirazione dopo un'inspirazione massimale. Per distinguerla dalla capacità vitale forzata (FCV) è meglio definibile come capacità vitale lenta. Può essere misurata a partire da un'espirazione massima fino ad una inspirazione massimale o viceversa. La capacità vitale è uguale alla capacità polmonare totale meno il volume residuo oppure alla somma del volume corrente, del VRI e del VRE. Il suo valore varia fra i 3200 e i 4800 ml (Tabella 1). È condizionata dalla forza di contrazione dei muscoli inspiratori nonché dalla forza di retrazione elastica interna dei polmoni che si oppongono alla retrazione elastica esterna della parete toracica. Nell'adulto, si modifica in maniera direttamente proporzionale all'altezza ed è inversamente proporzionale all'età. Generalmente è più bassa nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Come tutti i volumi polmonari, differisce in maniera significativa in rapporto alla razza e all'etnia.

La capacità vitale ha una variabilità intra e interindividuale di circa il 20% potendosi modificare, anche nello stesso individuo, nelle diverse ore del giorno e nelle diverse posizioni del corpo.

Frequentemente ridotta nelle malattie polmonari croniche a carattere ostruttivo, la VC può diminuire in seguito ad una perdita di tessuto polmonare distensibile quale si verifica, ad esempio, nelle sindromi restrittive, nell'ostruzione del-

le piccole vie aeree, nella polmonite oppure in seguito ad interventi chirurgici di resezione parziale o totale a carico del polmone. Patologie che riducono lo spazio toracico, quali le malattie neuromuscolari, la cardiomegalia, il versamento pleurico oppure limitazioni dei movimenti del diaframma quali si osservano in gravidanza, tumori e ascite e limitazioni dei movimenti toracici conseguenti a cifoscoliosi o sclerodermia, rappresentano tutte cause in grado di provocare una diminuzione più o meno importante della VC.

Una diminuzione della VC suggerisce la misurazione della FRC, del VR e della TLC per poter eventualmente individuare un deficit ventilatorio di tipo restrittivo.

In assenza della misurazione di un'eventuale riduzione della capacità polmonare totale, una riduzione della sola capacità vitale, in presenza di un normale rapporto  $FEV_1/FVC$  può essere utilizzata per suggerire ma non per diagnosticare la presenza della restrizione. La capacità vitale può infine risultare aumentata in seguito allo sforzo e alle alterazioni dell'equilibrio acido-base.

## Capacità inspiratoria

Esattamente come la capacità polmonare totale, la capacità funzionale residua e la capacità vitale, la capacità inspiratoria (IC) è costituita dalla somma di più volumi polmonari. Rappresenta il più grande volume di gas inspirabile dopo una espirazione normale,  $IC = V_T + IRV$ . Il suo valore normale, nell'adulto, è di circa 3000 ml. Le sue variazioni sono di scarso significato diagnostico se considerate da sole. Una riduzione della IC, associata ad una riduzione del ERV, è indicativa di un difetto a carattere restrittivo.

## Capacità polmonare totale

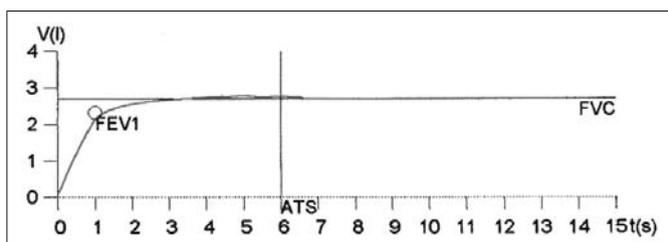
La capacità polmonare totale (TLC) è il volume di gas presente nei polmoni in seguito ad una inspirazione massimale, è uguale alla somma dei quattro volumi polmonari:  $TLC = VRI + V_T + VRE + RV$  oppure di  $FRC + IC$  o di  $VC + RV$ . Il suo valore normale, nell'adulto, è di circa 6000 ml. La misurazione della capacità polmonare totale è effettuata con tecniche a "circuito chiuso", che utilizzano quantità note di ossigeno, azoto o elio oppure tecniche a "circuito aperto" (lavaggio dell'azoto:  $N_2$  wash-out).

La capacità polmonare totale diminuisce, insieme alla FRC, al RV e alla VC, in corso di patologie che conducono ad una riduzione dell'area polmonare (fibrosi polmonari, atelettasia, edema polmonare, cardiomegalia, tumori, versamento pleurico, pneumotorace, ecc.).

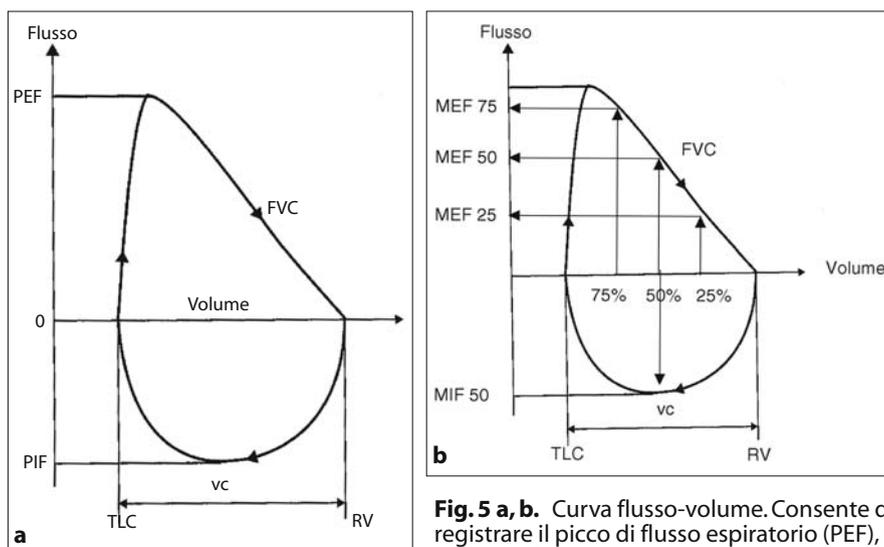
La TLC è generalmente normale o aumentata nei deficit ventilatori a carattere ostruttivo, come l'asma, le bronchiectasie, la bronchite cronica e l'enfisema. Nel caso di ristagno aereo (*air trapping*) la FRC e il RV risultano aumentati a danno della VC, mentre la TLC risulta sostanzialmente immodificata.

## Test di espirazione forzata

Eseguendo il test di espirazione forzata, è possibile valutare la pervietà delle vie aeree in condizioni dinamiche. Si ottengono, in tal modo, valutazioni funzionali ponendo in relazione sia il volume inspirato ed espirato con il tempo, sia il flusso espiratorio con il volume polmonare (Figg. 4, 5). Il test di espirazione forzata si esegue facendo dapprima respirare tranquillamente il soggetto. Ciò consente di raggiungere con certezza il livello respiratorio di FRC. Segue la completa inspira-



**Fig. 4.** Curva volume-tempo. Consente di stabilire, quale massimo valore ottenibile, la capacità vitale forzata (FVC) nonché il tempo impiegato per la sua esecuzione: 4-6 sec nel soggetto sano e fino a più di 20 sec nel soggetto con ostruzione grave. La curva volume-tempo consente inoltre di valutare il volume di gas espirato (FEV) in un determinato tempo (T) dall'inizio di una manovra di FVC :  $FEV_{0.5} = 60\%$  della FVC;  $FEV_1 = 83\%$  della FVC;  $FEV_2 = 94\%$  della FVC;  $FEV_3 = 97\%$  della FVC



**Fig. 5 a, b.** Curva flusso-volume. Consente di registrare il picco di flusso espiratorio (PEF), il picco di flusso inspiratorio (PIF), che corrisponde generalmente al 75% del PEF, e il flusso espiratorio massimo (MEF) al 75%, 50% e 25% di FVC che rimane da espirare. Il MEF50 è approssimativamente uguale al MIF50: l'alterazione di tale rapporto può essere suggestivo di ostruzione delle vie aeree

zione a partire da FRC e fino a TLC. Dopo un'apnea di 2 secondi il soggetto viene invitato a compiere una massima e continua espirazione forzata seguita, a sua volta, da una inspirazione completa.

Ogni spirogramma ottenibile dall'esame spirometrico è riproducibile se, in almeno due su tre test accettabili, sia il  $FEV_1$  sia la FVC sono contenuti in variazioni  $< 200$  ml ed è accettabile se il tempo espiratorio durante la FVC è di almeno 6 secondi e non vi sono artefatti, quali: tosse o chiusura della glottide nel primo secondo della fase espiratoria, terminazione precoce del test, sforzo variabile, mancata chiusura delle labbra intorno al boccaglio, ostruzione del boccaglio con la lingua o interposizione dei denti tra cavo orale e boccaglio.

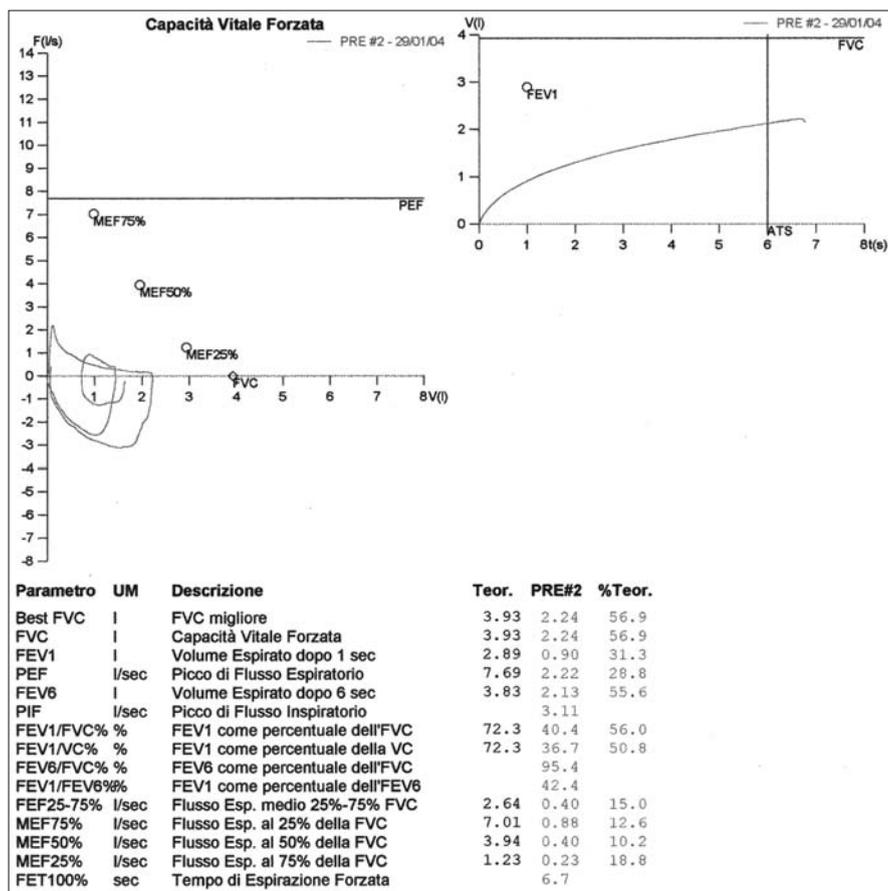
In occasione delle prove di funzionalità respiratoria, la posizione più efficace per dare la massima potenza ai muscoli respiratori è quella in piedi. Il soggetto, dopo una inspirazione massima fino a TLC ed un tempo di apnea di circa 2 secondi, espira rapidamente e completamente nel boccaglio dello spirometro, che registra il volume di aria espirato nel tempo.

Il volume totale di aria espirata è definito capacità vitale forzata (FVC), mentre il volume di aria espirata nel primo secondo della FVC corrisponde al Volume espiratorio massimo al secondo (VEMS o  $FEV_1$ ).

Un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo può essere definito come una sproporzionata riduzione del massimo flusso rispetto al massimo volume (VC) che può essere rimosso dal polmone. Nelle patologie a carattere ostruttivo, come l'asma bronchiale, FVC e  $FEV_1$  tendono a ridursi progressivamente in rapporto alla gravità della malattia, con un maggior decremento a carico del  $FEV_1$ . Anche i flussi espiratori massimi (MEFs) al 75, 50 e 25% della FVC, espressi in l/sec, tendono a ridursi progressivamente con l'incremento della componente ostruttiva determinata dalla malattia. Inoltre registrano l'eventuale pervietà delle piccole vie aeree, in quanto la registrazione viene effettuata nel tratto della curva flusso-volume che corrisponde all'ultima quota di aria contenuta nelle vie aeree prima del volume residuo.

Durante l'espirazione forzata il  $FEV_1$ , i MEFs e il PEF subiscono l'influenza delle resistenze aeree. Ne consegue che ad un aumento di queste ultime quale si osserva, ad esempio, in occasione della ipertrofia/contrattura del muscolo liscio del soggetto asmatico o in occasione di challenge bronchiali (metacolina, carba-coo, istamina, ecc.), oppure ancora quando il lume bronchiale è particolarmente chiuso dalle secrezioni o dalla presenza di un corpo estraneo, si ottiene una riduzione della capacità ventilatoria.

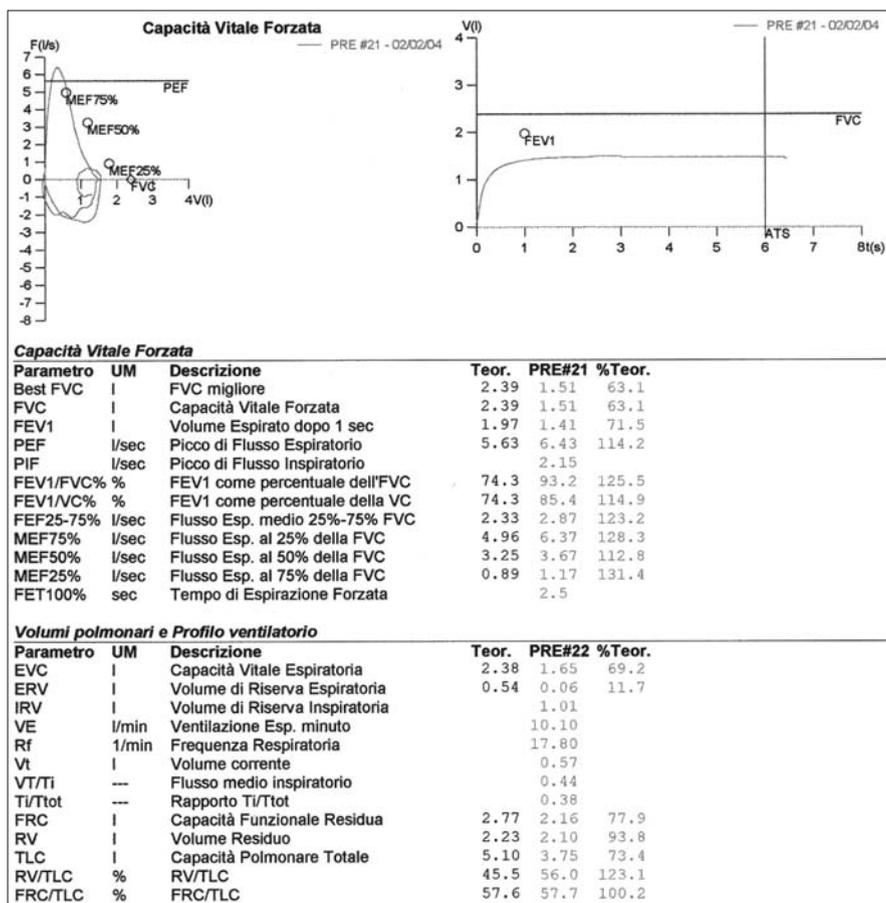
Nelle patologie a carattere restrittivo, la diagnosi funzionale è basata sulla riduzione della TLC. Una riduzione della VC, in presenza di un normale rapporto  $FEV_1/FVC$ , può essere utilizzata per suggerire ma non per diagnosticare la presenza della restrizione. La curva flusso-volume assume morfologie diverse a seconda della condizione morbosa (Figg. 6-8).



**Fig. 6.** Grave deficit ventilatorio di tipo ostruttivo. Si noti la concavità della parte discendente della curva espiratoria. Marcata riduzione del PEF, della FVC, del FEV<sub>1</sub>, del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC e dei flussi (MEF, 75%, 50%, 25%). Si noti il rapido collasso dei flussi dopo il PEF, conseguente alla chiusura delle vie aeree. Il PEF è inoltre fortemente ridotto rispetto al PIF. In alto e a destra si può osservare la curva volume-tempo

## Picco di flusso espiratorio

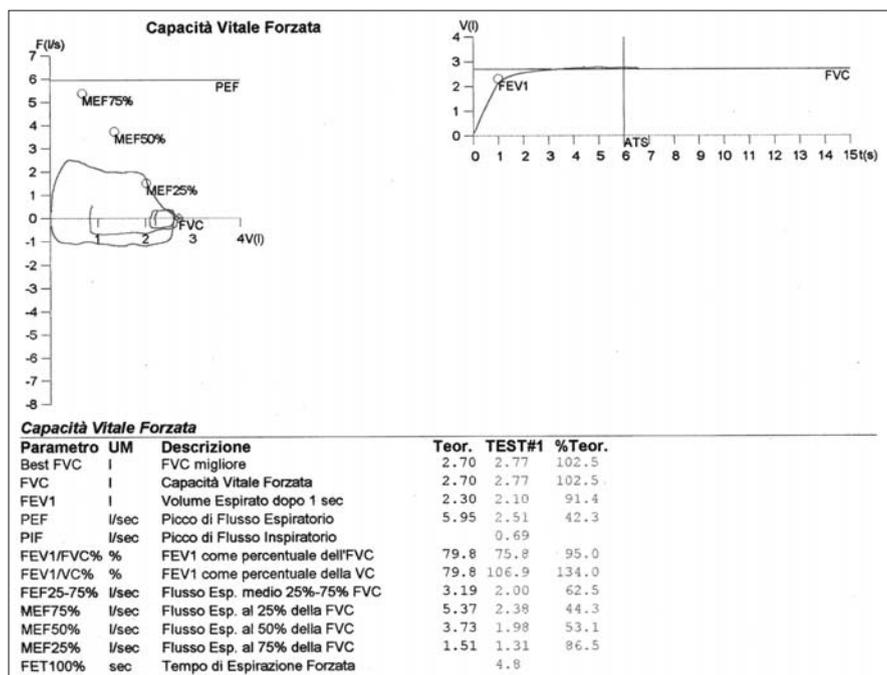
Il picco di flusso espiratorio (PEF) è il massimo flusso che si può ottenere in occasione di una manovra di FVC. Nelle sindromi ostruttive la trachea, con un'area di 3 cm<sup>2</sup>, rappresenta il maggior sito di limitazione al flusso aereo. Le variazioni che si verificano a tale livello possono essere verificate dalla misurazione del PEF che, pertanto, riflette prevalentemente il flusso a livello delle grandi vie aeree. Il soggetto inala fino a TLC ed espira con forza, rapidamente e completamente, in un misuratore di picco di flusso o in uno spirometro che registra, appunto, il massimo flusso espiratorio forzato durante la manovra di FVC.



**Fig. 7.** Moderato deficit ventilatorio di tipo restrittivo. Morfologia della curva simile a quella normale, ma di dimensioni ridotte e maggior ripidità della parte discendente della curva espiratoria. PEF nella norma a causa dell'aumento della rigidità polmonare, conseguente alla malattia interstiziale, che fornisce un elevato ritorno elastico nella fase espiratoria. Normale rapporto  $FEV_1/FVC$ . Riduzione del  $FEV_1$ , della capacità vitale e della TLC a causa della riduzione del volume polmonare

Il misuratore di picco di flusso è di facile utilizzo e viene fornito frequentemente ai pazienti asmatici per una auto-valutazione della malattia e al fine di poter verificare, previa registrazione dei dati, l'efficacia della terapia prescritta. Il PEF, essendo sforzo e volume-dipendente, si misura in l/sec, ed andrebbe eseguito correttamente e verificato nella sua riproducibilità.

Accuratezza e riproducibilità dei risultati ottenuti con i misuratori di picco di flusso possono inoltre variare sia fra i vari modelli disponibili sul mercato sia fra i singoli pezzi dello stesso modello. Per tale motivo è estremamente importante



**Fig. 8.** Ostruzione fissa delle grandi vie aeree: appiattimento della curva inspiratoria ed espiratoria con significativa riduzione dei flussi durante la fase inspiratoria ed espiratoria

che il paziente utilizzi sempre lo stesso apparecchio per misurare il PEF. I valori normali del PEF, nell'adulto sano, possono superare anche i 600 l/min.

Il PEF è sforzo-dipendente e rappresenta una misura del flusso, mentre il FEV<sub>1</sub> è una misura del volume. Essi non andrebbero, quindi, comparati fra loro anche se, in alcuni casi e particolarmente quando il PEF è stato ottenuto in seguito ad uno sforzo adeguato, le misurazioni percentuali del PEF possono concordare con quelle del FEV<sub>1</sub> misurato con uno spirometro. È stato infatti dimostrato che, dopo un attacco asmatico, il FEV<sub>1</sub> è ancora ridotto nonostante il PEF sia tornato ai suoi valori normali.

A tale proposito è importante sottolineare che alcune linee guida indicano una parità fra il FEV<sub>1</sub> e il PEF quando espressi come percentuali dei valori normali predetti e che l'asma può essere definita lieve, moderata o grave sulla base della misurazione del FEV<sub>1</sub> e del PEF.

Uno studio condotto da Sawyer et al., ha invece dimostrato come, nell'asma di differente gravità, vi sia una considerevole variazione fra la misurazione del FEV<sub>1</sub> e del PEF, quando tali parametri sono espressi in termini di percentuale dei valori predetti. Studi compiuti nei soggetti asmatici hanno inoltre confermato come il 50% delle letture del PEF non siano valide.

La registrazione del solo PEF domiciliare non è pertanto un gold standard, non essendo sufficiente nel monitorare la severità dell'asma. L'aggravamento clinico, del FEV<sub>1</sub> o della PD20 (dose di broncocostrittore in grado di provocare una riduzione del 20% del FEV<sub>1</sub>) possono passare inosservati. Pare quindi chiaro come un monitoraggio domiciliare del PEF possa rendersi utile a condizione che il paziente asmatico esegua periodici controlli clinico-funzionali, incluso il test di iperresponsività bronchiale.

Nel caso di soggetti affetti da BPCO è stato osservato come il FEV<sub>1</sub> possa ridursi del 33% del predetto mentre il PEF rimane, contemporaneamente, relativamente preservato al 60% del predetto. Tale discrepanza si verifica a causa della collassabilità secondaria alla perdita del tessuto elastico. Infatti, mentre il PEF è generato dal flusso istantaneo di aria proveniente dalla trachea nel primo 0,1 sec dell'espiazione, il FEV<sub>1</sub> include l'aria proveniente da vie aeree che hanno collassato dopo circa 0,2 sec dall'espiazione. All'inizio della fase espiratoria vi è un rapido incremento del flusso espiratorio sino a quando il flusso non diventa limitato a causa delle dimensioni delle vie aeree. A questo punto viene raggiunto il PEF. Nei soggetti normali, proseguendo con la fase espiratoria, il flusso espiratorio decrementa lentamente e progressivamente fino a raggiungere il volume residuo e, quindi, cessare.

Nei soggetti con BPCO, l'iniziale incremento rapido del flusso espiratorio è simile al caso precedente ma, poiché la pressione intratoracica aumenta, tale aumento pressorio è trasmesso alle grandi vie aeree che hanno perso il loro ritorno elastico.

Le vie aeree, pertanto, collassano e impediscono il passaggio dell'aria. Ne consegue una rapida riduzione del flusso dopo il PEF. Poiché la collassabilità delle vie aeree nella BPCO è variabile fra un soggetto e l'altro, anche il rapporto fra PEF e FEV<sub>1</sub> può variare.

In definitiva, mentre il PEF rappresenta esclusivamente un indice diagnostico, il FEV<sub>1</sub> è una misura sia della severità della malattia, giustificandone l'eventuale trattamento farmacologico, sia della prognosi.

## Capacità vitale forzata

La capacità vitale forzata (FVC) rappresenta il massimo volume di aria espirato durante il test di espiazione forzata dopo che il soggetto ha eseguito un'inspirazione fino a capacità polmonare totale.

Essendo una manovra sforzo-dipendente, non tutti i soggetti sono in grado di eseguirla in maniera accettabile. Nei soggetti normali la FVC è quasi uguale alla capacità vitale lenta (VC), potendo differire l'una dall'altra di circa il 5%. Nei deficit ventilatori a carattere ostruttivo, ad esempio nell'asma e di conseguenza in seguito all'aumento del tono del muscolo liscio bronchiale, nella BPCO e nelle bronchiectasie, la FVC può essere inferiore alla VC a causa di tappi di muco, tumori oppure a causa della compressione dinamica delle vie aeree in presenza di flussi elevati (collasso bronchiolare seguito da *air trapping*).

Nell'enfisema, a causa del deficit delle trazione radiale da parte del parenchima circostante, la FVC può ridursi in seguito alla perdita del supporto parietale delle piccole vie aeree che si traduce in un collasso, in seguito ad un'espiazione forzata, del tratto terminale delle piccole vie aeree. Di conseguenza, poiché l'aria intrappolata a livello alveolare non può essere espirata, la FVC misurata risulterà inferiore alla VC.

La FVC può risultare ridotta sia nelle patologie respiratorie a carattere ostruttivo sia in quelle a carattere restrittivo (fibrosi polmonare, tumori, versamento pleurico, cardiomegalia). In tal caso sia la FVC che il  $FEV_1$  risultano ridotti anche se il loro rapporto ( $FEV_1/FVC$ ) è tipicamente normale o aumentato contrariamente ai deficit ventilatori ostruttivi nei quali il  $FEV_1$  è ridotto molto più della FVC; di conseguenza il rapporto  $FEV_1/FVC$ , in questi ultimi casi, è basso.

Anche l'obesità e la gravidanza, interferendo con i movimenti diaframmatici e del torace, possono comportare una riduzione della FVC.

## Volume espiratorio massimo nel primo secondo e indice di Tiffeneau

Il volume espiratorio massimo nel primo secondo (indicato con VEMS o più frequentemente  $FEV_1$ ) rappresenta il volume di aria espirato dall'adulto nel primo secondo durante il test di FVC.

$FEV_1$ , espresso in litri (l), deve essere corretto a BTPS, cioè rispetto alla temperatura corporea, alla pressione, saturata con vapore acqueo; il tempo è espresso in secondi. Poiché nei bambini la FVC è spesso espirata in meno di 1 secondo, viene generalmente utilizzato il  $FEV_{0,5}$ , cioè la misurazione del volume di aria espirata nel primo 0,5 sec. della FVC.  $FEV_1$  si riduce sia nei deficit ventilatori a carattere ostruttivo sia in quelli a carattere restrittivo.

$FEV_1$  può anche essere espresso come percentuale della VC in questo caso è definito "indice di Tiffeneau" ( $FEV_1/VC$ ); anche se molte volte, è utilizzato il rapporto  $FEV_1/FVC$ , al fine di poter valutare l'efficienza della dinamica toraco-diaframmatica e le condizioni di elasticità del parenchima polmonare.

Il rapporto  $FEV_1/VC$  tende a diminuire in seguito all'aumentare degli anni. Infatti è di circa il 70% nell'anziano sano, mentre nel soggetto sano < 65 anni è superiore all'80%. Nei deficit ventilatori a carattere restrittivo, quali le malattie neuromuscolari e le interstiziopatie polmonari, si riduce sia il  $FEV_1$  sia la TLC e, poiché il  $FEV_1$  è ridotto in proporzione alla perdita di volume polmonare, il rapporto  $FEV_1/FVC$  risulta inalterato ( $FEV_1/VC=1$ ). Si noti tuttavia che la diagnosi funzionale di patologia restrittiva è basata sulla riduzione della TLC. Una riduzione della VC, in presenza di un normale rapporto  $FEV_1/VC$  o  $FEV_1/FVC$ , può essere utilizzato per suggerire, ma non per diagnosticare la presenza della restrizione. Nei deficit ventilatori a carattere ostruttivo (ad esempio asma, BPCO, bronchiolite obliterante, bronchiectasie) il flusso risulta maggiormente compromesso rispetto al volume. Di conseguenza la riduzione del  $FEV_1$  è notevolmente superiore a quella della FVC e il rapporto  $FEV_1/VC$  si riduce.

Pertanto il rapporto  $FEV_1/VC < 0,7$  è diagnostico per un'ostruzione bronchiale mentre la severità dell'ostruzione è misurata dalla riduzione del  $FEV_1$ .

## Massima ventilazione volontaria

La massima ventilazione volontaria (MVV) è il più grande volume che può essere respirato durante un intervallo di 10-15 secondi con uno sforzo volontario. È registrato in l/min ed è un test che coinvolge l'intero sistema respiratorio.

È infatti influenzato: a) dallo stato dei muscoli respiratori; b) dalla *compliance* del sistema polmoni-torace; c) dalla condizione del meccanismo del controllo ventilatorio; d) dalla resistenza offerta dalle vie aeree e dai tessuti.

La massima ventilazione volontaria, che nel soggetto sano ha valori compresi fra 150 e 200 l/min, offre una variabilità intraindividuale di circa il 30% così che solo una grande riduzione di tale parametro è da considerarsi significativa.

La MVV è tipicamente diminuita in modo marcato nei soggetti con malattia ostruttiva moderata o grave, per aumento delle resistenze delle vie aeree e/o a causa di un'iperdistensione alveolare. Poiché inoltre sia i muscoli inspiratori sia quelli espiratori sono utilizzati nella manovra di massima ventilazione volontaria, una debolezza muscolare o una diminuzione dell'endurance di entrambi i sistemi può influenzare il test e fornire dei bassi valori. Nello stesso modo, una cattiva coordinazione dei muscoli respiratori, a causa di un deficit neurologico, può essere causa di un abbassamento dei volumi della massima ventilazione volontaria.

La manovra è dipendente in larga parte dallo sforzo soggettivo e dalla cooperazione. Pertanto bassi valori di massima ventilazione volontaria dovrebbero essere valutati per essere certi che la riduzione sia il risultato di un'ostruzione, di una debolezza muscolare, di un inadeguato controllo ventilatorio, o di una scarsa collaborazione da parte del soggetto.

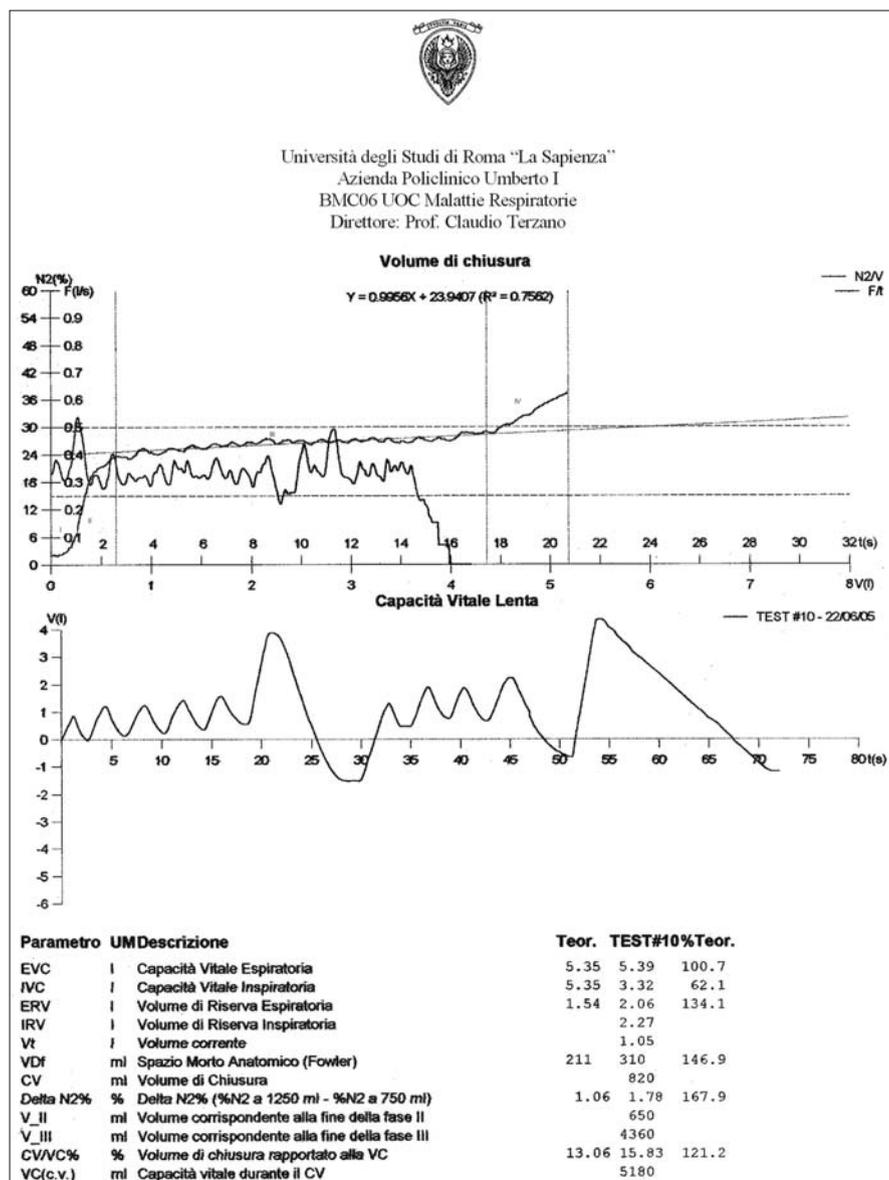
Questo test è quindi fra i più impegnativi in campo spirografico per cui, in taluni pazienti, si preferisce ricorrere alla determinazione indiretta, che si ottiene moltiplicando per 30 il valore in litri del  $FEV_1$ . Tale cifra è stata proposta da Tiffeneau in quanto corrispondente al numero ottimale di atti respiratori massimali che un soggetto sano può compiere nell'unità di tempo.

## Volume di chiusura

Per volume di chiusura si intende il volume polmonare a livello del quale inizia la chiusura delle piccole vie aeree nelle zone polmonari medio-inferiori (Fig. 9).

Nel soggetto giovane e sano corrisponde a circa il 100% della capacità vitale. Il volume di chiusura aumenta con l'età fino a raggiungere, nell'anziano >65 anni, il valore della FRC.

In particolare, il *single breath nitrogen test* si propone di individuare squilibri di ventilazione tra diverse zone del polmone. In tale test lo sperimentatore fa



**Fig. 9.** Volume di chiusura: fasi conseguenti ad un'inspirazione massimale di ossigeno al 100%. Fase I: gas proveniente dalle vie aeree superiori (gas dello spazio morto puro). In questa fase viene espirato solo ossigeno. Fase II: gas di provenienza bronchiale ed alveolare. Aumento improvviso della concentrazione di N<sub>2</sub>. Fase III: plateau provocato dall'espirazione del gas alveolare. In questa fase le concentrazioni di O<sub>2</sub> e N<sub>2</sub> variano lentamente. Fase IV: brusco aumento della concentrazione di N<sub>2</sub> che continua fin quando non viene raggiunto il volume residuo. La maggior parte del gas proviene dagli apici polmonari e si può dedurre il tracciato del volume polmonare al quale le vie aeree delle zone più declivi iniziano a chiudersi

compiere, al soggetto del quale si vuole esplorare lo stato funzionale delle piccole vie aeree, una inspirazione pari alla capacità vitale seguita dal monitoraggio, durante la successiva espirazione, della concentrazione di azoto a livello orale.

In caso di conclamata malattia delle piccole vie aeree, si osserva la comparsa anticipata della fase 4 rispetto a quanto avviene nel soggetto normale. Ciò si verifica in seguito alla chiusura, a bassi volumi di riempimento polmonare, delle vie aeree della base del polmone ed alla maggiore partecipazione degli apici polmonari, scarsamente ventilati, alla espirazione. In tal modo può essere identificato il volume di chiusura che viene espresso come percentuale della capacità vitale.

Varie malattie sono in grado di determinare una precoce chiusura delle piccole vie aeree, quindi aumento del volume di chiusura, in particolare le bronchiti croniche e l'enfisema.

Un aumento del volume di chiusura è stato anche descritto nello scompenso di cuore sinistro secondario ad infarto del miocardio, a causa della presenza di manicotti di edema interstiziale che comprimono le piccole vie aeree o le sottraggono alla normale trazione del parenchima circostante. Il volume di chiusura è più elevato della FRC fino ai 6-8 anni di età a causa delle scarse proprietà elastiche dei polmoni in età pediatrica, motivo per il quale la chiusura delle vie aeree si verifica durante la normale ventilazione, il che conduce ad un aumento della differenza di tensione di ossigeno alveolo-arterioso e ad una normale  $\text{PaO}_2$ .

È stato poi osservato che nel soggetto adulto sano sia la ventilazione sia la perfusione sono relativamente più elevate in direzione della gravità in tutte le posizioni assunte dal corpo. Invece, studi con gas radioattivi hanno messo in evidenza come, nei soggetti sani, sia in posizione eretta che supina, la ventilazione a livello delle zone polmonari dipendenti possa essere gravemente alterata quando si respira a bassi volumi polmonari, cioè in prossimità del volume residuo. Tale fenomeno è stato attribuito alla chiusura delle vie aeree (intrappolamento) nelle zone polmonari dipendenti. Affinché si possa verificare la chiusura delle vie aeree la pressione pleurica deve essere più elevata della pressione delle vie aeree, come si può osservare nei soggetti giovani, poiché il volume polmonare è ridotto in direzione del volume residuo.

In seguito ad un atto inspiratorio, pertanto, le unità chiuse a livello delle regioni polmonari inferiori non ricevono aria finché non si raggiunge una pressione critica di apertura. Di conseguenza la ventilazione è dirottata prevalentemente a livello delle regioni polmonari superiori.

Dal canto suo, a bassi volumi polmonari, il flusso ematico polmonare a livello delle zone polmonari inferiori è fortemente ridotto. Pertanto le zone polmonari inferiori riducono considerevolmente la loro ventilazione in relazione alla loro perfusione e, di conseguenza, gli scambi gassosi polmonari possono risultare alterati. Infatti Nunn et al. hanno dimostrato che quando un soggetto sano respira a bassi volumi polmonari la sua saturazione di ossigeno diminuisce.

È stato poi osservato da Dollfuss et al. che, in un soggetto giovane in posizione seduta, la chiusura delle vie aeree a livello delle zone polmonari dipendenti è presente esclusivamente a volumi polmonari di circa il 40% della TLC mentre nei

soggetti di 65-75 anni ciò si verifica a più alti volumi polmonari (54% della TLC). Tale fenomeno è stato attribuito alla perdita del ritorno elastico del polmone senile e alla ridotta resistenza al collasso delle vie aeree. Anche nei fumatori è stato dimostrato un lieve incremento del volume di chiusura.

Altri studi hanno poi dimostrato che nei soggetti sani in posizione supina la chiusura delle vie aeree, a livello delle zone polmonari dipendenti, si verifica in un'età più giovane (44 anni) rispetto alla posizione eretta e che tale differenza è provocata dalla riduzione della FRC in posizione supina.

Nei soggetti sani maggiori di 65 anni in posizione seduta e nei soggetti di 44 anni in posizione supina alcune delle vie aeree possono rimanere chiuse durante la respirazione a riposo, mentre altre si possono chiudere solamente durante parte del ciclo respiratorio. Infatti, alcune vie aeree possono raggiungere la pressione critica di apertura all'inizio dell'inspirazione, mentre altre possono aprirsi solamente verso la fine dell'espiazione, cioè quando le pressioni pleuriche sono per la maggior parte negative.

Similmente, alcune vie aeree possono raggiungere la loro pressione critica di chiusura all'inizio dell'espiazione, mentre altre possono chiudersi solamente verso la fine dell'espiazione, cioè quando le pressioni pleuriche sono in gran parte positive. Pertanto, poiché alcune porzioni dei polmoni possono essere completamente non ventilate, altre possono essere sottoventilate a diversi livelli.

Si può dedurre che in posizione supina le variazioni delle differenze alveoloarteriose di ossigeno possono essere più marcate rispetto alla posizione eretta, in particolare con l'avanzare degli anni. Infatti, è stato dimostrato che, nei soggetti anziani sani, la  $PO_2$  arteriosa è più bassa in posizione supina rispetto alla posizione eretta o seduta. Di ciò si deve tenere particolare conto quando si tende a comparare i valori ottenuti con quelli di riferimento dell'emogasanalisi, considerando che in posizione supina la tensione di ossigeno arteriosa si riduce con l'età per circa 0,42 mmHg/anno, mentre in posizione seduta la riduzione è pari a 0,27 mmHg/anno.

Nel polmone sano, a causa della differenza di pressione idrostatica, il flusso ematico per unità di volume aumenta dall'apice verso la base, raggiungendo i valori più elevati a livello delle basi polmonari e venendo modificato dalla variazioni posturali.

Anche la distribuzione della ventilazione è gravità-dipendente: nel soggetto sano la ventilazione alle basi supera quella agli apici respirando a FRC. Pertanto, ogni variazione posturale condiziona la distribuzione della ventilazione così come il flusso ematico. Ne deriva che il polmone dipendente (che in questo caso assume il ruolo di base polmonare) risulta maggiormente ventilato rispetto alla porzione di polmone che si trova superiormente, che in questo caso assume il ruolo di apice polmonare, quando si assume la posizione di decubito laterale.

Nei soggetti sani non esistono particolari differenze negli scambi gassosi fra la posizione di decubito laterale destra e quella sinistra mentre è stato osservato, nel caso di malattia di un solo polmone, che la  $PaO_2$  è significativamente più elevata quando il paziente giace sul lato del polmone sano. Tale incremento della  $PaO_2$

rappresenta probabilmente il risultato di un aumentato shunt destro-sinistro o di un aumento della ventilazione rispetto alla perfusione quando il polmone sano si trova ad essere quello dipendente, cioè quello situato sul lato del decubito.

All'opposto di quanto si osserva nell'adulto, l'ossigenazione in età infantile può essere aumentata se il bambino è posizionato con il polmone malato sul lato del decubito. Nei neonati e nei bambini fino a 27 mesi Davies H. et al. hanno infatti potuto rilevare che la ventilazione è distribuita prevalentemente nella porzione di polmone superiore, cioè quella che assume il ruolo di apice. La parete toracica di un neonato e di un bambino è meno rigida rispetto a quella dell'adulto e la pressione pleurica a riposo è più vicina alla pressione atmosferica. Pertanto, nella posizione di decubito laterale, la chiusura delle vie aeree periferiche si verifica più facilmente nelle regioni polmonari che si trovano sul lato del decubito e la ventilazione è distribuita verso il polmone che si trova controlateralmente. Un'ulteriore spiegazione di ciò può essere data da una maggior differenza della pressione idrostatica trans-addominale nel neonato e nel bambino che riduce il vantaggio funzionale della porzione di diaframma che si trova sul lato del decubito.

Nel caso di un aumento del volume di chiusura è possibile osservare anche nell'adulto un capovolgimento della distribuzione gravitazionale della ventilazione a FRC. Di conseguenza, le vie aeree collocate sul lato del decubito tendono a chiudersi durante la respirazione tranquilla così come si verifica nei soggetti anziani.

La capacità di chiusura (CC) è data dalla somma del volume di chiusura e del volume residuo. Quando il volume di chiusura aumenta fino a quando  $CC > FRC$ , una parte del flusso ematico polmonare potrà essere distribuito ad alveoli con vie aeree chiuse, di solito nelle parti dipendenti del polmone, cioè quelle parti che si trovano sul lato del decubito. In seguito a ciò si può osservare un ridotto rapporto ventilazione/perfusione e una riduzione dell'ossigenazione arteriosa.

Ogni fisiologica riduzione della FRC può esaltare tale differenza, come si può osservare in occasione della variazioni posturali. È noto infatti che la FRC in posizione supina è notevolmente inferiore rispetto a quella in posizione eretta, tanto che anche nei soggetti con età  $> 44$  anni la CC può eguagliare o superare la FRC quando questi si trovano in posizione supina. Nella posizione eretta, invece, la CC non supera la FRC fino a circa i 65 anni di età. Pertanto l'avvicinamento del volume di chiusura alla FRC è funzione dell'età.

Il volume di chiusura aumenta nei fumatori e nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia ed è probabile che aumenti anche nel caso di polmonite unilaterale o tubercolosi polmonare.

Nell'anziano le porzioni superiori dei polmoni sono maggiormente perfuse rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, in una malattia parenchimale come la polmonite o la tubercolosi, il riempimento degli alveoli può essere causa di anormalità degli scambi gassosi e la vasocostrizione polmonare ipossica può essere causa di riduzione del flusso ematico polmonare a livello degli alveoli scarsamente ventilati.

Pertanto non solo la postura ma anche il volume di chiusura gioca un ruolo importante nel determinare il grado di ossigenazione in occasione del decubito laterale.

## Lettere consigliate

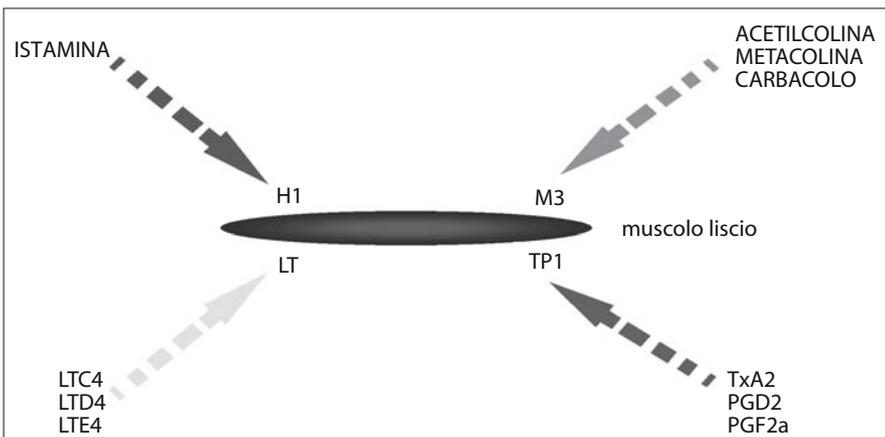
- American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144(5):1202-1218
- American Thoracic Society, European Respiratory Society (2005) ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1463-1471
- Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH et al (2005) North West Adelaide Cohort Health Study Team. Spirometric criteria for asthma: adding further evidence to the debate. *J Allergy Clin Immunol* 116:976-982
- Bosse CG, Criner GJ (1993) Using spirometry in the primary care office. A guide to technique and interpretation of results. *Postgrad Med* 93:122-124, 129-130, 133-136
- Brusasco V, Crapo R, Viegi G (2005) American Thoracic Society; European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 26:1-2
- Cooper CB (2005) Assessment of pulmonary function in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 26:246-252
- Crapo RO, Jensen RL (2003) Standards and interpretive issues in lung function testing. *Respir Care* 48:764-772
- Doherty DE (2004) The pathophysiology of airway dysfunction. *Am J Med* 117 [Suppl 12A]:11S-23S
- Eaton T, Withy S, Garrett JE et al (1999) Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 116:416-423
- Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW (1994) Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med* 149:S9-S18; discussion S19-S20
- Evans SE, Scanlon PD (2003) Current practice in pulmonary function testing. *Mayo Clin Proc* 78(6):758-763
- Gross NJ (2005) Chronic obstructive pulmonary disease outcome measurements: what's important? What's useful? *Proc Am Thorac Soc* 2:267-271; discussion 290-291
- Levy SA (2004) Repeatability of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1336
- McKay RT, Lockey JE (1991) Pulmonary function testing: guidelines for medical surveillance and epidemiological studies. *Occup Med* 6:43-57
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J et al (2005) General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26:153-161
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26:948-968
- Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Porcel G (1996) Analysis of variability in interpretation of spirometric tests. *Respiration* 63:131-136
- Reddel HK, Vincent SD, Civitico J (2005) The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 60:164-167
- Virchow JC (2004) Guidelines versus clinical practice-which therapy and which device? *Respir Med* 98 [Suppl B]:S28-S34
- Wang JS (2004) Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. *Respir Med* 98:598-605
- Wanger J, Clausen JL, Coates A et al (2005) Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 26:511-522
- Weder MM, Donohue JF (2005) Role of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 26:221-234
- Yurdakul AS, Dursun B, Canbakan S et al (2005) The assessment of validity of different asthma diagnostic tools in adults. *J Asthma* 42:843-846
- Zach MS (2000) The physiology of forced expiration. *Paediatr Respir Rev* 1:36-39

## Test di iperresponsività bronchiale

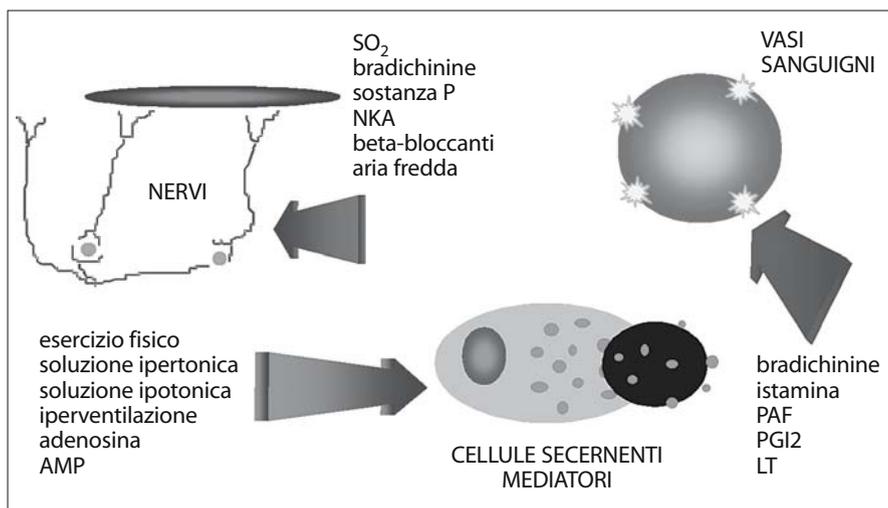
C. TERZANO

In seguito alla provocazione con vari stimoli, i bronchi possono rispondere con una ostruzione delle vie aeree. Gli stimoli possono essere specifici o non specifici. Gli stimoli che inducono una risposta immunologica, quale la risposta IgE-mediata evocata dagli allergeni (atopia), sono definiti “stimoli specifici”. Fra questi sono state individuate diverse sostanze con proprietà antigeniche, caratteristiche dell’asma atopico: polveri di casa, peli e forfora di animali (cane gatto, coniglio, ecc.), pollini di piante (graminacee, alberi, ecc.) e spore di muffe.

Gli stimoli non-allergici, quali metacolina, istamina, aria fredda,  $SO_2$ , ozono, soluzioni ipo e ipertoniche, esercizio, sono invece definiti come “stimoli non specifici”. Nel loro insieme i suddetti stimoli inducono una broncocostrizione sia direttamente sia indirettamente. La broncocostrizione indotta direttamente avviene mediante la stimolazione di recettori specifici come quelli H1 per l’istamina e quelli M3 per la metacolina, che controllano i fenomeni di eccitazione-contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree. Quella indiretta avviene stimolando i neuroni afferenti con attivazione di riflessi colinergici e peptidergici (per esempio bradichinina,  $SO_2$  e metabisolfito), oppure inducendo la secrezione di mediatori da parte di cellule come i mastociti (per esempio mediante esercizio fisico, iperventilazione isocapnica, adenosina e aerosol non isotonico) (Figg. 1, 2).



**Fig. 1.** Meccanismi “diretti” di iperresponsività bronchiale: sostanze che agiscono direttamente sui recettori del muscolo liscio bronchiale



**Fig. 2.** Meccanismi "indiretti" di iperresponsività bronchiale: sostanze che agiscono a livelli diversi: nervi, cellule secernenti mediatori, vasi sanguigni

Vi sono test di provocazione bronchiale di tipo specifico che utilizzano allergeni o sostanze da esposizione occupazionale per indurre il broncospasmo e sono utilizzati prevalentemente in medicina del lavoro per valutare il grado di asma occupazionale.

A parità di stimolazione bronchiale vi è un'importante differenza nel grado di ostruzione delle vie aeree fra un soggetto asmatico ed uno non asmatico.

Il *gold standard* per la valutazione in laboratorio dell'iperresponsività bronchiale è rappresentato dal metodo dosimetrico con metacolina. La metacolina è preferita rispetto all'acetilcolina per la sicurezza in termini di rapida inattivazione, per i minori effetti collaterali provocati dall'istamina (*rush* e cefalea) e carbacolo (scialorrea e sudorazione) e per la buona tollerabilità da parte del paziente. Dal punto di vista farmacologico, la metacolina è l'omologo C-metilato dell'acetilcolina, che a sua volta è l'acetil derivato della colina. Pur possedendo le stesse proprietà farmacologiche dell'acetilcolina, rispetto a quest'ultima ha una maggiore durata d'azione (circa 20 minuti), in quanto è metabolizzata più lentamente dall'acetilcolinesterasi. I suoi effetti sono inoltre facilmente bloccabili dall'atropina.

In particolare, la metacolina differisce dall'acetilcolina principalmente per la sua maggiore durata e selettività d'azione. La sua azione è più prolungata in quanto essa viene idrolizzata dall'acetilcolinesterasi molto più lentamente dell'acetilcolina ed è quasi completamente resistente all'idrolisi da parte di colinesterasi aspecifiche o della butirrilcolinesterasi.

La sua selettività si manifesta con lievi azioni nicotiniche e una predominanza di azioni muscariniche, più rilevanti sul sistema cardiovascolare rispetto all'acetilcolina, in particolare per quanto riguarda la vasodilatazione, la diminuzione della frequenza e della forza di contrazione cardiaca (effetti cronotropo e inotropo negativi).

Nei soggetti cardiopatici l'ipotensione indotta da tale farmaco può, in alcuni casi, ridurre gravemente il flusso sanguigno coronarico, soprattutto se già compromesso. Altri effetti indesiderati sono rappresentati prevalentemente da: aggravamento dei sintomi da ulcera peptica, arrossamento cutaneo, sudorazione, cefalea, scialorrea e disturbi visivi (miosi).

La metacolina viene fornita, generalmente, sotto forma di polvere cristallina contenuta in flaconcini sigillati e precedentemente sterilizzati. La polvere è altamente igroscopica e pertanto deve essere conservata in frigorifero in un contenitore asciutto dotato di dessiccatore. La polvere, fornita in varie concentrazioni, è diluibile con soluzione fisiologica che, da sola o con l'aggiunta di fenolo allo 0.4% (al fine di ridurre il rischio di contaminazione batterica), può essere utilizzata come soluzione tampone.

Il pH delle soluzioni di metacolina è moderatamente acido e stabile. Tuttavia, una volta costituite, esse devono essere utilizzate subito oppure conservate alla temperatura di 4°C, per ottenere una stabilità di circa tre mesi, avendo cura di evitare contaminazioni batteriche, in grado di degradare rapidamente il prodotto. Poiché la temperatura è in grado di interferire con l'output del nebulizzatore, è necessario riportare a temperatura ambiente le soluzioni precedentemente raffreddate.

Tuttavia, se non proprio strettamente necessario, è preferibile costituire le soluzioni di metacolina alle varie concentrazioni da utilizzare immediatamente prima del test, anche in considerazione del fatto che le soluzioni di metacolina a più bassa concentrazione sono meno acide rispetto alle concentrazioni più elevate e tendono quindi a perdere rapidamente la loro potenza.

Rimane inoltre da considerare il fatto che le soluzioni residue all'interno dell'ampolla alla fine del test non vanno riutilizzate, in considerazione della progressiva concentrazione cui vanno incontro con la nebulizzazione.

Prima di ogni test, ogni ampolla contenente metacolina ai vari dosaggi, deve essere riempita secondo il suo volume di riempimento massimo con nuove soluzioni.

Per quanto riguarda il protocollo esecutivo, molti sono quelli utilizzati, ognuno con i propri vantaggi e svantaggi. Qualunque sia il metodo utilizzato esso richiede, per la sua esecuzione, un FEV<sub>1</sub> basale superiore al 70% del teorico.

Poiché la somministrazione per via inalatoria di alcuni farmaci (corticosteroidi, cromoni) è in grado di ridurre l'iperresponsività bronchiale, la valutazione del livello di gravità di quest'ultima rappresenta un fattore estremamente importante nel giudicare l'efficacia clinica del farmaco stesso.

La tendenza delle vie aeree a contrarsi troppo e troppo facilmente è una caratteristica importante, ma non unica dell'asma, potendosi riscontrare frequentemente anche nelle altre broncopneumopatie croniche e nei soggetti con rinite atopica.

Dal punto di vista clinico, l'iperresponsività bronchiale è la causa del respiro sibilante e della dispnea che si possono verificare dopo l'esposizione ad allergeni, irritanti ambientali, aria fredda, esercizio fisico (iperventilazione), oppure nel

corso di infezioni virali. Frequentemente, infatti, l'iperresponsività bronchiale può rendersi manifesta in seguito ad infezioni virali a carico delle vie aeree superiori oppure dopo vaccinazione con virus influenzale.

Gli studi fino ad oggi condotti hanno pertanto indicato l'importanza della iperresponsività bronchiale nella patogenesi dell'asma, dimostrando inoltre che il livello di iperresponsività delle vie aeree è in genere correlato alla gravità della malattia.

Il deficit  $\beta 2$ -recettoriale indotto dalla flogosi è, sul piano patogenetico, particolarmente importante in quanto potrebbe aggiungersi ad un deficit congenito ed essere ulteriormente accentuato dalla somministrazione di  $\beta 2$ -agonisti (tolleranza farmacologica o *down-regulation*).

I meccanismi sino ad ora considerati, soprattutto in relazione alla flogosi, comportano tutti una abnorme stimolazione della muscolatura liscia bronchiale, che si traduce in una esagerata reazione spastica in risposta a stimoli di intensità relativamente bassa. All'amplificazione degli effetti spasmogeni di tali stimoli provvedono, in sinergismo, le lesioni dell'epitelio, lo squilibrio del sistema autonomo e l'aumentata liberazione e/o la diminuita distruzione di mediatori chimici provenienti dalle cellule effettrici primarie e secondarie.

In assenza di alterazioni a carico della muscolatura bronchiale e delle caratteristiche geometriche e meccaniche dei bronchi e del parenchima peribronchiale, il grado di ostruzione bronchiale, anche con stimolazioni particolarmente intense, non sarà mai elevato al punto da generare crisi asfittiche.

Infatti, se si esegue in questi soggetti (asmatici in fase intercritica, con alterazioni flogistiche bronchiali modeste e normale ritorno elastico polmonare) un test di stimolazione bronchiale con metacolina, si osserva che la relativa curva dose-risposta, pur essendo spostata a sinistra, e pur denunciando quindi una aumentata sensibilità allo stimolo spasmigeno, tende abbastanza presto ad appiattirsi, orizzontalizzandosi, prima che sia raggiunto un severo grado di ostruzione.

Quando l'asma si riacutizza, anche la capacità di ostruzione massimale aumenta; si abbassa di conseguenza il plateau della curva dose-risposta, fino al punto, nelle fasi più critiche, di non essere più raggiungibile, in quanto interviene prima un grado di ostruzione talmente marcato da rendere impossibile la prosecuzione del test. In tal caso i fattori che esasperano gli effetti ostruttivi del broncospasmo sono rappresentati dall'ispessimento flogistico della parete bronchiale sottostante alla muscolatura e dall'ingombro catarrale intraluminal.

Ad essi si aggiunge, per effetto della flogosi peribronchiale, una riduzione delle forze elastiche parenchimali che, con la loro trazione eccentrica, limitano la capacità di accorciamento della muscolatura bronchiale.

A differenza dell'asmatico, il bronchitico risulta più sensibile all'istamina che alla metacolina e scarsamente sensibile agli stimoli osmolari (nebbia, iperventilazione). Ancora, nel bronchitico, esiste una forte correlazione fra iperreattività ed ostruzione basale e questo sottolinea l'importanza dei fattori postgiunzionali, fra i quali, nell'enfisematoso, particolare rilievo assume il diminuito ritorno elastico polmonare.

Un tipo particolare di iperreattività postgiunzionale è invece quella che si riscontra nei pazienti con scompenso cardiaco sinistro.

In questi casi i fattori più importanti sembrerebbero rappresentati dall'edema e dalla congestione vascolare. È stato infatti osservato come la metoxamina, alfa-stimolante vasocostrittore, attenua la reattività alla metacolina e che tale effetto protettivo è prevenuto dall'alfa-bloccante fentolamina.

Probabile disturbo funzionale composito, l'iperresponsività appare pertanto associata ad alterazioni infiammatorie delle vie aeree sia nell'asma sia nella BPCO. Nella Tabella 1 è evidenziata l'incidenza dell'iperresponsività bronchiale a diversi stimoli nei pazienti con asma e BPCO. Le differenze osservabili suggeriscono che esistono diversi profili di iperresponsività bronchiale nei due gruppi di pazienti. Pazienti con asma e BPCO differiscono inoltre tra loro per la diversa suscettibilità a vari stimoli (Tabella 2). Ne deriva che l'efficacia terapeutica dei farmaci nei confronti dell'iperresponsività bronchiale non può essere valutata utilizzando una singola modalità di provocazione anche se, generalmente, i test con istamina e metacolina sono da preferire nella diagnosi e nel *follow-up* dei pazienti asmatici. La loro indicazione principale è quella di escludere l'asma in presenza di una spirometria normale.

La risposta delle vie aeree ad uno dei diversi stimoli sopraelencati può essere valutata attraverso il rapporto fra la dose dell'agonista e il grado di ostruzione delle vie aeree (curva dose risposta).

**Tabella 1.** Iperresponsività bronchiale a differenti stimoli in soggetti con asma e BPCO

Stimolo	Asma (%)	BPCO (%)
Metacolina	75	64
Istamina	82	36
Propranololo	67	21
Iperventilazione	96	11
Nebbia	30	81
SO <sub>2</sub>	95	30

**Tabella 2.** Iperresponsività bronchiale a differenti stimoli in soggetti con asma e BPCO

Stimolo	Asma	BPCO
Metacolina	++++	++
Istamina	++++	+++
Propranololo	+++	+
Iperventilazione/aria fredda	+++	+
Nebbia/aerosol ipotonico	+ adulti - bambini	++
SO <sub>2</sub>	+++	+

Il FEV<sub>1</sub> rappresenta l'indice funzionale respiratorio di prima scelta. La risposta al *challenge* è misurata tre minuti dopo l'inalazione. Il test viene interrotto alla comparsa di una diminuzione del 20% del FEV<sub>1</sub> (PD20 FEV<sub>1</sub> con metodo dosimetrico) e la costruzione della curva dose-risposta consente di formulare la diagnosi. La prova farmacodinamica con il broncocostrittore è sicura se: il valore basale del FEV<sub>1</sub> è  $\geq 2$  litri; viene usato un protocollo standard e la dose iniziale è bassa; sono prontamente disponibili ossigeno e  $\beta$ 2-adrenergici; il test è condotto da personale in grado di eseguire direttamente anche i controlli di qualità sugli apparecchi utilizzati (dosimetro, solenoide, ampolla, spirometro, bilancia di precisione). È infatti indispensabile che la dose di broncocostrittore erogata risponda ai criteri di accuratezza e ripetibilità e che compressore, solenoide, ampolla e tubi di raccordo siano sottoposti a frequenti controlli di qualità, in particolare per quanto riguarda la pressione di erogazione del compressore, l'*output* delle ampolle e la granulometria delle particelle erogate (Tabelle 3-6).

---

**Tabella 3.** Principali indicazioni alla prova farmacodinamica con broncocostrittore

---

Diagnosticare o confermare la diagnosi di iperreattività bronchiale (asma)  
 Verificare le variazioni dell'iperresponsività bronchiale  
 Documentare la severità dell'iperresponsività bronchiale  
 Individuare pazienti a rischio (lavoratori, militari)  
 Eseguire un controllo di base prima dell'eventuale esposizione a fattori ambientali e/o occupazionali

---

**Tabella 4.** Controindicazioni alla prova farmacodinamica con broncocostrittore

---

FEV<sub>1</sub> < 80% del miglior valore basale registrato prima del test  
 FEV<sub>1</sub>/FVC% < 70%  
 SGaw < 0,09 s<sup>-1</sup> cmH<sub>2</sub>O-1  
 FEV<sub>1</sub> < 1,0 l negli adulti  
 Decremento > 10% dopo inalazione della soluzione tampone  
 Infezioni delle vie aeree superiori e/o inferiori nelle precedenti 6 settimane  
 Esposizione ad elevate concentrazioni di inquinanti ambientali e/o antigeni specifici nella settimana precedente  
 Gravidanza (effetti sul feto sconosciuti)  
 Incapacità da parte del paziente ad eseguire un esame spirometrico accettabile (variabilità del FEV<sub>1</sub> >  $\pm$ 5%)  
 Ingestione di alimenti contenenti cioccolato, caffeina, teobromina e bevande a base di cola  
 Fumo  
 Esposizione occupazionale ad antigeni

---

**Tabella 5.** Tempi raccomandati di astensione dai farmaci prima dell'esecuzione della prova farmacodinamica con broncocostrittore

Farmaco	Sospendere per almeno
$\beta_2$ – adrenergici per via inalatoria	12 ore
$\beta_2$ – adrenergici per via orale	12 ore
Anticolinergici per via inalatoria	12 ore
Cromoni	8 ore
Teofilline	48 ore
Antagonisti dei recettori $H_1$	48 ore
Antistaminici	72-96 ore
Corticosteroidi per via inalatoria orale	Riducono l'iperresponsività bronchiale. La durata dell'effetto, pur essendo prolungato, non è nota con precisione
$\beta$ -bloccanti	Possono esaltare la risposta al broncocostrittore. Sconosciuta la durata dell'effetto

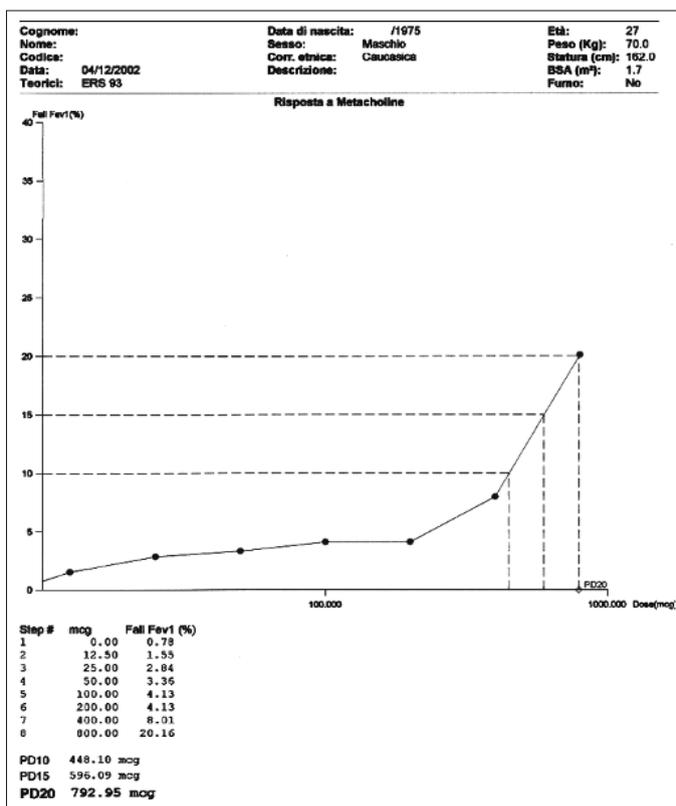
**Tabella 6.** Fattori in grado di condizionare la risposta del paziente e l'interpretazione dei risultati in occasione della prova farmacodinamica con il broncocostrittore

Output del nebulizzatore
Taglia delle particelle erogate
Pressione di erogazione del nebulizzatore o del dosimetro
Solenoide
Temperatura ed umidità ambientale
Flusso inspiratorio
Volume polmonare all'inizio dell'inspirazione
Tempo di trattenimento del respiro

## Presentazione dei dati

L'iperresponsività bronchiale è valutata misurando la dose di agonista che provoca una caduta del  $FEV_1$  pari al 20% del valore basale. Essa è caratterizzata dal fatto che, mentre nel soggetto normale progressivi incrementi della dose di agonista causano progressivi incrementi della riduzione del  $FEV_1$ , oltre un certo livello un ulteriore aumento della dose non provoca aumento della risposta.

La curva dose-risposta presenta dunque un plateau. Il plateau si presenta anche nei pazienti con asma lieve, ma è virtualmente abolito in quelli con asma grave (Figg. 3-6). In questi ultimi il restringimento delle vie aeree può progredire fino all'occlusione completa. Si può quindi affermare che è tipico della condi-

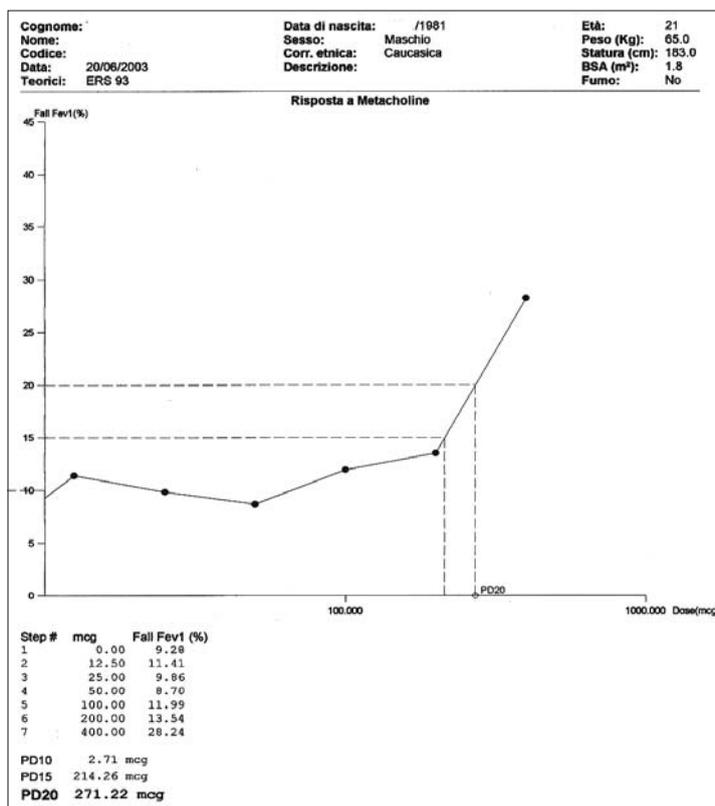


**Fig. 3.** Test di iperresponsività bronchiale alla metacolina: in questo caso il soggetto ha avuto una riduzione del 20% del suo FEV<sub>1</sub> (PD20 FEV<sub>1</sub>) in seguito all'inalazione di dosi crescenti e raddoppiate di metacolina fino ad un massimo di 800 mcg. Il PD20 FEV<sub>1</sub> è stato pari a 792.95 µg

zione di iperresponsività bronchiale l'incremento della pendenza (*slope*) della curva dose-risposta. L'assenza del plateau è interpretabile, verosimilmente, come eccessiva ostruzione delle vie aeree.

Il modello di risposta bronchiale massima a stimoli diretti sembra essere un fattore predittivo della severità clinica dell'asma. È stato infatti ipotizzato da Sterk e colleghi che il venir meno di fattori limitanti la risposta bronchiale massima, possa ricorrere drammaticamente nell'asma fatale, come si osserva sperimentalmente nel caso di mancanza di plateau nelle curve dose-risposta alla metacolina.

Pertanto nella valutazione di base di un paziente asmatico è opportuno prendere in considerazione non solo la PD20, cioè la dose di agonista che provoca una caduta del FEV<sub>1</sub> pari al 20% del valore basale, ma anche l'andamento complessivo della curva dose-risposta nella quale, la presenza di plateau, starà ad indicare un potente meccanismo limitante la comparsa di una critica broncocostrizione. Le variazioni del FEV<sub>1</sub> rappresentano il principale obiettivo valutativo nel corso del test.

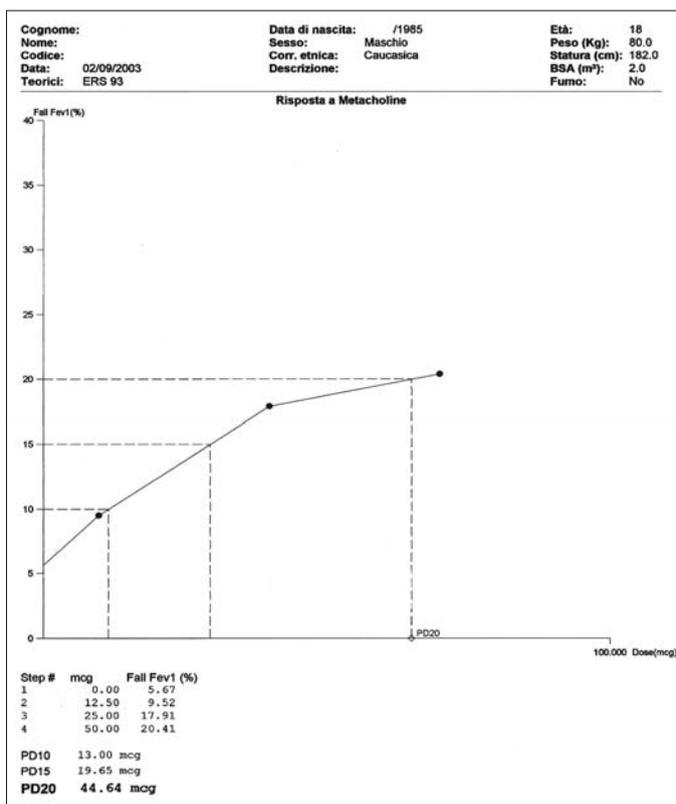


**Fig. 4.** Test di iperresponsività bronchiale alla metacolina: in questo caso il soggetto ha avuto una riduzione del 20% del suo FEV<sub>1</sub> (PD20 FEV<sub>1</sub>) in seguito all'inhalazione di dosi crescenti e raddoppiate di metacolina fino ad un massimo di 400 µg. Il PD20 FEV<sub>1</sub> è stato pari a 271,22 µg

Particolare attenzione deve essere posta al fine di ottenere una curva flusso-volume di base che consenta una misurazione del FEV<sub>1</sub> di elevata qualità, in quanto misurazioni errate potrebbero condurre a risultati falsi-positivi o falsi-negativi. La qualità delle curve flusso-volume eseguite in occasione del test, dovrebbe essere esaminata dopo ogni manovra e le manovre di FVC dovrebbero durare almeno 6 secondi.

Se invece il FEV<sub>1</sub> è il solo parametro misurato (vengono esclusi quindi i flussi espiratori forzati al 25,50 e 75% della FVC), la manovra espiratoria può essere accorciata a soli 2 secondi.

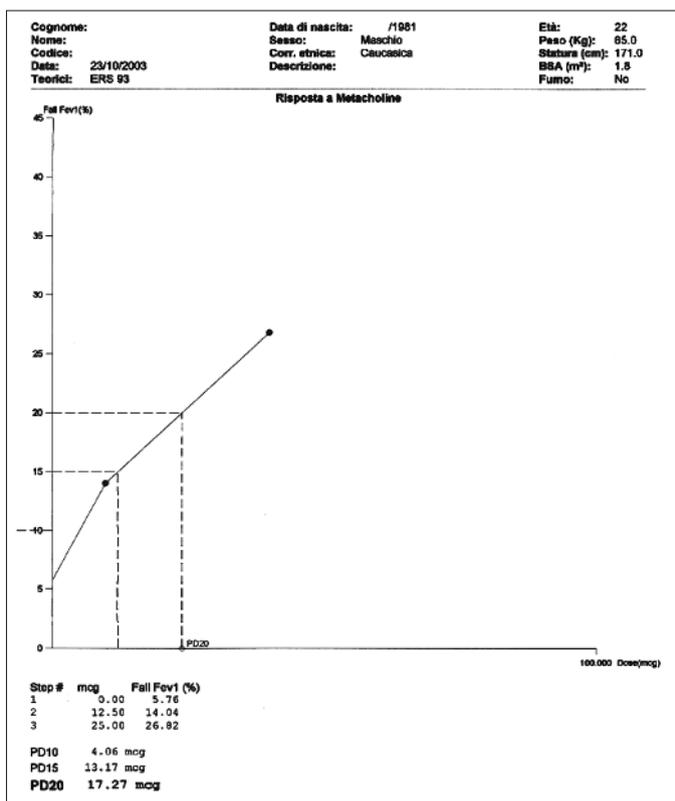
La misurazione delle resistenze (Raw), generalmente espresse come conduttanza specifica (sGaw), rappresentano un'alternativa alla spirometria e dovrebbero essere usate nei pazienti non in grado di eseguire tale esame. Tuttavia, poiché le Raw e le sGaw sono molto più variabili rispetto al FEV<sub>1</sub>, è richiesta una maggiore variazione percentuale, il 45% contro il 20% del FEV<sub>1</sub>, per definire positivo il test.



**Fig. 5.** Test di iperresponsività bronchiale alla metacolina: in questo caso il soggetto ha avuto una riduzione del 20% del suo FEV<sub>1</sub> (PD20 FEV<sub>1</sub>) in seguito all'inalazione di dosi crescenti e raddoppiate di metacolina fino ad un massimo di 50 µg. Il PD20 FEV<sub>1</sub> è stato pari a 44,64 µg

L'oscillazione forzata ed altre tecniche ad impulso possono essere utilizzate nei pazienti non in grado di eseguire una spirometria, ma sono riservate a laboratori di fisiopatologia respiratoria con comprovata esperienza nella loro applicazione ed interpretazione dei risultati.

Per quanto riguarda la presentazione dei dati, i risultati vanno presentati come decremento percentuale del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale o al post-diluyente. I dati inoltre vanno presentati per ogni singolo step del protocollo, incluso il test dopo broncodilatatore. Il risultato del test di provocazione con metacolina viene espresso usualmente come PD20 FEV<sub>1</sub>, che è la dose di metacolina espressa in milligrammi o microgrammi, che provoca una caduta del 20% del FEV<sub>1</sub> rispetto al valore basale o post-diluyente. Poiché è raro che si osservi sperimentalmente un calo del FEV<sub>1</sub> esattamente del 20% tale dato deve essere estrapolato utilizzando, ad esempio, il metodo della interpolazione grafica oppure, più semplicemente, ricorrendo a programmi per personal computer che consentono l'estrapolazione automatica ed istantanea della PD20.



**Fig. 6.** Test di iperresponsività bronchiale alla metacolina: in questo caso il soggetto ha avuto una riduzione del 20% del suo FEV<sub>1</sub> (PD20 FEV<sub>1</sub>) in seguito all’inalazione di dosi crescenti e raddoppiate di metacolina fino ad un massimo di 25 µg. Il PD20 FEV<sub>1</sub> è stato pari a 17,27 µg

Generalmente si considerano iperresponsivi i soggetti che mostrano una PD20 inferiore alla dose cumulativa di 1600 µg (6 micromoli).

Un controllo periodico dell’iperresponsività bronchiale può costituire un utile elemento, in aggiunta all’attenta valutazione dei sintomi, dell’obiettività toracica, dei rilievi spirometrici e della variabilità circadiana del PEF, per una più approfondita impostazione dei programmi terapeutici. Nella Tabella 7 sono

**Tabella 7.** Gradi di iperresponsività bronchiale alla metacolina secondo il protocollo utilizzato presso la Clinica Malattie dell’Apparato Respiratorio dell’Università di Roma “La Sapienza”

Nella norma	superiore a 1,600 µg (>6 micromoli)
Lieve	da 1000 µg a 1600 µg (da 4 a 6 micromoli)
Moderato	da 220 µg a 1000 µg (da 0,9 a 4 micromoli)
Grave	da 25 µg a 220 µg (da 0,1 a 0,9 micromoli)
Molto grave	inferiore a 25 µg (<0,1 micromoli)

riportati i gradi di iperresponsività bronchiale alla metacolina secondo il protocollo utilizzato presso la Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Roma "La Sapienza".

## **Lettere consigliate**

- American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144:1202-1218
- American Thoracic Society (2000) Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161; pp 309-329
- Beach JR, Young CL, Avery AJ et al (1993) Measurement of airway responsiveness to methacholine: relative importance of the precision of drug delivery and the method of assessing response. *Thorax* 48:239-243
- Becklake MR, Toyota B, Stewart M et al (1983) Lung structure as a risk factor in adverse pulmonary responses to asbestos exposure. *Am Rev Respir Dis* 128:385-388
- Braman SS, Barrows AA, De Cottis BA et al (1987) Airway responsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. *Chest* 61:671-674
- Burns GP, Gibson GJ (1998) Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a problem of smooth muscle relaxation with inspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 158:203-206
- Chai HR, Farr S, Froehlich LA et al (1975) Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56:323-327
- Chatham M, Bleecker ER, Smith PL et al (1982) A comparison of histamine, methacholine, and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 126:235-240
- Chatham M, Bleeker ER, Norman P et al (1982) A screening test for airways reactivity: an abbreviated methacholine inhalation challenge. *Chest* 82:15-18
- Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY (1983) Measurement of responsiveness to inhaled histamine using FEV<sub>1</sub>: comparison of PC-20 and threshold. *Thorax* 38:523-526
- Cockcroft DW, Hargreave FE (1991) Airways hyperresponsiveness: definition, measurement and clinical relevance. In: Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA (eds) *Asthma: its pathology and treatment*. Marcel Dekker, New York
- Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY (1983) Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 83:751-754
- Dales RE, Nunes F, Partyka D et al (1988) Clinical prediction of airways hyperresponsiveness. *Chest* 5:984-986
- Dennis JH, Avery AJ, Walters EH et al (1992) Calibration of aerosol output from Mefar dosimeter implications for epidemiological studies. *Eur Respir J* 5:1279-1282
- Dennis JH, Avery AJ, Walters EH et al (1992) Calibration of aerosol output from the Mefar dosimeter: implications for epidemiological studies. *Eur Respir J* 5:1279-1282
- Dinh Xuan AT, Lockhart A (1991) Use of nonspecific bronchial challenges in the assessment of anti-asthmatic drugs. *Eur Respir Rev* 1:19-24
- Ebina M, Takahashi T, Tamihiko C et al (1993) Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 148:720-726
- Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH, (1983) Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstriction agents. *Bull. Eur Physiopathol Respir* 19:491-514
- Ferron GA, Kerrebijn KF, Weber J (1976) Properties of aerosols produced with three nebulizers. *Am Rev Respir Dir* 114:899-908
- Fish JE, Kelley JF (1979) Measurements of responsiveness in bronchoprovocation testing. *J Allergy Clin Immunol* 64:592-596

- Fish JE, Rosenthal RR, Batra G et al (1976) Airway responses to methacholine in allergic and nonallergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 113:579-586
- Goldstein MF, Pacana SM, Dvorin DJ et al (1994) Retrospective analyses of methacholine inhalation challenges. *Chest* 105:1082-1088
- Greenspon LW, Gracely E (1992) A discriminant analysis applied to methacholine bronchoprovocation testing improves classification of patients as normal, asthma or COPD. *Chest* 102:1419-1425
- Hayes RD, Beach JR, Rutherford DM et al (1998) Stability of methacholine chloride solutions under different storage conditions over a 9 month period. *Eur Respir J* 11:946-948
- Hopp RJ, Townley RG, Biven RE et al (1990) The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 141:2
- Jongejan RC, De Jongste JC, Kerrebijn KF (1991) The increased responsiveness to inhaled methacholine in asthma: combination of causative factors. *Am Rev Respir Dis* 143:1194-1196
- Juniper EF, Frith PA, Dunnett C et al (1995) Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 33:705-710
- Knox AJ, Wisniewski A, Cooper S et al (1991) A comparison of the Yan and a dosimeter method for methacholine challenge in experienced and inexperienced subjects. *Eur Respir J* 4:497-502
- Kongerud J, Soyseth V, Johansen B (1989) Room temperature influences output from the Wright jet nebulizer. *Eur Respir J* 2:681-684
- Laube BL, Norman PS, Adams GK (1992) The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89:510-518
- Loffert DT, Ikle D, Nelson HS (1994) A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 106:1788-1792
- MacDonald NC, Whitmore CK, Makoid MC (1981) Stability of methacholine chloride in bronchial provocation test solutions. *Am J Hosp Pharmacy* 381:868-871
- Macklem PT (1996) A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 153:83-89
- Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM et al (1993) Importance of the time interval between FEV1 measurements in a methacholine provocation test. *Eur Respir J* 6:680-686
- Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM et al (1993) Importance of the time interval between FEV1 measurements in a methacholine provocation test. *Eur Respir J* 6:680-686
- Martin TR, Castile RG, Fredberg JJ et al (1987) Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. *J Appl Physiol* 63:2041-2047
- Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL et al (1991) Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 143:312-316
- Moore BJ, Vergurt LM, King GG et al (1997) The effect of deep aspiration on methacholine dose-response curves in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1270-1281
- Moreno RH, Hogg JC, Paré PD (1985) Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 133:1171-1180
- Moreno RH, Hogg JC, Paré PD (1986) Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 133:1171-1180
- Nadel JA, Tierney DF (1961) Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man. *J Appl Physiol* 16:717-719
- Nieminen MM, Holli H, Lahdensuo A et al (1987) Aerosol deposition in automatic dosimeter nebulizer. *Eur J Respir Dis* 71:145-152
- O'Byrne PM, (1986) Airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Chest* 90:575-577
- O'Connor G, Sparrow D, Taylor D et al (1987) Analysis of dose-response curves to methacholine: an approach suitable for population studies. *Am Rev Respir Dis* 136:1412-1417

- Parham JW, Shepard RH, Norman PS et al (1983) Analysis of time course and magnitude of lung inflation effects on airway tone: relation to airway reactivity. *Am Rev Respir Dis* 128:240-245
- Parker CD, Bilbo RE, Reed CE (1965) Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 115:452-458
- Postma DS, Kerstjens HA (1998) Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 58[Suppl]:S187-S192
- Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS et al (1982) Stability of stored methacholine chloride solutions: clinically useful information. *Am Rev Respir Dis* 126:717-719
- Prieto JL, Gutierrez V, Berto JM et al (1996) Sensitivity and maximal response to methacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 26:6167
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of working party. Standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 6 [Suppl 16]:5-40
- Rosenthal RR (1989) Approved methodology for methacholine challenge. *Allergy Proc* 10:301-310
- Ruffin RE, Dolovich MB, Wolffe RK et al (1978) The effects of preferential deposition of histamine in the human airway. *Am Rev Respir Dis* 117:485-492
- Ryan G, Dolovich MB, Obminski G et al (1981) Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 67:156-161
- Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS et al (1981) Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 123:195-199
- Shapiro GG, Simon RA (1992) Bronchoprovocation committee report. *J Allergy Clin Immunol* 89:775-778
- Shen X, Wu MF, Tepper RS et al (1997) Mechanisms for the mechanical response of airway smooth muscle to length oscillations. *J Appl Physiol* 83:731-738
- Sherman CB, Kern DG, Corwin RW et al (1994) A clinical and structural comparison of industrial methacholine and Provocholine. *Chest* 105:1095-1097
- Skloot G, Permutt S, Togias A (1995) Airway responsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 96:2393-2403
- Skloot G, Permutt S, Togias AG (1995) Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 96:2393-2403
- Smith L, McFadden ER (1995) Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 74:454-469
- Solway J, Fredberg JJ (1997) Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17:144-146
- Sparrow D, O'Connor G, Colton T et al (1987) The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function: the Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 135:1255-1260
- Sparrow D, O'Connor GT, Basner RC et al (1993) Predictors of the new onset of wheezing among middle-aged and older men: the Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 147:367-371
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH et al (1993) Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society *Eur Respir J* 6[Suppl 16]:53-73
- Sterk PJ, Plomp A, van de Vate JF et al (1984) Physical properties of aerosols produced by several jet and ultrasonic nebulizers. *Bull Eur Physiopathol Respir* 20:65-72
- Terzano C, Laurendi G, Capocchetta G et al (2003) The smooth muscle and airway hyperresponsiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 7(1):9-26

- Ward RJ, Reid DW, Walters EH (1997) Variation in nebuliser output and weight output from the Mefar dosimeter. Implications for multicentre studies. *Eur Respir J* 10:2436-2437
- Watson BL, Cormier RA., Harbeck RJ (1998) Effect of pH on the stability of methacholine chloride in solution. *Respir Med* 921:588-592
- Weiss ST, Tager IB., Weiss JW et al (1984) Airways responsiveness in a population sample of adults and children. *Am Rev Respir Dis* 129:898-902
- Wheatley JR, Pare PD, Engel LA (1989) Reversibility of induced bronchoconstriction by deep inspiration in asthmatics and normal subjects. *Eur Respir J* 2:331-339
- Wiggs BR, Bosken C, Pare PD et al (1992) A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 145:1251-1258
- Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM et al (1987) Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 42:361-368

## Test farmacodinamico con broncodilatatore

C. TERZANO

Una delle applicazioni pratiche dei test di funzionalità respiratoria è la determinazione dell'efficacia della terapia nel trattamento delle patologie a carattere ostruttivo.

I test di funzionalità respiratoria, in particolare la spirometria, possono essere eseguiti prima e dopo la somministrazione di farmaci broncodilatatori per determinare la reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree.

La risposta al broncodilatatore comprende una serie di meccanismi fisiologici integrati che coinvolgono: l'epitelio delle vie aeree, i mediatori e il muscolo liscio bronchiale.

In effetti l'ostruzione bronchiale è la conseguenza di numerosi fattori: infiltrazione di cellule infiammatorie; congestione vascolare ed edema della mucosa; ipersecrezione di muco, con modificazioni delle sue caratteristiche visco-elastiche; processi degenerativi come fibrosi e/o rottura alveolare; contrazione del muscolo liscio bronchiale.

Nella bronchite cronica, il fenomeno ostruttivo è prevalentemente determinato da alterazioni del muco, da infiltrazione ed edema, da una certa quota di spasmo della muscolatura liscia bronchiale e dalla perdita di alcune componenti strutturali della parete bronchiale e degli alveoli. Nell'asma, invece, il fenomeno ostruttivo è da considerarsi prevalentemente dovuto alla presenza di contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Nell'enfisema, infine, l'ostruzione è da attribuire in gran parte alla compressione esterna delle vie aeree, imputabile alla perdita del ritorno elastico polmonare.

In tutti i casi il risultato è comunque quello di una limitazione al flusso aereo, con presenza di restringimento delle vie aeree in fase espiratoria: il quadro cioè di un difetto ventilatorio di tipo ostruttivo.

La reversibilità è la capacità della broncoostruzione di regredire completamente sia spontaneamente, come nel caso dell'asma in remissione, sia acutamente, in seguito alla somministrazione di broncodilatatori dati generalmente per via inalatoria, indicando in tal caso lo spasmo della muscolatura liscia come il principale determinante patogenetico del fenomeno ostruttivo.

Sebbene l'ostruzione possa essere ritrovata in corso di varie forme morbose respiratorie, la reversibilità rappresenta una caratteristica dell'asma bronchiale. Si distingue, a tal proposito, una reversibilità "pronta", e una "reversibilità ritardata". La prima si ha dopo una singola somministrazione di broncodilatatore: ciò indica il ruolo prevalente dello spasmo della muscolatura liscia nel determinismo dell'ostruzione, come nell'asma. La seconda, dopo un trattamento continuativo

con altri farmaci, che indica invece il ruolo prevalente di altri fattori diversi dal broncospasmo nella patogenesi del fenomeno ostruttivo, come nelle BPCO.

L'assenza di reversibilità, sia pronta che ritardata, indicherà ovviamente la presenza di una patologia ostruttiva irreversibile e degenerativa, come l'enfisema. La reversibilità rappresenta pertanto un punto cruciale per la diagnosi differenziale del tipo di ostruzione bronchiale.

Il FEV<sub>1</sub> rappresenta un buon indicatore della presenza di ostruzione bronchiale e la manovra è relativamente facile da eseguire. Durante l'espiazione forzata il FEV<sub>1</sub>, i FEFs ed il PEF subiscono l'influenza delle resistenze aeree.

Ne consegue che ad un aumento di queste ultime quale si osserva, ad esempio, in occasione della ipertrofia/contrattura del muscolo liscio del soggetto asmatico o in occasione di *challenge* bronchiale (istamina, metacolina, ecc.) oppure ancora quando il lume bronchiale è parzialmente chiuso dalle secrezioni o dalla presenza di un corpo estraneo, si ottiene una riduzione della capacità ventilatoria.

Il FEV<sub>1</sub> possiede un elevato grado di riproducibilità intra- ed interindividuale, essendo la sua variabilità al di sotto del 5%.

Dalla stessa manovra espiratoria forzata è inoltre possibile derivare il picco di flusso espiratorio, ed i flussi espiratori forzati a differenti valori di capacità vitale forzata espiratoria, anche se l'elevato grado di variabilità intra- ed interindividuale rende tali indici meno adatti alla valutazione della reversibilità.

I FEFs (o MEFs), tuttavia, tendono a ridursi progressivamente con l'incremento della componente ostruttiva determinata dalla malattia e registrano l'eventuale pervietà delle piccole vie aeree, in quanto registrati nel tratto della curva flusso-volume che corrisponde all'ultima quota di aria contenuta nelle vie aeree prima del volume residuo.

La misurazione dei flussi a differenti valori di FVC prima e dopo broncodilatatore, può inoltre risultare in un'informazione in qualche modo deviante considerato che, dopo broncodilatatore, la FVC aumenta e sposta quindi il punto di riferimento per il confronto con la determinazione basale.

Pertanto il FEV<sub>1</sub> rappresenta l'indice di prima scelta, rappresentando sia una misura della severità della malattia (giustificandone l'eventuale trattamento farmacologico), sia della prognosi.

Una volta accertata l'ostruzione, sarà pertanto necessario valutare la sua reversibilità, in modo da definirne quantitativamente la componente broncospastica, di solito mediante l'inalazione di un farmaco  $\beta$ 2-agonista.

I  $\beta$ 2-agonisti somministrati per via inalatoria rappresentano il *gold standard* nel trattamento dell'ostruzione bronchiale. Essi infatti hanno efficacia superiore e scarsi effetti collaterali rispetto ad altre vie di somministrazione.

Esistono vari apparecchi in grado di rilasciare, sotto forma di aerosol, un broncodilatatore: nebulizzatori pneumatici e ad ultrasuoni, inalatori di polveri secche ed aerosol dosati pressurizzati associati eventualmente ad un distanziatore.

Gli aerosol dosati pressurizzati, in particolare, sono quelli maggiormente utilizzati, in occasione del test di reversibilità bronchiale con broncodilatatore somministrando, come farmaco standard, salbutamolo alla dose di 200  $\mu$ g (100  $\mu$ g/puff).

Poiché i risultati intesi come broncodilatazione indotta sono fortemente condizionati dalla tecnica inalatoria adottata dal paziente e poiché non tutti i pazienti sono in grado di coordinare l'erogazione del farmaco con un atto inspiratorio lento e profondo, è necessario che questi ultimi vengano precedentemente educati ad una corretta utilizzazione degli aerosol dosati pressurizzati, anche in considerazione del fatto che dovranno utilizzarli anche in seguito. La tecnica più comunemente suggerita è quella a labbra chiuse intorno al boccaglio dell'apparecchio. In questo caso, dopo aver vigorosamente agitato l'aerosol dosato o MDI, si esegue un'espiazione completa.

Si posiziona, quindi, l'MDI a livello della rima incisale e si stringono leggermente le labbra intorno al boccaglio.

Infine, si preme sul fondo della bomboletta e, contemporaneamente, si esegue una inspirazione lenta e profonda fino a TLC e si trattiene il respiro per circa 10 sec. Si attende un minuto e si ripete di nuovo l'operazione.

Tuttavia non tutti i pazienti sono in grado di applicare correttamente tale tecnica inalatoria.

In alternativa, come suggerito dalla nostra Scuola, si può collocare il boccaglio a 10 cm dalla bocca. Ciò consente un maggior controllo visivo di quest'ultimo e permette una maggiore disaggregazione del farmaco nonché completa evaporazione del propellente e maggior deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori. Si ottiene, in tal modo, un effetto broncodilatatore sovrapponibile all'utilizzazione di MDI + distanziatore.

Poiché nel polmone esiste una enorme superficie di impatto, è estremamente importante stabilire in quali generazioni si ha una elevata deposizione di particelle.

Per identificare il loro sito d'azione è quindi essenziale studiare le variabili funzionali influenzate dalla terapia come, ad esempio, le resistenze delle vie aeree (Raw) che, secondo le esperienze condotte da J. Mead sul cane, appaiono però poco indicative degli effetti della terapia in quanto, considerato come pari ad 1 il valore globale fisiologico delle resistenze, 0,9 spetta ai bronchi cartilaginei e 0,1 ai bronchioli non cartilaginei.

Pertanto una modificazione, ad esempio di 5 volte delle sole resistenze nelle vie aeree cartilaginee risulta facilmente identificabile in quanto francamente patologica, mentre una modificazione con quintuplicazione delle vie aeree inferiori non cartilaginee, non è spesso tale da dare evidenza patologica per quanto attiene la valutazione funzionale fatta con mezzi tradizionali. Ciò significa che, per poter valutare gli effetti terapeutici di un farmaco sulle piccole vie aeree è necessario considerare variabili funzionali diverse dalle resistenze.

A tale proposito, il riscontro di un aumento isolato del volume residuo in pazienti con malattie delle vie aeree inferiori ha indotto alcuni autori ad effettuare una serie di test funzionali, tra cui particolare menzione merita "l'eliminazione di azoto con la metodica in respiro singolo", che si propone di individuare squilibri di ventilazione tra diverse zone del polmone. In casi di conclamata malattia delle piccole vie aeree, si osserva la comparsa anticipata della fase IV rispetto a quanto avviene nel soggetto normale. Ciò si verifica in seguito alla

chiusura, a bassi volumi di riempimento polmonare, delle vie aeree della base del polmone ed alla maggiore partecipazione degli apici polmonari, scarsamente ventilati, alla fase espiratoria. Può essere identificato, in tal modo, il volume di chiusura, espresso come percentuale della capacità vitale. L'aumento isolato del volume di chiusura può quindi rappresentare un marker adeguato per individuare un'alterazione delle piccole vie aeree.

Ulteriori informazioni possono essere ottenute dalla misurazione delle curve volumetriche di flusso. È stato notato, infatti, che in presenza di un incremento delle resistenze bronchiali si realizza, a volumi polmonari relativamente bassi, una riduzione del flusso aereo.

L'analisi dei flussi ai livelli medio-bassi di riempimento polmonare, cioè al 50% (MEF50) ed al 25% (MEF25) della capacità vitale, l'analisi cioè di quella porzione della curva flusso/volume la cui ripidità non dipende dall'intensità dello sforzo muscolare applicato, ma dalla pervietà delle vie aeree periferiche, fornisce utili informazioni sulla presenza o meno di malattie dell'apparato respiratorio a carattere ostruttivo. Attualmente, pertanto MEF50 e MEF25, vengono considerati importanti markers di patologie delle piccole vie aeree.

Per stabilire la zona preferenziale di deposizione delle particelle di farmaco inalate attraverso i diversi apparecchi, un criterio valido è rappresentato dalla valutazione delle variabili respiratorie influenzate dalla terapia: un miglioramento delle resistenze indica un'azione prevalente sulle vie aeree cartilaginee, mentre una modificazione in senso positivo del volume di chiusura e delle curve flusso/volume indica un'azione terapeutica a livello delle piccole vie aeree. Basandoci su questi presupposti sarà possibile avere a disposizione un criterio clinico di valutazione della corrispondenza tra le caratteristiche granulometriche di un farmaco inalato attraverso un determinato erogatore e l'azione terapeutica sulle vie aeree inferiori.

Nel soggetto asmatico, utilizzando salbutamolo, la broncodilatazione inizia molto rapidamente, nell'arco di pochi minuti dopo l'inalazione (60% dell'effetto massimo entro il terzo minuto) e raggiunge la risposta massima entro i primi 30 minuti, durando circa un'ora. In seguito la sua attività si riduce progressivamente nell'arco di 4-6 ore. Ovviamente esistono differenze, anche significative, nella broncodilatazione indotta fra i soggetti con asma lieve e quelli con asma severo.

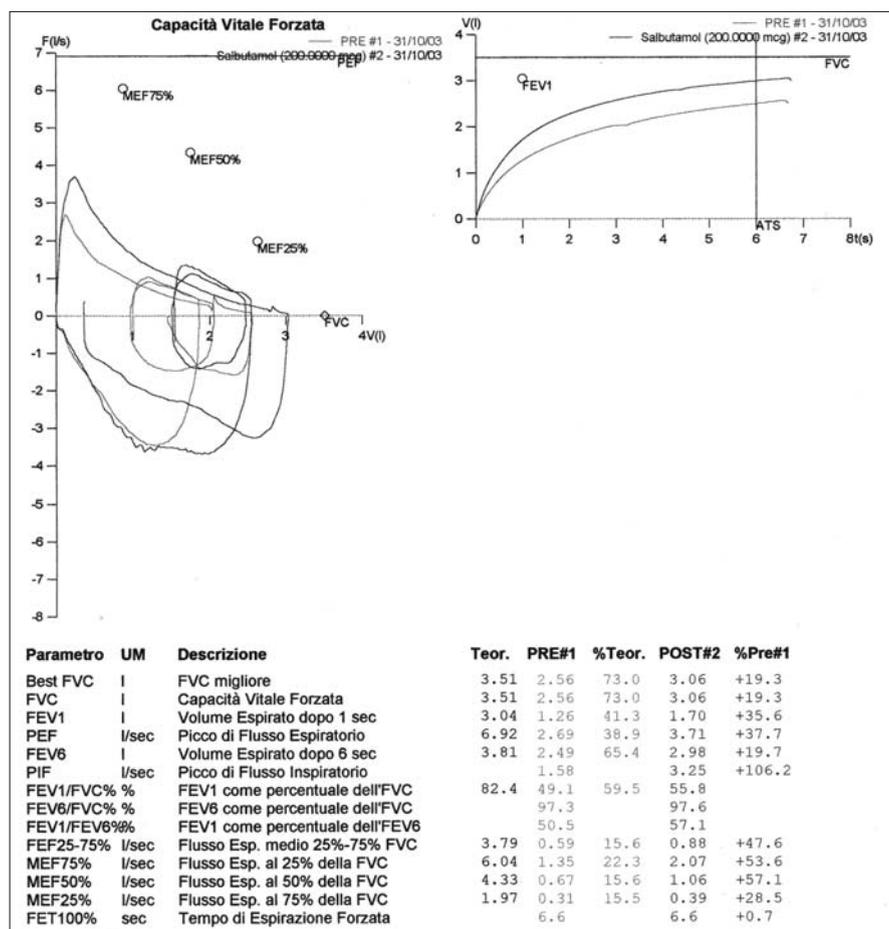
Al fine di eseguire il test farmacodinamico è necessario che il soggetto non abbia assunto:  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici da almeno otto ore;  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione e metilxantine da almeno dodici ore; cromoni da almeno ventiquattro ore.

Dopo l'inalazione di 200  $\mu\text{g}$  di salbutamolo, nei soggetti con broncospasmo si può osservare, di norma, un incremento sia del  $\text{FEV}_1$  sia della FVC e dei flussi (MEFs o FEFs).

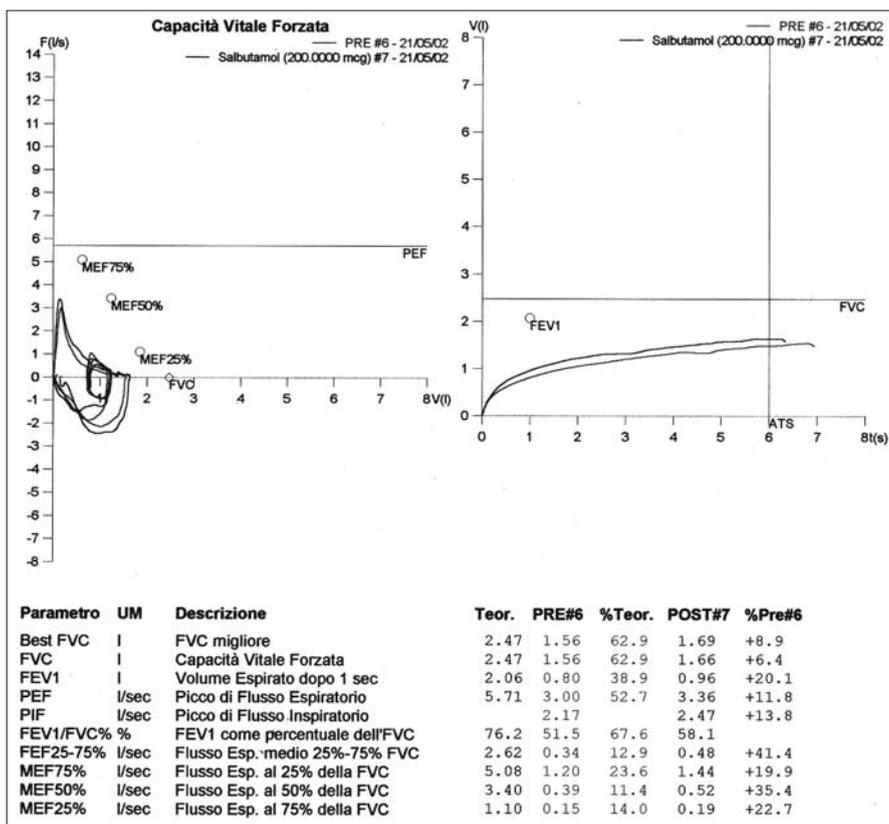
Secondo le linee guida ATS, affinché possa ritenersi significativo, l'incremento del  $\text{FEV}_1$ , quando il valore basale è superiore ad un litro, deve essere di almeno 200 ml e superiore al 12% rispetto al valore precedentemente misurato (Tabella 1 e Figg. 1, 2).

**Tabella 1.** Criteri di significatività raccomandati dalle società scientifiche in occasione del test farmacodinamico con broncodilatatore

Incremento	FVC (%)	FEV <sub>1</sub> (%)	FEF <sub>25-75</sub> (%)
American Thoracic Society	12	12	(rispetto al valore basale e un incremento di 200 ml)
American College of Chest Physicians	15-25	15-25	15-25 (rispetto al valore basale in almeno due di tre test)
California Thoracic Society	15	15	(rispetto al valore basale e un incremento di 200 ml)



**Fig. 1.** Test farmacodinamico con broncodilatatore in soggetto affetto da asma grave. Significativo miglioramento del FEV<sub>1</sub> (+ 35,6%), della FVC (+ 19,3%) e del FEF<sub>25-75</sub> (+ 47,6%) dopo inalazione di 200 µg di salbutamolo. Immagine dell'autore (Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Azienda Policlinico Umberto I, UOC Malattie Respiratorie)



**Fig. 2.** Test farmacodinamico con broncodilatatore in soggetto affetto da asma grave. Nonostante il FEV<sub>1</sub> sia migliorato del 20,1% e il FEF<sub>25-75</sub> del 41,4%, la broncodilatazione non assume i caratteri di significatività: FVC + 6,4%; miglioramento del FEV<sub>1</sub> in termini assoluti: +160 ml. I dati depongono per una grave flogosi associata a marcata ipersecrezione oppure a tolleranza farmacologica ai β<sub>2</sub>-agonisti. Immagine dell'autore (Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Azienda Policlinico Umberto I, UOC Malattie Respiratorie)

Variazioni inferiori, mediamente, all'8% e <150 ml, sono da riferire alla variabilità intra ed interindividuale delle misurazioni del FEV<sub>1</sub>.

Nel caso di FEV<sub>1</sub> basale <1 litro i suddetti criteri di significatività tuttavia, possono non essere più attendibili, non raggiungendo la risposta al broncodilatatore un significatività sotto il profilo clinico.

In questo caso, pertanto, le variazioni percentuali del FEV<sub>1</sub> devono essere di gran lunga superiori a quanto previsto negli altri soggetti e deve essere istituita una terapia idonea prima di verificare nuovamente la reversibilità dell'ostruzione.

Qualora si ricorra alla FVC per stimare la risposta al broncodilatatore, bisogna invece considerare il tempo di espirazione (TE) totale. La FVC infatti incrementa, nei soggetti ostruiti, all'aumentare del TE.

Valutando la risposta al broncodilatatore in base ai flussi è infine necessario che essi vengano corretti per il volume oppure le variazioni della FVC devono essere messe in rapporto con la loro interpretazione. Una sottostima della FVC per incompleta inspirazione e/o espirazione, infatti, può condurre ad una sovrastima dei flussi in corrispondenza di una determinata quota di FVC.

Ciò è particolarmente evidente nel caso di incompleta espirazione, venendo a mancare la quota di FVC espirata con i flussi più bassi. Pertanto, quanto maggiore è la limitazione di tipo ostruttivo al flusso, tanto maggiore sarà il rischio di una sovrastima dei flussi, di una sottostima dell'ostruzione nella porzione finale della FVC e la necessità di una misurazione precisa dell'intero volume espirabile.

Oltre al salbutamolo, altri farmaci possono essere utilizzati nel test farmacodinamico con broncodilatatore, in particolare:  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici, questi ultimi da soli o in associazione ad un  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione.

Per quanto riguarda i  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione, nel caso del formoterolo (un puff di 12  $\mu\text{g}$  erogati via MDI) la broncodilatazione compare dopo 2-3 minuti, mentre nel caso del salmeterolo (50  $\mu\text{g}$ : due puff via MDI), sono necessari circa 10 minuti.

La broncodilatazione massima, in questi casi, può richiedere alcune ore, mentre la durata d'azione del salmeterolo è di 12 ore contro le 10 ore circa del formoterolo.

Qualora si utilizzi un anticolinergico, la broncodilatazione inizia 5 minuti dopo l'inalazione e l'effetto massimo si raggiunge dopo un'ora dall'inalazione con una durata d'azione di circa 6 ore per l'ipratropium bromide, di circa 12 ore per l'oxitropium bromide e di circa 24 ore per il tiotropium bromide.

Inoltre, mentre nei soggetti con asma bronchiale la terapia combinata di un anticolinergico e di un  $\beta_2$ -agonista (sia nel trattamento a lungo termine sia negli attacchi di asma) tende generalmente a produrre una maggiore broncodilatazione rispetto a quella con uno solo dei due farmaci, nei soggetti affetti da BPCO non sono state osservate differenze significative.

La reversibilità è correlata con l'entità della bronco-ostruzione basale: in genere, maggiore è l'ostruzione, maggiore è la reversibilità attesa se, ovviamente, il broncospasmo rappresenta la componente principale del fenomeno ostruttivo.

Quando la reversibilità viene espressa come percentuale del  $\text{FEV}_1$  iniziale, essa può essere sovrastimata nei soggetti più gravemente ostruiti, risultando la piccola variazione assoluta (in litri) del  $\text{FEV}_1$  maggiore quando espressa come percentuale. In altri termini in un soggetto con un  $\text{FEV}_1$  basale di un litro una piccola variazione dopo broncodilatatore a 1,2 litri è rappresentata da un incremento del 20%. Non è pertanto paragonabile in un paziente gravemente ostruito, o in un soggetto lievemente ostruito, uno stesso 20% di reversibilità.

Ne consegue la necessità di porre molta attenzione quando si confrontano diversi studi condotti con farmaci broncodilatatori quando lo stesso farmaco è

stato impiegato su pazienti ostruiti di diversa gravità, specialmente se la reversibilità è stata calcolata come percentuale del valore basale. In questi casi differenze legate a problemi esclusivamente metodologici, potrebbero essere attribuite all'azione del farmaco, conducendo a conclusioni errate.

Una risposta significativa al broncodilatatore dovrebbe essere superiore al doppio del coefficiente di variazione della misura basale che è pari a : 10-20% per la Raw; 9% per la sGaw; 0-8% per il FEV<sub>1</sub>; 3-32% per MEF50 e MEF75.

Pertanto, nel caso del FEV<sub>1</sub>, utilizzando la differenza percentuale rispetto al valore basale, si rende necessaria una sua variazione del 12-15% per poter affermare la reversibilità, considerando un incremento del FEV<sub>1</sub> fino all'8% ancora nell'ambito della variazione della misura.

Le linee guida ATS stabiliscono che il valore del FEV<sub>1</sub> deve mostrare un incremento di almeno il 12% rispetto al basale, oltre ad un incremento di 200 ml in termini assoluti.

Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* suggeriscono invece un incremento del 12-15% del FEV<sub>1</sub> rispetto al valore basale, osservabile in almeno due su tre determinazioni.

A causa della variabilità intrinseca delle misure, nei pazienti affetti da BPCO è stato definito come significativo un incremento superiore al 15% del valore basale per FEV<sub>1</sub> ed FVC e al 20% per il MEF25-75.

Analogamente è stato considerato significativo un incremento del 15% per TLC, FRC, RV ed un miglioramento superiore al 20% per Raw e sGaw.

L'aumento del RV, in particolare, è in rapporto con la chiusura delle vie aeree in fase di completa espirazione per la contrazione della muscolatura liscia, l'edema, l'infiammazione e l'ipersecrezione, fattori tutti che concorrono al determinarsi di una iperdistensione alveolare. Condizione che ha insito il concetto della reversibilità, in quanto, nelle fasi iniziali dell'asma, con la remissione del fenomeno spastico le strutture bronchiolo-alveolari riacquistano il primitivo fisiologico aspetto anatomico-funzionale. Se però il processo morboso tende a ripetersi con attacchi sempre più gravi e ravvicinati, il quadro clinico acquisisce i caratteri dell'asma cronico.

Va inoltre fatta molta attenzione alla variabilità intraindividuale della reversibilità, che può rendere difficoltosa la diagnosi di asma dopo l'esecuzione di un solo test broncodinamico.

Le indicazioni principali del test farmacodinamico con broncodilatatore sono pertanto: 1) verificare la risposta al farmaco; 2) valutare la necessità di aggiungere terapia aggiuntiva; 3) porre diagnosi di asma.

Infatti, se dopo l'inalazione del broncodilatatore, il FEV<sub>1</sub> si normalizza, ciò significa che la broncoostruzione era principalmente sostenuta dal broncospasmo, consentendo di presumere, come fortemente probabile, la diagnosi di asma.

Se al contrario il FEV<sub>1</sub> non si normalizza o recupera solo parzialmente, ciò rivelerà la presenza di altre componenti nel determinismo dell'ostruzione, che necessiteranno di trattamenti diversi dai semplici broncodilatatori: la diagnosi di bronchite cronica o di enfisema sarà allora ipotizzabile, tenendo tuttavia presen-

te che certi soggetti asmatici, con ostruzione totalmente reversibile, possono inizialmente risultare non responsivi al broncodilatatore inalatorio, rispondendo soltanto dopo trattamento prolungato con steroidi.

Se infine il  $FEV_1$  non recupera né dopo broncodilatatore, né a seguito di altri trattamenti, ciò indicherà che l'ostruzione non è sostenuta in alcun modo dal broncospasmo.

In tali casi la diagnosi si indirizzerà verso la bronchite cronica o l'enfisema, anche sulla base di altre indicazioni cliniche. Le misurazioni spirometriche in occasione del test farmacodinamico con broncodilatatore sono riportate nella Tabella 2, mentre le indicazioni principali del test farmacodinamico con broncodilatatore sono riportate nella Tabella 3.

Bisogna poi ricordare che non tutti i pazienti, a parità di farmaco, rispondono allo stesso modo essendo un singolo test farmacodinamico inadeguato,

**Tabella 2.** Misurazioni spirometriche in occasione del test farmacodinamico con broncodilatatore

---

Capacità vitale
Capacità vitale forzata
Tempo della capacità vitale forzata (almeno 6 sec)
FEV1
PEF
Flussi espiratori forzati al 25, 50, 75 e 25-75% della FVC da comparare isovolumetricamente fra il pre ed il postbroncodilatatore

---

**Tabella 3.** Indicazioni principali del test farmacodinamico con broncodilatatore

---

Verificare la risposta al farmaco
Individuare la dose e la frequenza con cui somministrare il farmaco
Valutare la necessità di aggiungere terapia aggiuntiva o modificare la terapia in atto
Porre diagnosi di asma
La preparazione del paziente prevede:
Abolizione del fumo di sigaretta almeno 2 ore prima del test
Sospensione della terapia con broncodilatatori: 12 ore per quelli a breve durata e 24 ore per quelli a lunga durata d'azione
Educazione alla corretta esecuzione del test
Rilevazione peso ed altezza
Rilevazione frequenza cardiaca prima e dopo la somministrazione del farmaco
Somministrazione del farmaco via MDI, preferibilmente associato ad un distanziatore di grande volume o tramite applicazione della tecnica con MDI a 10 cm dalla bocca (aperta)
Inalazione del broncodilatatore a partire da FRC fino ad RV con una pausa teleinspiratoria di circa 10 sec, al fine di favorire una più efficace sedimentazione gravitazionale del farmaco

---

nel caso di una mancata o non significativa broncodilatazione, nel verificare i potenziali benefici terapeutici derivanti dall'inalazione della determinata molecola.

Così come in alcuni casi, particolarmente quando si ricorre a farmaci contenuti in DPI (che richiedono l'applicazione di elevati flussi inspiratori) si può osservare come determinati pazienti, in considerazione del loro stato funzionale, o non sono in grado di applicare un corretto flusso inspiratorio oppure inalano a flussi così elevati da favorire una pressoché esclusiva deposizione del farmaco nel cavo orofaringeo, cui consegue eventuale comparsa di effetti collaterali e scarso effetto terapeutico.

L'individuazione del miglior apparecchio (MDI, MDI + distanziatore, DPI, nebulizzatore) per il determinato paziente assume pertanto un'importanza paragonabile a quella di una corretta esecuzione dell'esame spirometrico nella valutazione della risposta farmacodinamica al prodotto inalato.

Il paziente dovrebbe essere periodicamente rivalutato al fine di verificare la corretta risposta al broncofarmaco. In occasione del test possono infatti verificarsi alcune complicazioni associate all'inspirazione profonda e all'espiazione forzata, in particolare: a) broncocostrizione; b) collasso delle vie aeree; c) tosse parossistica associata o meno a sincope. Periodicamente, infine, è necessario verificare la risposta al broncodilatatore, tenendo in debita considerazione localizzazione e severità della patologia, valutando nel contempo la tecnica inalatoria con particolare riferimento a collaborazione, età e stile di vita del paziente.

## **Letture consigliate**

- American Association for Respiratory Care (1995) Clinical practice guideline: assessing response to bronchodilator therapy at point of care. *Respir Care* 40:1300-1307
- American Thoracic Society, Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. Crapo RO, chairman (1995) Standardization of spirometry-1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1107-1136
- Berry RB, Shinto RA, Wong FH et al (1989) Nebulizer vs spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. *Chest* 96:1241-1246
- Brand PLP, Quanjer PhH, Postma DS et al (1992) Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airway disease. *Thorax* 47: 429-436
- Bussamra MH, Cukier A, Stelmach R et al (2005) Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma *Chest*. Feb 127:530-535
- Casaburi R, Adame D, Hong CK (1991) Comparison of albuterol to isoproterenol as a bronchodilator for use in pulmonary function testing. *Chest* 100:1597-1600
- Casan P, Roca J, Sanchis J (1983) Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Europ Physiopath Resp* 19:567-569
- Cissik JH, Bode FR, Smith JA (1986) Double-blind crossover study of five bronchodilator medications and two delivery methods in stable asthma: is there a best combination for use in the pulmonary laboratory? *Chest* 90:489-493
- Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P et al (1988) Clinical interpretation of airway response to bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 138:317-320

- Dales RE, Spitzer WO, Tousignat P et al (1988) Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 138:317-320
- Eliasson O, Degraff AC (1985) The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 132:858-864
- Fernandez A, Lazaro A, Garcia A et al (1990) Bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease on mechanical ventilation: utilization of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 141:164-168
- Gay PC, Rodarte JR, Tayyab M et al (1987) Evaluation of bronchodilator responsiveness in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 136:880-885
- Hess D (1990) The delivery of aerosolized bronchodilator to mechanically ventilated intubated adult patients. *Respir Care* 35:399-404
- Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ et al (1987) Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 91:804-807
- Meslier N, Racineux JL (1991) Tests of reversibility of airflow obstruction. *Eur Respir Rev* 1:34-40
- Mestitz H, Copland JM, McDonald CF (1989) Comparison of outpatient nebulized vs metered dose inhaler terbutaline in chronic air flow obstruction. *Chest* 96:1237-1240
- Newhouse MT, Dolovich MB (1987) Aerosol therapy of reversible airflow obstruction-concepts and clinical applications. *Chest* 91[suppl 5]:58-64
- Shim C (1989) Response to bronchodilators. *Clin Chest Med* 10:155-164
- Shim CS, Williams MH Jr (1984) Effect of bronchodilator therapy administered by canister versus jet nebulizer. *J Allerg Clin Immunol* 73:387-390
- Sourk RL (1983) Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 128:153-157
- Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR (1987) Short term variability in FEV1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 42:487-490
- Tashkin DP (1991) Dosing strategies for bronchodilator aerosol delivery. *Respir Care* 36:977-988
- Toogood JH (1994) Helping your patients make better use of MDIs and spacers. *J Respir Dis* 15:151-164
- Turner TR, Corkery KJ, Ecleman D et al (1988) Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest* 93:476-481
- Waalkens HJ, Merkus PJE et al (1993) Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 6:645-651

## Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio: $DL_{CO}$

C. TERZANO

In termini semplicistici la capacità di diffusione è l'abilità di un gas di passare dall'aria all'interstizio e, da qui, di raggiungere il sangue. Al fine di misurare la capacità di diffusione in laboratorio, si ricorre all'uso del CO misurando l'abilità della membrana alveolo-capillare di assorbire il monossido di carbonio in seguito ad un singolo atto inspiratorio di 10 secondi ( $DL_{CO}$ ).

Nel caso di soggetti affetti da sindrome restrittiva la quantità di CO assorbita risulterà ridotta a causa di un minor volume di CO inspirato e non a causa dell'inabilità del CO di trasferirsi dagli alveoli al sangue. Per tale motivo si preferisce correggere la  $DL_{CO}$  per la capacità polmonare totale, misurata contemporaneamente in occasione del test, ed indicata come volume alveolare (VA). Poiché il VA è misurato in seguito ad un singolo atto inspiratorio, esso non rappresenta una misura accurata della restrizione come la TLC, misurabile a sua volta con tutt'altra tecnica. Tuttavia il VA rappresenta il miglior fattore di correzione per la capacità di diffusione. Il valore corretto è definito dal rapporto  $DL_{CO}/VA$  (valore normale:  $\geq 80\%$  del teorico). Poiché inoltre il CO si lega rapidamente e completamente all'emoglobina, minor CO sarà preso nel caso di una riduzione dei globuli rossi. Per tale motivo è necessario correggere la  $DL_{CO}$  per l'ematocrito affinché una compromissione della capacità di diffusione possa riflettere un alterato trasporto dei gas nei polmoni piuttosto che una compromissione del livello di emoglobina.

La  $DL_{CO}$  è pertanto una misura della diffusione del monossido di carbonio dall'aria alveolare all'emoglobina contenuta nei capillari polmonari. Ci riferiamo, in realtà, ad un fenomeno molto complesso che coinvolge l'intricata relazione esistente tra ventilazione alveolare e perfusione dei capillari alveolari, nonché la diffusibilità del CO attraverso la membrana alveolo-capillare, il volume capillare, la concentrazione emoglobinica e la particolare affinità esistente tra CO ed emoglobina.

Attualmente lo studio della capacità di diffusione della membrana alveolo-capillare riveste notevole importanza e valore clinico-diagnostico in quanto rappresenta l'unico test in grado di determinare l'integrità della membrana alveolo-capillare in vita, potendo fra l'altro differenziare: a) l'enfisema da altri deficit ostruttivi; b) processi interstiziali diffusi, come le fibrosi (in cui è alterata la permeabilità della membrana alveolo-capillare), da altre forme patologiche restrittive; c) valutare l'impegno della circolazione polmonare in corso di patologie cardiache.

## Principi fisici degli scambi gassosi, diffusione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica attraverso la membrana respiratoria

Per chiarire in maniera completa il significato clinico e funzionale del test di diffusione alveolo-capillare, occorre sottolineare i fenomeni fisiologici che rendono possibili gli scambi gassosi attraverso la membrana respiratoria, e quindi la trasformazione del sangue da venoso in arterioso mediante la sua ossigenazione nei capillari polmonari.

Per *diffusione* si intende il passaggio in direzione opposta dei gas fisiologici del sangue,  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ , attraverso la membrana alveolo-capillare, ossia quella particolare struttura interposta tra aria e sangue, che si estende dall'alveolo all'interno del globulo rosso.

Si tratta di un processo di diffusione semplice dovuto ai movimenti casuali delle molecole che passano da un lato all'altro della membrana respiratoria.

Poiché la diffusione possa verificarsi, è necessaria una fonte di energia, costituita dall'energia cinetica delle molecole stesse, che assumeranno un movimento rapido e casuale. Il numero di molecole che possono diffondere dal punto a maggiore concentrazione (o pressione) verso quello a minore concentrazione (o pressione), è di gran lunga superiore a quello delle molecole che possono diffondere in direzione opposta.

Poiché l'aria è una miscela di gas costituita principalmente da ossigeno e azoto, e in piccolissima parte da anidride carbonica, la velocità di diffusione di ciascuno di questi gas è direttamente proporzionale alla sua *pressione parziale* o *tensione*, cioè la pressione che il gas eserciterebbe se esso fosse presente da solo nello stesso volume occupato dalla miscela e alla stessa temperatura. Secondo la *legge di Dalton*, la *pressione barometrica totale è uguale alla somma delle pressioni parziali dei singoli gas che compongono la miscela*.

Nel caso dell'aria, miscela di gas costituita approssimativamente dal 79% di azoto e dal 21% di ossigeno, la pressione totale esercitata al livello del mare è di 760 mmHg: risulta evidente che ciascun gas contribuisce a determinare la pressione totale della miscela in modo direttamente proporzionale alla sua concentrazione relativa nella miscela stessa. Pertanto il 79% dei 760 mmHg è dovuto all'azoto (circa 600 mmHg) e il rimanente 21% all'ossigeno.

In realtà la concentrazioni dei gas dell'aria alveolare non sono identiche a quelle dell'aria atmosferica. Ad ogni atto respiratorio, l'aria alveolare viene solo parzialmente sostituita da aria atmosferica. Inoltre, l'ossigeno diffonde continuamente dall'aria alveolare al sangue polmonare, mentre l'anidride carbonica diffonde continuamente dal sangue polmonare agli alveoli. L'aria atmosferica asciutta che penetra attraverso le vie respiratorie viene prontamente umidificata prima di raggiungere gli alveoli, fino a che diviene satura in vapore acqueo.

Anche il vapore acqueo esercita una pressione parziale (che in questo caso si chiama *tensione di vapore dell'acqua*). Alla normale temperatura corporea di 37°C, la *tensione di vapore dell'acqua* è di 47 mmHg. Perciò, dopo che la miscela gassosa è stata completamente umidificata, ed è in equilibrio con l'acqua che

bagna la superficie delle vie respiratorie, anche la pressione parziale del vapore acqueo nella miscela di gas è di 47 mmHg (Tabella 1).

Esaminiamo ora i meccanismi fisiologici che rendono possibile la diffusione dei gas attraverso la membrana respiratoria.

L'unità respiratoria è costituita da un *bronchiolo respiratorio*, dai *dotti alveolari* e dagli *alveoli*.

Le pareti degli alveoli sono estremamente sottili e gli scambi gassosi tra l'aria alveolare e il sangue polmonare si attuano attraverso le membrane di tutte le componenti terminali dei polmoni, e non soltanto attraverso gli alveoli.

L'insieme di queste membrane è detto membrana respiratoria o membrana alveolo-capillare.

Nella membrana alveolo-capillare si possono evidenziare: a) il liquido che riveste l'alveolo e che contiene il surfattante, la cui funzione è di ridurre la tensione superficiale del liquido alveolare, e quindi di impedire il collassamento degli alveoli; b) l'epitelio alveolare costituito da sottili cellule epiteliali; c) la membrana basale dell'epitelio; d) lo spazio interstiziale, molto ristretto, tra l'epitelio alveolare e la parete capillare; e) la membrana basale del capillare, che in molti punti è fusa con la membrana basale epiteliale; f) la membrana endoteliale del capillare; g) il plasma; h) la membrana plasmatica del globulo rosso.

Nonostante l'elevato numero di strati, lo spessore complessivo della membrana respiratoria in alcune zone è di appena 0,2  $\mu\text{m}$ , mentre ha un valore medio di 0,6  $\mu\text{m}$  fatta eccezione per la zone dove sono presenti i nuclei cellulari.

Sulla base di studi istologici, è stato possibile valutare che l'area totale di superficie della membrana respiratoria di un uomo adulto normale è di circa 70 metri quadrati.

La quantità totale di sangue presente nei capillari polmonari ad ogni istante ammonta a 60-140 ml.

Se si immagina di distribuire questo piccolo volume di sangue sull'intera superficie di 70  $\text{m}^2$ , si comprende facilmente perché gli scambi gassosi possano essere effettuati tanto rapidamente.

Il diametro medio dei capillari polmonari è di soli 5  $\mu\text{m}$ , il che significa che i globuli rossi possono passare attraverso di essi solo deformandosi. Per tale motivo la membrana del globulo rosso di solito entra in contatto con la parete del capillare, in modo che l'ossigeno e l'anidride carbonica non debbano passare attraverso significativi volumi di plasma quando diffondono fra gli alveoli ed i globuli rossi. Anche questo fenomeno aumenta la rapidità di diffusione.

I fattori che determinano la velocità di diffusione sono pertanto rappresentati da: a) spessore della membrana; b) area della superficie della membrana; c) coef-

**Tabella 1.** Concentrazione dei gas nell'aria alveolare

---

$N_2 = 569 \text{ mmHg (74,9\%)}$

$O_2 = 104 \text{ mmHg (13,6\%)}$

$CO_2 = 40 \text{ mmHg (5,3\%)}$

$H_2O = 47 \text{ mmHg (6,2\%)}$

---

**Tabella 2.** Fattori in grado di condizionare gli scambi gassosi alveolo-capillari

- *Superficie disponibile per la diffusione:* la rimozione chirurgica di un polmone o malattie come la bronchite cronica e l'enfisema possono distruggere il tessuto polmonare o essere causa di alterazione della ventilazione e della perfusione
- *Spessore della membrana alveolo-capillare:* polmoniti, fibrosi polmonari, edema polmonare, aumentano lo spessore della membrana
- *Pressione parziale del gas alveolare:* la riduzione della pressione parziale di un gas nell'aria inspirata (ad es. respirare ad elevate altitudini) riduce il gradiente per la diffusione. L'aumento della pressione parziale di un gas nell'aria inspirata (ad es. ossigenoterapia) aumenta il gradiente per la diffusione
- *Solubilità e peso molecolare del gas:* la  $\text{CO}_2$ , molto più solubile e con un peso molecolare non molto diverso da  $\text{O}_2$ , diffonde circa 20 volte più rapidamente dell' $\text{O}_2$ . Il CO si combina con l'emoglobina circa 210 volte più rapidamente del  $\text{O}_2$

ficiente di diffusione del gas nella sostanza di cui la membrana è costituita; d) differenza di pressione tra i due lati della membrana.

Poiché la velocità di diffusione attraverso la membrana alveolo-capillare è inversamente proporzionale allo spessore della membrana stessa, qualunque fattore che produce un aumento di tale spessore può interferire significativamente con il normale scambio dei gas respiratori.

L'area della superficie della membrana alveolo-capillare può risultare marcatamente ridotta in molti casi quali, ad esempio, l'enfisema, la pneumonectomia e la fibrosi polmonare (Tabella 2).

Ne deriva che, sia per la complessità propria della dinamica dei gas, sia per la configurazione strutturale della membrana alveolo-capillare, la misura dell'entità di questo passaggio è una misura critica che richiede apparecchiature precise e metodiche standardizzate, nonché competenze tecniche tali da consentire una corretta interpretazione del test di diffusione alveolo-capillare.

## Il test di diffusione alveolo-capillare

Poiché non è possibile misurare l'area e lo spessore della membrana, cioè le due più importanti variabili che vengono modificate in corso di patologie che riducono la diffusione alveolo-capillare, si ricorre a studiare la facilità o meno con cui un gas diffonde attraverso la stessa.

Per *capacità di diffusione polmonare (DL)* si intendono i millilitri di gas che attraversano la membrana per minuto e per mmHg di gradiente pressorio.

La resistenza complessiva alla diffusione ( $1/D_L$ ) è espressa dalla *equazione di Roughton e Forster*:

$$1/D_L = 1/D_M + 1/D_{\theta V_C}$$

Dove:

- $1/D_M$  (*fattore di membrana*) esprime la resistenza alla diffusione della sola membrana alveolo-capillare

- $1/D\vartheta V_C$  (*fattore ematico*) esprime la resistenza offerta dal sangue
- $\vartheta$  è la velocità con cui il gas che diffonde si lega alla Hb e dipende dalla Hb disponibile e dalle sue caratteristiche biochimiche (essendo uguale al prodotto tra il numero di grammi di emoglobina presenti in un millilitro di sangue e la quantità di gas che, diffondendo, si lega ad un grammo di emoglobina)
- $V_C$  è il volume di sangue presente nei capillari polmonari al momento dell'esame.

Tale ultima precisazione è importante perché, a differenza di  $1/D_M$  e di  $\vartheta$ , il  $V_C$  è una grandezza che può variare in ogni istante, in positivo o in negativo: risente ad esempio della postura (aumenta nel passaggio dalla posizione eretta a quella supina), così pure è influenzato in modo positivo da stati ipercinetici (lavoro muscolare, assunzione di farmaci acceleranti la frequenza cardiaca, stati febbrili, ansietà) o, ancora, risente del tempo trascorso dall'assunzione di cibo (durante la digestione una quota sensibile del volume ematico si concentra nei distretti addominali, con conseguente riduzione del  $V_C$ ).

Tutti questi fattori, influenzando una fondamentale componente dell'equazione di Roughton e Forster, vanno ben considerati se presenti al momento dell'esecuzione del test. Un incremento del  $V_C$  comporta infatti un aumento della diffusione polmonare e viceversa.

Quanto al valore di  $\vartheta$ , questo non è variabile nel corso dell'esame, ma lo influenza ugualmente in modo significativo se si pensa che, esprimendo la velocità di reazione della Hb con il gas di misura (CO), dipende dal numero di globuli rossi e dalle caratteristiche biochimiche dell'emoglobina.

Si può quindi affermare che, in assenza di anomalie emoglobiniche che alterino l'affinità della molecola per l'ossigeno,  $\vartheta$ , e quindi la capacità di diffusione, sono aumentate nella policitemia e diminuite nell'anemia. Numerosi studi hanno sottolineato l'importanza dell'ematocrito e della concentrazione emoglobinica come variabili da non trascurare assolutamente nel calcolo della capacità di diffusione polmonare dei gas. Di questi i più rilevanti sono senz'altro quelli condotti da Cotes, Dinakara e Marrades: in particolare, i primi due hanno conferito la giusta importanza al valore emoglobinico nel calcolo della diffusione polmonare, proponendo un adeguato fattore di correzione, allorché il contenuto emoglobinico si discosti dal valore normale di 13-15%.

C'è un altro elemento da tenere presente nel considerare il valore di  $\vartheta$  nell'equazione di Roughton e Forster: infatti può accadere che, a causa del diffuso tabagismo, esista nel sangue una pressione parziale di CO diversa da zero, e che il valore della Hb, risultato quantitativamente nella norma, sia qualitativamente alterato in quanto una percentuale emoglobinica talora non indifferente è in forma di carbossiemoglobina (COHb), e, come tale, non disponibile alla reazione con il gas di misura comunemente utilizzato, ovvero proprio il CO.

Questa fonte di errore è oggi facilmente eliminabile facendo precedere all'esecuzione del test della diffusione un prelievo arterioso, al fine di eseguire una misura emogasanalitica che permette di valutare le varie frazioni dell'emoglobina,

essendo in grado di distinguere e quantificare l'ossiemoglobina, la Hb ridotta e, se presenti, la carbossemoglobina e la metaemoglobina.

Per tale motivo è necessario informare i pazienti di astenersi tassativamente dal fumo di sigaretta fin dal giorno precedente la prova.

Per tornare alle modalità di esecuzione del test e al loro significato, giungiamo a chiarire come mai non si misura direttamente la diffusione dell'O<sub>2</sub>, bensì quella del CO. Le ragioni sono fondamentalmente due: da un lato le difficoltà tecniche che verrebbero riscontrate nel misurare routinariamente la pO<sub>2</sub> nel sangue capillare polmonare; dall'altro le caratteristiche di estrema diffusibilità del CO, che è dotato di grande affinità per l'emoglobina (210 volte superiore a quella dell'ossigeno) ed è praticamente assente nel sangue, in condizioni di normalità.

Il principio della misura della DL<sub>CO</sub> è che, inalata una miscela di gas contenente una piccola percentuale di CO, si misura la pressione parziale del gas negli alveoli. La pressione di CO nel sangue capillare viene assunta pari a zero, ovviamente nei non fumatori.

Si calcola quindi la differenza di pressione del gas tra i due lati della membrana respiratoria. Misurando il volume del CO assorbito in un determinato periodo di tempo (*VCO*) e dividendolo per la differenza tra la pressione parziale del CO alveolare (*PACO*) e la pressione parziale del CO nel capillare polmonare (*PcCO*), si risale alla capacità di diffusione per il CO secondo la formula di Krogh:

$$DLCO = \frac{VCO}{(PACO - PcCO)}$$

A partire da questo semplice principio, sono stati introdotti diversi metodi di esecuzione del test di diffusione alveolo-capillare; tra questi, i più utilizzati sono quello dello *steady state* secondo *Filley* e quello del *single breath* secondo *Ogilvie* o *Jones-Meade*.

La tecnica secondo *Filley*, come tutti i metodi in *steady state*, ossia all'equilibrio, richiede che il paziente inali per alcuni minuti una miscela gassosa contenente lo 0,15% di CO in aria, preparata in un sacco di Douglas. Il paziente inizia ad inalare la miscela anzidetta, mentre viene prelevato un campione di sangue arterioso per valutare in particolare il valore della PaCO<sub>2</sub> e della COHb (carbossemoglobina) per una eventuale correzione da apportare in caso di presenza significativa di CO nel sangue. Viene quindi prelevato e analizzato il gas espirato negli ultimi minuti, allorché si sia raggiunto lo *steady state* nell'assunzione del CO.

In pratica, il valore di DL<sub>CO</sub> con questo metodo è dato dal rapporto tra il CO assorbito (*VCO*), valutato come differenza tra il volume di CO inspirato e quello espirato, e la pressione alveolare media di CO (*PACO*), poiché si assume uguale a zero la pressione dello stesso gas nei capillari polmonari (*PcCO*).

La formula è quindi la seguente:

$$DLCO = \frac{VCO}{PACO}$$

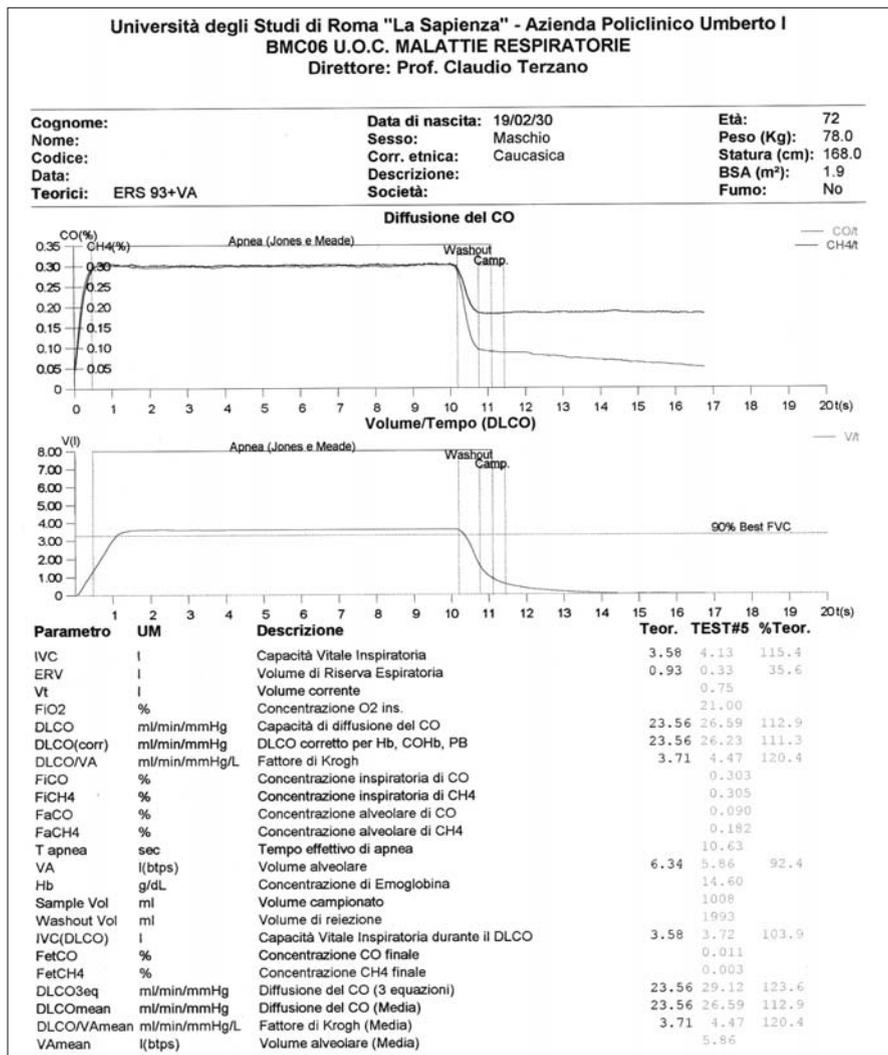
Per ottenere la *PACO*, ovvero, per maggiore semplicità, la *FACO* (concentrazione alveolare di CO), è necessaria la conoscenza della PaCO<sub>2</sub>, per applicare la nota formula:

$$FACO = \frac{FICO - PACO_2}{PECO_2 \times (FICO - FECO)}$$

Dove:

- *FACO* è la concentrazione alveolare di CO
- *FICO* è la concentrazione inspiratoria di CO
- *FECO* è la concentrazione espiratoria di CO
- *PECO<sub>2</sub>* è la pressione parziale espiratoria di CO<sub>2</sub>, e *PACO<sub>2</sub>* è la pressione parziale di CO<sub>2</sub> nel sangue arterioso

Altro sistema di misura della DL<sub>CO</sub> è quello basato sulla *tecnica del respiro singolo* (*single breath*) che, per il breve tempo necessario alla sua esecuzione e la elevata riproducibilità nel paziente collaborante, è quello più comunemente impiegato (Fig. 1).



**Fig. 1.** DL<sub>CO</sub> nella norma. Tecnica *single breath*

Per misurare la  $DL_{CO}$  con questo metodo devono essere ispirate bassissime concentrazioni di CO (0,3%) misto, in una miscela quaternaria, ad un gas inerte (He: 10% o  $CH_4$ : 0,3%,  $O_2$ : 21%, resto azoto). Il soggetto trattiene il respiro per circa 10 secondi e quindi espira. Durante l'espiazione viene raccolto ed analizzato in campione di aria alveolare. Dal rapporto tra concentrazione di CO nella miscela inspirata e concentrazione di CO nell'aria espirata, si calcola il trasferimento di CO attraverso la membrana alveolo-capillare. Poiché il gas inspirato viene diluito dal volume residuo, è necessaria anche una stima del volume alveolare, per determinare la concentrazione iniziale di CO. Quale indicatore della diluizione subita dalla miscela inspirata, viene utilizzato un gas inerte ed insolubile (elio, metano, neon).

La differenza tra i due metodi *single breath*, secondo Ogilvie e secondo Jones e Meade, risiede nella modalità di misurazione del tempo di apnea: nel primo, esso viene calcolato esattamente dall'inizio dell'inspirazione all'inizio della "raccolta" del campione d'aria da esaminare; nel secondo, il tempo di apnea viene calcolato in modo da comprendere il 70% del tempo di inspirazione e il 50% del tempo di raccolta del campione d'aria.

Le linee guida dell'*American Thoracic Society* accettano indistintamente entrambe le tecniche; le stesse linee guida definiscono però il metodo secondo Jones e Meade "più accurato e riproducibile rispetto al metodo classico".

In entrambi i casi la manovra respiratoria è sostanzialmente la stessa, ed è facilmente eseguibile dal paziente. È evidente però che, poiché l'inspirazione e l'espiazione devono avvenire rapidamente, non sono candidati a questa prova i pazienti che presentino gravi turbe distributive legate a fenomeni acuti di ostruzione delle vie aeree. È dunque d'obbligo, in tali casi, rinviare l'esame ad un periodo successivo ad un'efficace terapia volta a ridurre l'ostruzione bronchiale.

In presenza di ridotta pervietà bronchiale, riveste particolare importanza il momento interpretativo.

Infatti, non è insolito che si verifichino fenomeni di sovrastima della  $DL_{CO}$  in pazienti con ostruzione delle vie aeree.

Questo fenomeno paradossale non si verifica tanto nell'enfisematoso, quanto nell'asmatico non fumatore, nel quale possono trovarsi valori che superano addirittura il predetto, ma che si riducono dopo aerosol broncodilatatore.

La spiegazione di tale evento va ricercata in alcuni concetti di meccanica ventilatoria: l'ostacolato passaggio dell'aria, in caso di broncostenosi, incrementa sensibilmente durante l'inspirazione la negatività del regime pressorio intratoracico con conseguente maggior richiamo di sangue nei capillari polmonari. Si verifica, cioè, durante la manovra inspiratoria, un incremento del volume capillare ( $V_c$ ) che, in base all'equazione di Roughton e Forster, giustifica a sua volta l'aumento della  $DL_{CO}$ .

Tale fenomeno è molto meno evidente, se non addirittura non rilevabile, nel soggetto enfisematoso, in quanto, essendo compromesso il parenchima alveolare anche nella sua componente vascolare, la pur incrementata negatività intratoracica inspiratoria non può determinare un aumento del volume capillare.

Un significativo miglioramento della tecnica tradizionale per la misura della  $DL_{CO}$  è stato realizzato mediante l'introduzione di un analizzatore multigas

all'infrarosso a risposta rapida: invece di raccogliere in campione di gas espirato dopo l'apnea in un palloncino per la successiva analisi, la percentuale di CO nell'aria espirata viene misurata in tempo reale a livello della bocca del paziente in contemporanea al rilievo della capacità vitale; questo ha ovviamente consentito di utilizzare la tecnica del respiro singolo più facilmente rispetto al passato, al fine di studiare l'ostacolo che ciascuna delle componenti della diffusione alveolo-capillare ( $DM$  e  $D\vartheta Vc$ ), secondo l'equazione di Roughton e Forster, offre al passaggio del gas dall'alveolo al sangue.

Ulteriore e più significativa applicazione di tale strumentazione è stata la metodica della diffusione alveolo-capillare definita *intradbreath*. Tale metodo, ampiamente sperimentato, presenta il vantaggio di non richiedere tempo di apnea: il paziente, dopo aver inalato fino alla capacità polmonare totale a partire dal volume residuo, una miscela di CO (0,3%) e CH<sub>4</sub> (0,3%), deve eseguire successivamente una espirazione lenta e completa, dopo aver trattenuto il respiro per non più di 1 o 2 secondi. Durante tutta l'espirazione l'analizzatore a risposta rapida misura le variazioni della concentrazione del CO a livello della bocca del paziente.

Con questo metodo anche pazienti con capacità vitale molto bassa, o con difficoltà a trattenere il respiro per 10 secondi, possono essere esaminati in modo attendibile fornendo un accettabile valore di  $DL_{CO}$  totale.

Sia con il metodo in *steady state*, sia con quello in *single breath*, il valore di  $DL_{CO}$  ottenuto viene espresso di norma oltre che in valore assoluto in mlCO/min/mmHg, anche in rapporto: a) alla ventilazione alveolare ( $V_a$ ), espressa dal soggetto durante la prova in *steady state*; b) al volume alveolare ( $V_A$ ) raggiunto e mantenuto dal soggetto nella prova in *single breath*. Si ottiene in questo modo il *coefficiente di diffusione* o *di Krogh* o *fattore di trasferimento per il CO (KCO)*, che viene espresso, nel test con modalità *single breath*, come  $^{LCO}/_{VA}$  (mlCO/min/mmHg/L).

Il valore di questo rapporto è facilmente comprensibile: qualora un paziente presenti un valore assoluto di  $DL_{CO}$  significativamente ridotto, per esempio pari al 60% del valore predetto, ciò potrebbe indurre a sospettare una compromissione della membrana alveolo-capillare. Ma qualora il rapporto  $^{DLCO}/_{VA}$  fosse normale, per riduzione consensuale dalla  $DL_{CO}$  e del  $V_A$ , è intuibile che il decremento della diffusione non sarebbe da imputare ad un danno della membrana, bensì ad una diminuzione del volume alveolare e, conseguentemente, ad una riduzione della superficie di scambio: il paziente sarebbe pertanto affetto da una patologia restrittiva implicante una riduzione del parenchima, senza compromissione dello scambio gassoso aria-sangue; al contrario, la riduzione contemporanea della  $DL_{CO}$  e del rapporto  $^{DLCO}/_{VA}$ , in presenza di volumetria rispettata, è indicativa di alterata permeabilità di membrana.

In caso di manovra *single breath*, possiamo riassumere l'interpretazione dei dati come segue:

1.  $DL_{CO}$  ridotta,  $^{DLCO}/_{VA}$  normale.

Causa prima della ridotta diffusione è la diminuzione del volume alveolare per:

- a) alterata distribuzione della ventilazione (broncostenosi);
- b) ridotta superficie di scambio (processi fibrotici polmonari, resezioni polmonari);

2.  $DL_{CO}$  ridotta,  $DL_{CO}/VA$  ridotto.
- enfisema;
  - anemia o presenza di emoglobine patologiche;
  - alveoli ventilati ma non perfusi, ovvero spazio morto (tromboembolismi, vasculiti);
  - ispessimento della membrana alveolo-capillare (fibrosi interstiziali diffuse, edema).

## Fattori influenzanti la diffusione alveolo-capillare del CO

Nella Tabella 3 sono elencate le condizioni che diminuiscono o aumentano la  $DL_{CO}$ .

**Tabella 3.** Condizioni associate ad alterazioni della  $DL_{CO}$

### *Diminuzione della $DL_{CO}$*

Patologie polmonari a carattere ostruttivo

- Enfisema
- Fibrosi cistica

Patologie polmonari parenchimali

- Interstiziopatie
- Reazioni da farmaci
- Forme idiopatiche
- Sarcoidosi

Coinvolgimento polmonare nelle malattie sistemiche

- Lupus eritematoso sistemico
- Sclerosi sistemica progressiva
- Malattie del connettivo
- Artrite reumatoide
- Dermatomiosite - polimiosite
- Granulomatosi di Wegener

Malattie cardiovascolari

- Infarto del miocardio
- Stenosi mitralica
- Ipertensione polmonare
- Edema polmonare
- Tromboembolia polmonare

Altro

- Malattie associate ad anemia
- Insufficienza renale cronica
- Fumo di marijuana
- Ingestione acuta e cronica di etanolo
- Abuso di cocaina
- Fumo di sigaretta
- Bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (BOOP)

### *Aumento della $DL_{CO}$*

Malattie associate a policitemia

Emorragia polmonare

Malattie associate ad aumento del flusso ematico polmonare, quale lo shunt intra-cardiaco sinistro-destro

Esercizio fisico

Vale come generico postulato il concetto secondo cui una riduzione della  $DL_{CO}$  implica, il più delle volte (ma non necessariamente), una patologia polmonare, a livello parenchimale o vascolare (o a entrambi i livelli).

Non è quindi difficile comprendere come nella patologia polmonare, sia essa caratterizzata da un danno prevalentemente parenchimale (enfisema, fibrosi cistica, pneumopatie interstiziali, di tipo professionale e non, fibrosi da farmaci, come amiodarone o bleomicina, sarcoidosi, malattie sistemiche con associato danno polmonare, come LES, artrite reumatoide, sclerosi sistemica progressiva, etc.) o prevalentemente vascolare (ipertensione polmonare primitiva, tromboembolismi, etc.) la riduzione della  $DL_{CO}$  sia da ricondurre ad una alterazione di uno dei fattori dell'equazione di Roughton e Forster: qualunque sia il momento eziopatogenetico, quindi, si configurerà una condizione di ridotta superficie di scambio, oppure di aumentato spessore della membrana (fattore di membrana,  $1/D_M$ , aumentato), oppure di ridotto volume di sangue nei capillari polmonari ( $V_C$ , da cui dipende il fattore ematico  $1/D_{\theta V_C}$ ).

Tuttavia una  $DL_{CO}$  ridotta non è necessariamente associata ad una patologia polmonare: basti considerare quanto una patologia a primitiva insorgenza cardiaca, come la stenosi mitralica, o l'infarto acuto del miocardio, o l'edema polmonare cardiogeno, possa incidere sulla circolazione polmonare e determinare anche in questo caso aumento del fattore ematico o del fattore di membrana, e quindi, in ultima analisi, aumento della resistenza complessiva alla diffusione.

Analizziamo ora i singoli fattori che sono in grado di influenzare la diffusione alveolo-capillare; tali fattori, non necessariamente associati ad una condizione patologica, o comunque non legati ad una patologia primitivamente polmonare o cardiaca, influenzano la  $DL_{CO}$  intervenendo sull'equazione di Roughton e Forster.

### **Fumo di sigaretta**

Sono diversi gli studi condotti negli ultimi decenni per evidenziare gli effetti del fumo di sigaretta sulla capacità di diffusione alveolo-capillare. La necessità di questi approfondimenti risultò chiaramente necessaria fin dagli studi di Roughton e Forster.

Il fumo di sigaretta infatti, è in grado di alterare sia il fattore di membrana, sia il fattore ematico.

I primi studi che misero in evidenza la riduzione della diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio nei fumatori risalgono a diversi anni fa: in essi sono stati chiamati in causa l'alterazione della membrana alveolo-capillare, la riduzione del volume capillare, o la presenza nel sangue di quantità, talora non indifferenti, di carbosiemoglobina (COHb).

Proprio la possibilità di riscontrare livelli considerevoli di carbosiemoglobina nel sangue dei pazienti, in considerazione del diffuso tabagismo, rese necessaria, in quegli anni, l'elaborazione di un apposito fattore di correzione empirico:

$$DLC_{corretta} = COHb - DLC_{misurata} \times (1 + [\%COHb/100])$$

Il gran numero di studi condotti in anni più recenti a proposito della relazione tra fumo di sigaretta e riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio, è stato sollecitato dal crescente interesse nei confronti di azioni di cosiddetta “prevenzione secondaria”: si è notato, infatti, che in soggetti fumatori asintomatici, e privi peraltro di alterazioni nelle prove di funzionalità respiratoria, è possibile rilevare una riduzione della  $DL_{CO}$ , e quindi diagnosticare precocemente gli eventuali danni che il fumo di tabacco esercita a livello alveolare, in una fase in cui tali danni sono ancora reversibili, grazie ad un idoneo trattamento terapeutico e, ovviamente, alla sospensione del fumo. La  $DL_{CO}$  potrebbe pertanto diventare una sorta di “marker” per la diagnosi precoce di danno strutturale polmonare in soggetti fumatori non ancora sintomatici.

Analogo discorso può essere fatto a proposito di soggetti non fumatori, ma esposti a fumo passivo.

Uno studio di Sansores et al. evidenzia che, dopo intensa ed acuta esposizione al fumo di sigaretta, è rilevabile una significativa riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare del CO, dovuta a riduzione del volume capillare. Tale decremento della  $DL_{CO}$  persiste anche tenendo conto dell'interferenza determinata dalla presenza di una quota significativa di carbossemoglobina.

In questo caso la riduzione del volume capillare può essere spiegata da una vasocostrizione innescata o dall'ipossia locale o, direttamente, dalla nicotina presente nel plasma.

### **Concentrazione emoglobinica**

Anche in questo caso è l'equazione di Roughton e Forster che ci rivela con chiarezza la relazione esistente tra  $DL_{CO}$  e concentrazione emoglobinica nel sangue.

Come abbiamo già avuto modo di sottolineare,  $\vartheta$  (che insieme a  $V_c$  determina il già citato fattore ematico) dipende dalla quantità di emoglobina disponibile e dalle sue caratteristiche biochimiche: da ciò risulta che la diffusione alveolo-capillare dell'ossido di carbonio è ridotta nei soggetti anemici. È prevedibile che tale condizione, caratterizzata da una riduzione del patrimonio emoglobinico dell'organismo, riduca la  $DL_{CO}$ , e allo stesso modo è prevedibile che la poliglobulia determini l'effetto opposto.

Tali osservazioni sono supportate da numerosi riscontri scientifici.

Nei soggetti con polmoni indenni la correlazione tra  $DL_{CO}$ , misurata con metodica *single breath*, e la concentrazione di emoglobina nel sangue è molto stretta, ma diviene meno evidente, anche se comunque statisticamente significativa, nei pazienti affetti da interstiziopatie. In tali pazienti, infatti, l'influenza esercitata sulla capacità di diffusione del CO dal danno alla membrana alveolo-capillare, risulta più evidente di quella esercitata dallo stato anemico.

Sia l'*American Thoracic Society*, sia la *European Respiratory Society* ritengono che debba essere utilizzato un apposito fattore di correzione che corregga il valore dalla  $DL_{CO}$  ottenuto sperimentalmente in funzione dalla concentrazione emoglobinica. Tale fattore di correzione deve basarsi sull'equazione di Cotes e collaboratori:

$$DLCO_{corretta} = DLCO_{misurata} \times \frac{(10,15 + Hb)}{(1,7 \times Hb)}$$

Come si può notare, il valore del fattore di correzione è pari a 1 quando la concentrazione emoglobinica è pari a 14,5 g/dl: ciò significa che la capacità di diffusione o la costante di diffusione vengono standardizzate per tale concentrazione di Hb.

Nonostante l'equazione di Cotes continui ad essere quella usualmente impiegata, Marrades et al. ritengono che tale equazione non sia completamente appropriata: in uno studio precedente, effettuato su un gruppo di pazienti che dovevano sottoporsi a trapianto di midollo osseo, essi hanno infatti notato che, in soggetti affetti da anemia di grado severo, l'equazione di Cotes può determinare una sottostima della DL<sub>CO</sub>. Per valutare ulteriormente questo aspetto, hanno studiato un gruppo di pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica e hanno derivato da questo studio una nuova equazione per la correzione della DL<sub>CO</sub> in funzione della concentrazione emoglobinica, standardizzando la capacità di diffusione del CO per [Hb]=14,6 g/dl per gli uomini, e [Hb]=13,4 g/dl per le donne:

$$DLCO_{corretta} \text{ (uomini)} = DLCO_{misurata} + 1,40 \times (14,6 - [Hb])$$

$$DLCO_{corretta} \text{ (donne)} = DLCO_{misurata} + 1,40 \times (13,4 - [Hb])$$

Per quanto riguarda invece la condizione opposta rispetto all'anemia, ovvero la policitemia, i risultati scientifici appaiono notevolmente contrastanti: mentre Ratto et al. hanno messo in evidenza livelli di diffusione del CO nella norma in un gruppo di quattro pazienti affetti da policitemia vera (analoghi risultati aveva raggiunto Fishman precedentemente), Burgess e Bishop, nel 1963, hanno invece riscontrato livelli di diffusione del CO superiori ai valori predetti.

Addirittura, ancora prima, nel 1927, Harrop e Heath avevano messo in evidenza una capacità di diffusione del CO ridotta in un gruppo di sette pazienti affetti da policitemia vera.

Le grandi discrepanze in questi risultati possono essere spiegate innanzitutto dall'ampia variabilità dei valori di DL<sub>CO</sub> che viene riscontrata in soggetti normali, il che rende difficile stabilire con certezza se un valore individuale sia superiore alla norma. Questa osservazione rende più attendibili i risultati ottenuti da Burgess e Bishop, gli unici ad aver effettuato misurazioni della DL<sub>CO</sub>, sia prima, sia dopo idoneo trattamento terapeutico della malattia di base.

### **Obesità e apnee ostruttive del sonno**

La letteratura scientifica allo stato attuale non fornisce molte informazioni a proposito dell'associazione tra obesità e alterazioni nella capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; inoltre l'obesità non è menzionata tra le condizioni che possono determinare alterazioni della DL<sub>CO</sub> né dall'*American Thoracic Society*, né dalla *European Respiratory Society*. Tuttavia la valutazione anche di questo aspetto può permetterci di comprendere ulteriormente le implicazioni e il significato fisiopatologico del test di diffusione del CO. È stato osservato un aumento della DL<sub>CO</sub> e del KCO nei pazienti affetti da apnee ostruttive del

sonno (OSA) che sembra imputabile all'eccesso ponderale e non tanto all'OSA. In effetti l'obesità rappresenta un elevato fattore di rischio nei pazienti con OSA ed è stato osservato che, in questi pazienti, la  $DL_{CO}$  si riduce dopo il dimagrimento.

Quattro studi, in particolare, hanno messo in evidenza elevati valori di  $DL_{CO}$  in adulti obesi (Saydain et al., Ray et al., Collard et al.). In uno di questi studi (Ray et al.), inoltre, si è osservato che la  $DL_{CO}$  si riduce nei pazienti obesi in seguito a perdita di peso.

L'associazione positiva tra obesità e  $DL_{CO}$  aumentata può essere attribuita ad un aumento del volume di sangue ( $V_c$ ) nei capillari polmonari, presente nei soggetti obesi.

Tuttavia, in contrasto con quanto detto finora, un recente studio di Li et al. ha mostrato in un gruppo di 64 pazienti obesi, di età compresa tra i 10 e i 14 anni, una significativa riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio: secondo gli autori, tale riduzione è imputabile o ad alterazioni strutturali a livello dell'interstizio polmonare, dovute a deposizione di lipidi in tale sede, oppure a una ridotta superficie alveolare di scambio. In realtà questo ultimo studio, mancando di un gruppo di controllo, non può essere considerato completamente attendibile.

### Capacità polmonare totale (TLC)

Un altro fattore che esercita un'influenza decisiva sul calcolo della  $DL_{CO}$  è la capacità polmonare totale (TLC): come noto, infatti, è necessario che il paziente, durante l'esecuzione del test, esegua la pausa respiratoria mantenendosi a TLC. In soggetti normali, se si riduce il VA (volume alveolare, espresso come percentuale di TLC), si riduce la  $DL_{CO}$  e aumenta  $^{DLCO}/VA$  ( $KCO$ ).

Conseguentemente, a volumi polmonari ridotti, il valore della  $DL_{CO}$  sarà ridotto, ma quello di  $^{DLCO}/VA$  ( $KCO$ ) sarà aumentato, rispetto ai valori di riferimento calcolati a TLC; questo può invariabilmente compromettere la corretta interpretazione dei risultati del test in pazienti con volumi polmonari ridotti.

Per tale motivo Johnson, in un recente studio, ha messo in evidenza la necessità di correggere i valori predetti di  $DL_{CO}$  e  $^{DLCO}/VA$  ( $KCO$ ), mediante una equazione che tenga conto del volume alveolare effettivo:

$$DLCO/DLCO_{(TLC)} = 0,58 + 0,42 \times (VA/VA_{(TLC)})$$

$$KCO/KCO_{(TLC)} = 0,42 + 0,58/(VA/VA_{(TLC)})$$

Un caso particolare di modificazione dei volumi polmonari è rappresentato dai pazienti pneumonectomizzati, nei quali il flusso sanguigno si dirige esclusivamente verso l'organo residuo, con conseguente reclutamento capillare.

I risultati di studi condotti per valutare le conseguenti modificazioni della capacità di diffusione alveolo-capillare del CO sono contrastanti: alcuni lavori riportano una riduzione della  $DL_{CO}$ , con  $KCO$  quasi costante; altri evidenziano un aumento di  $KCO$  molto variabile.

Uno studio di Mlczoch et al., infine, mostra che la  $DL_{CO}$  non varia, dopo la pneumonectomia, rispetto alla condizione precedente l'intervento chirurgico.

Le differenze nelle metodiche utilizzate nelle varie valutazioni possono, almeno in parte, spiegare queste discordanze.

### Esercizio fisico

È dimostrato da un gran numero di studi che la capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio aumenta durante l'esercizio fisico. La ragione di questo aumento è da ricercare nell'espansione del letto capillare polmonare (con conseguente crescita di  $V_C$ ), e nell'ampliamento della superficie di scambio.

Secondo alcuni autori l'aumento della  $DL_{CO}$  raggiunge ben presto un *plateau* (che corrisponde alla massima capacità di diffusione del CO), oltre il quale non sono possibili ulteriori cambiamenti. Nei soggetti normali il fattore limitante sembra essere verosimilmente la portata cardiaca, e non la capacità dell'apparato respiratorio di assicurare gli scambi gassosi; nelle fibrosi polmonari, invece, sembra essere deficitaria proprio la possibilità del reclutamento capillare, come suggerito dalla riduzione, durante lo sforzo, del rapporto tra  $DL_{CO}$  e portata cardiaca.

In realtà altri autori non hanno rilevato il raggiungimento di un *plateau* della  $DL_{CO}$  durante l'esercizio fisico: tali risultati contrastanti sono presumibilmente ascrivibili semplicemente ai diversi livelli di intensità di esercizio fisico utilizzati nei vari studi.

Per concludere, citiamo i risultati di alcuni lavori condotti per valutare se, e in che modo, la capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio cambi dopo (e non durante) un esercizio fisico di notevole intensità.

In questi studi è stata messa in evidenza una significativa riduzione della  $DL_{CO}$ , che gli autori ritengono dovuta ad una contemporanea riduzione sia di  $DM$ , sia di  $V_C$ : transitori cambiamenti nel tono venoso del circolo polmonare e soprattutto di quello sistemico determinerebbero un sequestro di sangue alla periferia dell'organismo (e quindi riduzione di  $V_C$ ), così come microtraumi a livello dei capillari polmonari determinerebbero un edema subclinico nell'interstizio polmonare (e conseguentemente riduzione di  $DM$ ).

### Reclutamento della $DL_{CO}$

La capacità di diffusione del polmone ( $DL$ ) varia con le concentrazioni di emoglobina e il volume alveolare ( $VA$ ). Il rapporto  $DL/\text{volume}$  (*transfer factor*) è comunemente utilizzato per differenziare, in caso di riduzione della  $DL$ , le patologie parenchimali dalle sindromi restrittive.

Nei soggetti sani, in alcuni casi, la  $DL$  può aumentare più del doppio dell'output cardiaco ( $\dot{Q}$ ), quando si passa da una condizione di riposo al picco massimo dell'esercizio. Tale aumento rappresenta il risultato del reclutamento di capillari non perfusi o irregolarmente perfusi nel momento in cui aumenta  $\dot{Q}$  e dello dischiudersi dei setti alveolari nel momento in cui il volume alveolare aumenta. Il reclutamento è cruciale per mantenere una normale saturazione arteriosa dell'ossigeno ( $SaO_2$ ) quando la quantità di ossigeno aumenta. L'efficacia del recluta-

mento è indicata dalle variazioni del rapporto  $DL/\dot{Q}$  nel momento in cui aumenta il carico da esercizio. Quando il rapporto  $DL/\dot{Q}$  si riduce al di sotto di un livello critico, la  $SaO_2$  si riduce.

La  $DL_{CO}$  (ma anche  $DLNO$ ,  $DLO_2$ ,  $DMCO$ ) e il volume del sangue capillare ( $V_c$ ) aumentano linearmente rispetto a  $\dot{Q}$ . La  $DL$  aumenta anche oltre il 25% all'aumentare del volume alveolare ed esibisce isteresi rispetto al volume alveolare. Il numero dei capillari alveolari perfusi aumenta direttamente con la pressione di perfusione, il che aumenta il  $V_c$  e la superficie capillare disponibile per l'assorbimento del gas.

La diffusione del gas attraverso la membrana alveolare e gli eritrociti rappresentano due azioni indipendenti e sono condizionate dalla concentrazione emoglobinica. Gli elementi che alterano la distribuzione eritrocitaria modificano il reclutamento della  $DL$  e il rapporto  $DL/\dot{Q}$ . Di norma il sangue passa attraverso il polmone nel tempo ( $\Delta t$ ) di circa 0,75-1,0 s a riposo e di circa 0,5 s al massimo dell'esercizio. Poiché risulta abbastanza difficile misurare  $\Delta t$ , esso può essere stimato indirettamente da  $\dot{Q}$  e  $V_c$ :

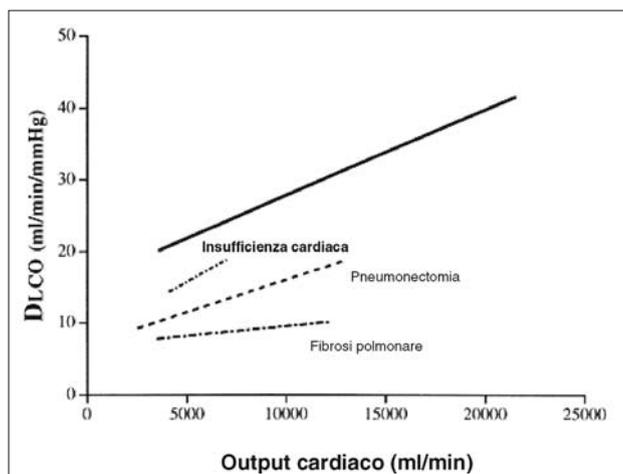
$$\Delta t = \frac{V_c}{\dot{Q}}$$

All'aumentare di  $\dot{Q}$ , non solo diminuisce  $\Delta t$ , ma si ottiene anche una più uniforme distribuzione regionale di  $\Delta t$ .

Un basso  $\Delta t$  consegue ad elevato  $\dot{Q}$ , come si osserva negli atleti durante esercizio fisico intenso, oppure a basso  $V_c$  quale si osserva nell'enfisema e nella fibrosi polmonare. Inoltre, le modificazioni delle caratteristiche fisiche degli eritrociti possono condizionare la distribuzione regionale del rapporto  $DL/\dot{Q}$  e modificare la  $SaO_2$  senza modificare la media di  $\Delta t$ . Ad esempio, se i leucociti ostruiscono i capillari polmonari, i segmenti distali di questi ultimi risultano privi di eritrociti che non possono partecipare agli scambi gassosi. L'alterazione della reologia leucocitaria, quale si osserva nell'infiammazione e nella sepsi, così come la sindrome da distress respiratorio dell'adulto e l'emodialisi, possono fortemente condizionare la distribuzione degli eritrociti, provocando un'irregolare rapporto  $DL/\dot{Q}$  regionale, riducendo la media di  $DL/\dot{Q}$  e  $SaO_2$  senza modificare la media di  $\Delta t$ . Infine, nelle fasi iniziali della polmonite interstiziale allorquando non si osserva obliterazione del letto capillare, si può mettere in evidenza un rapporto  $DL/\dot{Q}$  ridotto nonostante il  $\Delta t$  sia normale.

Le malattie polmonari riducono la  $DL$  ad un dato  $\dot{Q}$ , dando quale risultato un basso  $DL/\dot{Q}$ , ma il reclutamento delle rimanenti unità alveolo-capillari aumenta  $DL$  dando luogo ad una compensazione funzionale mantenendo il rapporto  $DL/\dot{Q}$  nei limiti richiesti per assicurare un'adeguata ossigenazione del sangue.

La riduzione della  $DL_{CO}$  a riposo è simile nei pazienti dopo pneumonectomia unilaterale (con  $FEV_1 > 70\%$  per un polmone) e in quelli con fibrosi polmonare moderata-grave. Nei primi, è possibile il reclutamento delle riserve di  $DL$  nelle rimanenti unità polmonari. Passando dalla fase di riposo all'esercizio la  $DL_{CO}$  aumenta rispetto a  $\dot{Q}$ ; pertanto viene mitigato il declino del rapporto



**Fig. 2.** Significato funzionale del reclutamento di DL nelle malattie cardiorespiratorie – Vedi testo. [Modificato da Hsia CCW (2002) Chest 122:1774-1783]

$DL/\dot{Q}$  e l'ipossiemia arteriosa non si verifica, oppure è solo modesta, durante l'esercizio fisico. In tal caso la  $SaO_2$  è di solito  $> 90\%$ . All'opposto, nelle fibrosi polmonari e nella sarcoidosi vi è una piccola riserva diffusiva e la  $DL_{CO}$  non aumenta durante l'esercizio. Quale risultato, il rapporto  $DL/\dot{Q}$  si riduce precipitosamente e l'ipossiemia arteriosa rappresenta un'importante limitazione all'esercizio. Nell'insufficienza cardiaca cronica  $\dot{Q}$  è gravemente ridotto. Nonostante  $DL$  sia ridotto ad un dato  $\dot{Q}$ , il reclutamento di  $DL$  è normale. Il rapporto  $DL/\dot{Q}$  durante l'esercizio rimane nella soglia necessaria per mantenere normale la  $SaO_2$  non sviluppandosi, di conseguenza, ipossiemia arteriosa (Fig. 2).

Pertanto la  $DL$ , misurata al picco massimo dell'esercizio, correla con il danno a livello della barriera alveolo-capillare. La corrispondenza struttura-funzione sottolinea la sensibilità di  $DL$  e dei suoi componenti come indicatori non invasivi dell'integrità del letto microvascolare polmonare e rappresenta un valido indicatore nella valutazione della risposta all'esercizio fisico, di malattie cardiopolmonari manifeste o a carattere subclinico, così come dell'efficacia dell'intervento terapeutico.

## Volumi polmonari e $DL_{CO}$

Sostanzialmente, i volumi e le capacità polmonari restano immutati con i cambiamenti della posizione del corpo. Unica eccezione è rappresentata dalla capacità funzionale residua (FRC): questa rappresenta il volume di gas presente nei polmoni al termine di una normale espirazione, quando i muscoli respiratori sono completamente rilassati. A FRC, e solo a FRC, la tendenza dei polmoni a collapsare è esattamente bilanciata dalla tendenza della parete toracica a espan-

dersi, ossia le pressioni di retrazione del polmone e della gabbia toracica sono identiche, ma dirette in direzione opposta.

La FRC è massima in posizione eretta e decresce passando dalla posizione eretta (o seduta) a quella supina: con il cambio di posizione, infatti, si riduce la retrazione esterna della gabbia toracica (ossia la sua possibilità di espandersi), e su di essa prevale quindi la tendenza del polmone a collassare. Dunque FRC diminuisce fino a quando non si raggiunge nuovamente un stato di equilibrio, in cui le due pressioni tornano ad essere uguali e in direzione opposta.

Il decremento della FRC che si verifica quando un soggetto passa dalla posizione eretta a quella supina è di circa 800 ml, ed è la spinta del contenuto addominale sul diaframma a limitare l'espansione della parete toracica.

In pratica, poiché il contenuto addominale si comporta come una sorta di colonna idrostatica, in posizione supina la pressione applicata alla porzione inferiore del diaframma è maggiore di quella applicata alla sua porzione superiore: il contenuto addominale, esercitando una pressione di 20 cmH<sub>2</sub>O nel punto più declive, determina una ridotta insufflazione durante l'inspirazione.

Allo stesso modo, nei soggetti posti in decubito laterale, la FRC è maggiore nel polmone non decombente, mentre nel passaggio dalla posizione eretta a quella prona, la caduta della FRC è minore rispetto a quella che si verifica al passaggio in posizione supina: in realtà, Numa et al. hanno messo in evidenza che la posizione prona non ha alcun effetto sulla FRC.

Variazioni della posizione corporea influiscono sulla ossigenazione arteriosa in virtù della variazioni della FRC rispetto al volume di chiusura, ossia il volume polmonare al livello del quale le vie aeree e gli alveoli delle zone declivi dei polmoni collabiscono, e quindi cessano di ventilare, durante una espirazione massima lenta.

Quando il volume di chiusura diventa maggiore della FRC, le piccole vie aeree e gli alveoli si chiudono durante gli atti respiratori normali. Soggetti giovani con polmoni sani hanno un volume di chiusura inferiore alla FRC. Quindi le vie aeree delle zone declivi non collabiscono durante gli atti respiratori a volume corrente.

Il volume di chiusura (VC), però, aumenta con l'età e, oltre i 65 anni diventa maggiore della FRC anche in soggetti con funzione polmonare normale. Prima di tale età, è la posizione supina che può far sì che il VC superi la FRC, proprio a causa della riduzione di quest'ultima. Tale fenomeno inizia a rendersi manifesto a partire dai 44 anni.

Sostanzialmente, si verifica ciò che è ben evidente nell'insufficienza respiratoria acuta, quando la caduta di FRC determina il collasso degli alveoli e delle vie aeree nelle zone declivi del polmone, causando una ventilazione preferenziale delle aree polmonari non declivi e una riduzione del rapporto ventilazione/perfusione nelle regioni polmonari declivi che, come è noto, sono le più perfuse, e quindi ipossiemia.

Ovviamente, in tali condizioni, questi effetti vengono ulteriormente aggravati dalla posizione supina.

La paralisi indotta dall'anestesia aumenta la pressione di retrazione del polmone e altera l'adattamento della gabbia toracica il che determina una riduzione della FRC quando si induce anestesia in soggetti in posizione orizzontale. Nessuna riduzione avviene in soggetti anestetizzati in posizione seduta, suggerendo che la riduzione della FRC non sia dovuta ad un effetto farmacologico dei farmaci anestetici sul polmone.

Per quanto riguarda l'influenza che i cambiamenti posturali hanno sugli altri volumi polmonari, bisogna dire che a TLC sia la gabbia toracica sia il polmone sono rigidi, avendosi pertanto solo minime variazioni del volume con il passaggio dalla posizione eretta a quella supina; in altre parole i cambiamenti nella pressione di retrazione della parete toracica e del polmone legati alle variazioni posturali hanno solo un minimo effetto sulla TLC.

## Distribuzione intrapolmonare dei gas ispirati

La distribuzione della ventilazione nei polmoni non è uniforme, ma avviene, in ortostatismo, secondo un gradiente cranio-caudale lievemente crescente, dovuto al fatto che la pressione "negativa" endopleurica diminuisce scendendo dagli apici alle basi; questo a causa di vari fattori, il cui rilievo è tuttora da definire: forza gravitazionale, peso del polmone, forma e proprietà meccaniche della parete toracica e dei polmoni, frizione interpleurica.

Vi sono quindi settori polmonari a ventilazione minore (zone apicali e subapicali) e settori polmonari a ventilazione maggiore (zone medio-basali). Anche il flusso ematico è più elevato, chiaramente per effetto della gravità, a livello delle basi polmonari.

Il rapporto ventilazione/perfusione ( $V/Q$ ) è maggiore agli apici, rispetto alle basi polmonari (2,5 circa contro 0,7-0,8 circa); questo perché agli apici il flusso ematico è più ridotto della ventilazione, mentre alle basi la ventilazione è solo di poco più alta rispetto alle zone medio-basse e medio-alte, mentre la perfusione è maggiore rispetto a tutti gli altri settori polmonari. Pertanto  $V/Q$  diminuisce procedendo dall'apice verso la base del polmone.

Questo implica, quindi, che i gas ispirati non si distribuiscano in maniera omogenea in tutti gli alveoli, sia perché il peso del tessuto polmonare causa una differenza della distensibilità alveolare e del calibro delle vie aeree, in rapporto alla posizione dell'apparato respiratorio, sia perché la struttura del polmone non è identica, riguardo alle proprietà meccaniche, in tutti i tratti del parenchima.

Durante il respiro tranquillo, le basi polmonari sono più ventilate, probabilmente anche in rapporto alla maggiore espansibilità toracica a tale livello, da imputare alla mobilità diaframmatica (Figg. 3-5).

Tale è, in sostanza, la situazione in ortostatismo, ma le dinamiche di distribuzione della ventilazione, con i cambi di posizione, non sono molto differenti: in posizione supina le porzioni dorsali dei polmoni sono le più ventilate così come lo è, in decubito laterale, il polmone corrispondente al lato di appoggio; questo è

probabilmente da ricollegare alla maggior curvatura e, pertanto, alla maggior efficacia della contrazione dell'emidiaframma collocato in posizione declive.

In altri termini, in posizioni diverse da quella eretta, le regioni declivi (cioè le cosiddette *regioni dipendenti*) diventano le "basi" polmonari, mentre le regioni non declivi (cioè le cosiddette *regioni non dipendenti*) diventano gli apici.

Queste dinamiche di distribuzione intrapolmonare della ventilazione si modificano in anestesia generale, con l'induzione della paralisi muscolare, diaframma incluso.

Se il diaframma è paralizzato, nei pazienti in posizione orizzontale il gradiente di pressione verticale dovuto al contenuto addominale, che si comporta come una colonna idrostatica, viene trasmesso alla cavità toracica. La conseguenza è una diminuzione del gradiente di pressione verticale endopleurico. La variazione del gradiente di pressione pleurico determinato dalla paralisi muscolare è un importante fattore contribuente alla più uniforme distribuzione dei gas ispirati nei pazienti anestetizzati e in posizione supina, i cui polmoni sono ventilati meccanicamente.

Nei soggetti in posizione prona la ventilazione meccanica dei polmoni non interferisce sulla distribuzione dei gas ispirati e ciò è più simile a quello che avviene durante il respiro spontaneo.

Nella posizione in decubito laterale, invece, le disomogeneità nella distribuzione dei gas sono piuttosto pronunciati: probabilmente il peso degli organi mediastinici contribuisce al gradiente pleurico verticale.

Infine, nella posizione seduta la paralisi muscolare indotta dall'anestesia generale e la ventilazione meccanica causano un aumento non uniforme della distribuzione intrapolmonare dei gas ispirati.

## Funzione diaframmatica

La respirazione tranquilla normale si compie quasi interamente grazie alla contrazione del diaframma: tale contrazione, infatti, provoca la discesa della cupola e l'aumento della pressione endoaddominale. L'aumentata pressione addominale spinge la gabbia toracica verso l'esterno (forze apposizionali).

La contrazione delle fibre costali del diaframma, che sono orientate secondo l'asse longitudinale del corpo, causa elevazione della gabbia toracica (forze inserzionali).

Tutti questi meccanismi, combinati insieme, intervengono nella fase inspiratoria e riducono la pressione intrapleurica, rendendola ancor più negativa.

Nel passaggio dalla posizione eretta a quella supina avvengono alcune importanti modificazioni: innanzitutto si può ridurre l'area di apposizione nelle regioni ventrali e, contestualmente, può aumentare quella nella regione dorsale. Inoltre la parete addominale, in questa nuova posizione, possiede una maggiore *compliance* e, di conseguenza, anche per la risalita del diaframma, l'incremento della pressione addominale con l'atto inspiratorio sarà minore.

A proposito della risalita del diaframma, bisogna precisare che è proprio il contenuto addominale (che in posizione eretta tira il diaframma caudalmente) a spingere, in posizione supina, il diaframma in direzione craniale.

Con l'induzione dell'anestesia, nei soggetti in posizione supina, le parti dorsali del diaframma sono spinte ancor di più in direzione cefalica. Questo spiegherebbe la riduzione della FRC, cui facevamo riferimento nel paragrafo dedicato ai volumi polmonari; in realtà la paralisi indotta dall'anestesia aumenta la curvatura spinale del torace e i movimenti dello sterno: questo determina una minore riduzione della FRC di quanto ci si potrebbe aspettare.

In soggetti distesi, sia supini che proni, la ventilazione meccanica altera il pattern dei movimenti del diaframma: le parti dorsali si muovono di meno rispetto a quanto avviene durante la respirazione spontanea, mentre le parti ventrali si muovono di più. Ciò contribuisce all'alterata distribuzione dei gas intrapolmonari, al ridotto scambio dei gas, e allo sviluppo di atelettasia dopo induzione dell'anestesia generale.

## Distribuzione del flusso ematico polmonare

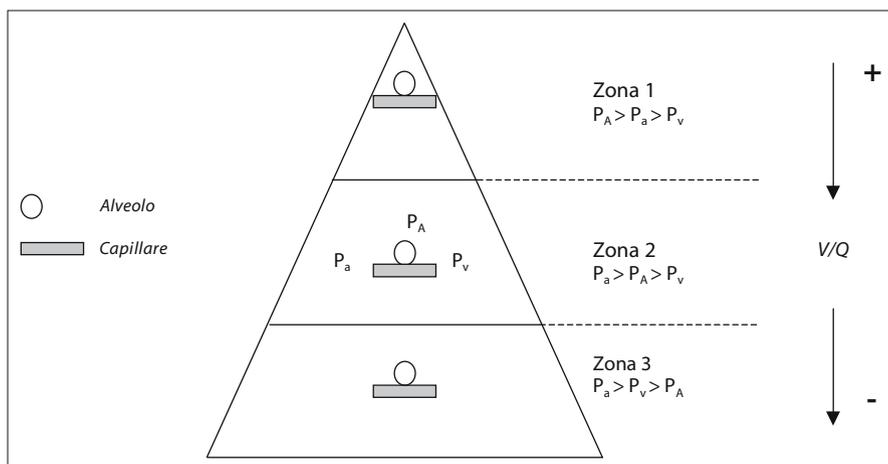
Come è noto, e come avviene in qualunque distretto corporeo, la distribuzione del flusso ematico polmonare è determinata dal gradiente tra le pressioni all'interno e all'esterno dei vasi polmonari.

La pressione all'interno dei vasi aumenta in direzione cranio-caudale, a causa dell'effetto della gravità sulla colonna sanguigna (Figg. 3-5).

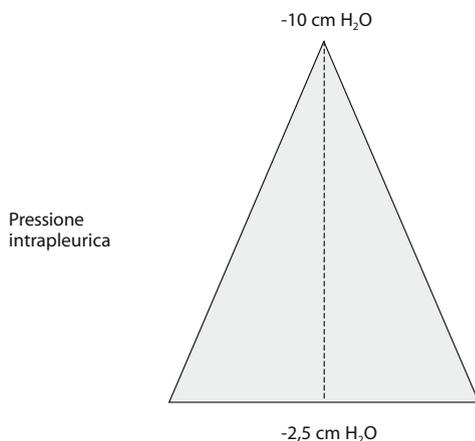
La pressione all'esterno è relativamente uniforme lungo tutto il polmone. Quindi la pressione trasmurale dei vasi aumenta lungo l'asse verticale, riducendo la resistenza. In realtà, Beck e Hughes ritengono che vi siano addizionali fattori intrinseci in grado di determinare la distribuzione del flusso sanguigno polmonare indipendentemente dalla gravità; ciò viene suggerito dalla considerevole disomogeneità del flusso sanguigno polmonare nei piani isogravitazionali del polmone.

Nel cane, le regioni del polmone con alta conduttanza vascolare, indipendenti dalla gravità, sarebbero localizzate nella parte dorso-caudale; quelle, invece, con bassa conduttanza vascolare, indipendenti dalla gravità, sarebbero localizzate nella regione cefalo-ventrale. La perfusione delle regioni polmonari dorsali nei cani è dunque favorita, e quella delle regioni ventrali ostacolata. Nel cane in posizione prona l'alta conduttanza vascolare favorisce la perfusione delle regioni dorsali; ma tale effetto è contrastato dalle leggi di gravità, che invece favoriscono la perfusione delle regioni ventrali. Perfusione che è, invece, ostacolata dalla bassa conduttanza vascolare. Il flusso ematico polmonare, dunque, nel cane in posizione prona, è sostanzialmente uniforme. Il fatto che fattori intrinseci ostacolano l'effetto dovuto alla gravità potrebbe essere un meccanismo di difesa verso l'iperperfusione di regioni gravità-dipendenti nella posizione prona (che è, poi, la normale posizione nei cani).

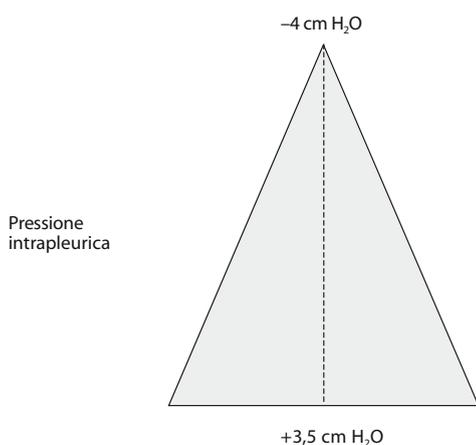
Un simile meccanismo potrebbe esistere anche negli uomini. Nella posizione orizzontale il flusso sanguigno lungo il piano isogravitazionale è minore nella regione caudale rispetto a quella craniale. Questo potrebbe significare che i meccanismi intrinseci potrebbero ostacolare l'effetto dovuto alla gravità nella posizione eretta, ossia la posizione in cui noi trascorriamo la maggior parte della nostra vita.



**Fig. 3.** Distribuzione del flusso ematico a livello polmonare e rapporto ventilazione/perfusione ( $V/Q$ ).  $P_A$  = pressione alveolare;  $P_a$  = pressione arteriosa;  $P_v$  = pressione venosa. Non tutte le aree polmonari hanno la stessa ventilazione. In posizione eretta o seduta le regioni inferiori del polmone ventilano meglio di quelle superiori. In posizione supina, l'apice e la base del polmone ventilano quasi allo stesso modo mentre la ventilazione a livello del lato di appoggio (polmone posteriore) è più elevata delle zone controlaterali (polmone anteriore). In posizione laterale il polmone maggiormente ventilato è quello posizionato sul lato di decubito. Così come accade per la ventilazione, anche la distribuzione del flusso ematico polmonare è influenzata dalla posizione del corpo e dalla gravità. Nella posizione eretta il flusso ematico è superiore alla base rispetto all'apice del polmone. In posizione supina il flusso ematico è uniforme procedendo dall'apice alla base ma nella regione posteriore (quella sul lato di appoggio) è superiore a quella delle regione anteriore. In posizione prona la situazione si ribalta: la pressione sul lato di appoggio, questa volta il torace anteriore, supera quella del torace posteriore.  $V/Q$  diminuisce procedendo dall'apice verso la base del polmone. Le tre zone descritte nella Figura enfatizzano il ruolo della gravità nonché quello dell'eventuale calibro dei capillari nell'indirizzare il flusso ematico nel polmone



**Fig. 4.** Pressione intrapleurica e differenze regionali della ventilazione: fase inspiratoria. Le regioni inferiori sono ventilate meglio di quelle superiori. Grazie al peso del polmone, la pressione intrapleurica è meno negativa alla base rispetto all'apice del polmone. La base del polmone ha una più elevata variazione in volume e un volume di riposo più piccolo rispetto all'apice. Nonostante sia meno espansa rispetto all'apice, la base del polmone è maggiormente ventilata



**Fig. 5.** Pressione intrapleurica e differenze regionali della ventilazione: situazione a volume residuo. Termine dello sforzo espiratorio-inizio dello sforzo inspiratorio. Le regioni superiori sono ventilate meglio di quelle inferiori. Dopo un'espirazione completa (cioè a volume residuo) il polmone è poco espanso, la pressione intrapleurica è di poco negativa e le forze di ritorno elastico sono più piccole. La pressione intrapleurica alla base supera la pressione atmosferica a livello delle vie aeree. La base del polmone è pertanto compressa e non ventilata (chiusura delle vie aeree) fin quando la pressione intrapleurica non scenderà al di sotto del-

la pressione atmosferica e consentirà l'apertura delle vie aeree. L'apice del polmone, al contrario, è ventilato bene. Anche a bassi volumi polmonari gli alveoli delle regioni superiori sono volumetricamente più ampi rispetto agli alveoli inferiori, grazie ad una maggiore pressione transpolmonare (pressione alveolare meno pressione intrapleurica) - in quanto la pressione intrapleurica nelle regioni superiori è più negativa- e rappresentano la maggior parte del volume residuo. La distribuzione normale della ventilazione è pertanto invertita

## Effetti della postura sulla $DL_{CO}$

Variazioni nella posizione del corpo possono modificare la funzione respiratoria. Le modificazioni delle prove di funzionalità respiratoria, e della  $DL_{CO}$ , che si verificano con i cambiamenti posturali riflettono le alterazioni di uno o più dei seguenti parametri:

- volumi polmonari;
- distribuzione intrapolmonare dei gas inspirati;
- funzione diaframmatica;
- distribuzione del flusso sanguigno polmonare.

Numerosi studi hanno valutato le variazioni della capacità di diffusione alveolo-capillare del CO in funzione dei cambiamenti posturali.

Tali studi hanno mostrato innanzitutto che la  $DL_{CO}$  aumenta significativamente quando si passa dalla posizione eretta a quella supina: tale aumento sembra debba essere attribuito all'incremento del volume di sangue nei capillari polmonari che si verifica quando un soggetto si pone in posizione supina.

Stam et al., in particolare, hanno messo in evidenza che la  $DL_{CO}$  risponde ai cambiamenti posturali in maniera diversa a seconda dell'età del soggetto. Valutando la capacità di diffusione alveolo-capillare nelle due posizioni (seduta e supina) in un gruppo di 37 pazienti in buona salute, hanno mostrato che:

1. nei soggetti normali sotto i 50 anni  $DL_{CO}$  e  $KCO$  ( $DL_{CO}/V_A$ ) aumentano significativamente passando dalla posizione seduta a quella supina;

2. nei soggetti sopra i 50 anni le risposte della  $DL_{CO}$  e di  $KCO$  al cambiamento di posizione non sono significative.

Queste differenze sono probabilmente dovute a variazioni in  $DM$ ,  $V_c$ ,  $DM/V_c$  e  $VA$ .

A questo proposito, Chang et al., in uno studio che prendeva in considerazione 16 soggetti giovani (al di sotto dei 40 anni) e 13 soggetti anziani (al di sopra dei 40 anni), tutti in buona salute, hanno evidenziato che:

1.  $DL_{CO}$ ,  $KCO$ ,  $DM$  e  $V_c$  ottenuti in posizione supina ed eretta (seduta) sono significativamente più elevati nella popolazione più giovane;
2.  $DM/V_c$  non cambia, passando dalla postura supina a quella eretta (seduta) in entrambe le popolazioni;
3. nella popolazione giovane  $DL_{CO}$ ,  $DM$ ,  $V_c$  e  $KCO$  sono significativamente più elevati nella posizione supina rispetto a quella eretta (seduta);
4. nella popolazione anziana  $DL_{CO}$ ,  $V_c$  e  $KCO$  sono significativamente più elevati nella posizione supina rispetto a quella eretta (seduta);
5. nella popolazione anziana  $DM$  non varia passando dalla posizione supina a quella eretta (seduta);
6. utilizzando un coefficiente di correlazione lineare è stata trovata una associazione negativa tra età e  $DL_{CO}$  (e  $KCO$ ,  $DM$  e  $V_c$ ) nelle due posture;
7. non è stata riscontrata nessuna associazione tra età e  $DM/V_c$ ;
8. le differenze posturali di  $DL_{CO}$ ,  $KCO$  e  $V_c$  sono significativamente più elevate nella popolazione giovane rispetto a quella anziana.

Si può quindi affermare che  $DL_{CO}$  e  $KCO$  aumentano passando dalla posizione eretta a quella supina, e decrescono con l'età.

Si può inoltre ipotizzare che, poiché nella popolazione giovane sia  $DM$  sia  $V_c$  aumentano con il passaggio dalla posizione eretta a quella supina. Nella popolazione anziana, invece, con il cambio posturale si modifica solo  $V_c$ . Probabilmente  $V_c$  deve rappresentare il fattore decisivo nel determinare l'influenza che le variazioni posturali esercitano sulla  $DL_{CO}$ .

In realtà l'incremento della  $DL_{CO}$  può dipendere sia da  $DM$ , sia da  $V_c$ .

L'incremento di  $DM$  potrebbe essere dovuto all'aumento effettivo dell'area disponibile per la diffusione attraverso la perfusione di aree ventilate, ma precedentemente non perfuse, o attraverso la ventilazione di aree perfuse, ma precedentemente non ventilate.

$V_c$ , invece, potrebbe essere aumentato sia per reclutamento di capillari addizionali, sia per incremento del volume di sangue nei capillari già perfusi.

Se l'incremento di  $V_c$  fosse determinato da un aumento del numero di capillari perfusi,  $DM$  dovrebbe aumentare proporzionalmente per la contemporanea espansione dell'area di interfaccia disponibile per la diffusione.

Se, invece, i capillari già aperti si espandessero per incremento della loro circonferenza, o per modificazione della loro forma, da ellittica a circolare, l'aumento di  $V_c$  dovrebbe essere maggiore rispetto a quello di  $DM$ .

Dal momento che negli studi citati precedentemente si è rilevato un aumento di  $DM$  inferiore a quello di  $V_c$  nel cambio posturale, si è giunti alla conclusione che, verosimilmente, l'aumento della  $DL_{CO}$  deriva più da modificazioni nella for-

ma o nella circonferenza dei capillari polmonari, piuttosto che da un reclutamento di nuovi capillari.

L'influenza dell'età sulle risposte della  $DL_{CO}$  ai cambiamenti posturali può essere giustificata dalle modificazioni arteriosclerotiche dei capillari polmonari, con conseguente sostanziale irrigidimento degli stessi. Il che spiegherebbe come mai gli effetti della posizione del corpo sulla  $DL_{CO}$  siano attenuati dall'età.

In conclusione, l'età e la postura influenzano la  $DL_{CO}$  e le sue componenti:

- $DL_{CO}$ ,  $KCO$ ,  $DM$ ,  $Vc$  decrescono con l'avanzare dell'età;
- $DL_{CO}$ ,  $KCO$ ,  $DM$ ,  $Vc$  aumentano passando dalla posizione eretta a quella supina (ma tali effetti posturali si riducono con l'età).

Bisogna precisare, per concludere, che Georges et al. attribuiscono il decremento della  $DL_{CO}$  che si verifica con l'avanzare dell'età, alla riduzione di  $DM$  dopo i 40 anni, e alla riduzione di  $Vc$  dopo i 60 anni.

Per mostrare ulteriormente il ruolo di  $Vc$  nel determinare le risposte della  $DL_{CO}$  ai cambiamenti posturali, ulteriori studi hanno evidenziato come, in pazienti diabetici (che già mostrano una  $DL_{CO}$  ridotta rispetto ai controlli sani), non si osserva il previsto aumento della  $DL_{CO}$  nel passaggio dalla posizione eretta a quella supina. La spiegazione deve essere ricercata nell'ispessimento capillare polmonare che si verifica nel quadro della microangiopatia diabetica: la glicazione non enzimatica delle proteine e lo stress ossidativo nei diabetici cronici porta al danno capillare con conseguente rigidità vasale; tali fenomeni interessano principalmente il distretto renale e retinico, ma, ovviamente possono interessare anche il microcircolo polmonare.

Chou et al., nel 1999, hanno valutato le variazioni posturali della  $DL_{CO}$  in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva; in particolare hanno suddiviso la popolazione oggetto dello studio in due gruppi, distinguendo i pazienti affetti da bronchite cronica da quelli affetti da enfisema e rilevando come:

- a) i pazienti affetti da bronchite cronica hanno mostrato valori di  $DL_{CO}$ , di  $KCO$  e di  $Vc$  significativamente superiori a quelli mostrati dai pazienti affetti da enfisema, sia nella posizione eretta, sia in quella supina;
- b) nei pazienti affetti da bronchite cronica  $KCO$  e  $Vc$  erano significativamente più elevati nella posizione supina rispetto a quella eretta;
- c) nessuna variazione significativa di  $DL_{CO}$ ,  $KCO$  e  $Vc$  è stata riscontrata nei pazienti affetti da enfisema, al passaggio dalla posizione eretta a quella supina.

È ben noto che l'enfisema polmonare è una malattia caratterizzata da una riduzione della  $DL_{CO}$ , oltre che, ovviamente, da altre e più precoci alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria. L'iperinflazione polmonare e la distruzione alveolare determinano riduzione della superficie di scambio, oltre che danno anche della componente vascolare del parenchima alveolare (compromissione della membrana alveolo-capillare).

Tutto ciò non solo compromette gli scambi gassosi nella stazione eretta, ma impedisce oltretutto l'incremento di  $Vc$  che solitamente si verifica nel passaggio alla posizione supina, con mancata variazione della  $DL_{CO}$  con il cambio posturale.

Un'ulteriore osservazione da fare riguarda le variazioni della  $DL_{CO}$  che si verificano con il passaggio alla posizione prona.

La letteratura scientifica a riguardo non fornisce molte informazioni se non quelle che riguardano stati di insufficienza respiratoria acuta, nei quali si è riscontrato un significativo miglioramento degli scambi gassosi, probabilmente dovuto sia ad una maggiore omogeneità della ventilazione, sia della perfusione.

Uno studio di Peces-Barba G et al. rivela, in realtà, che nei soggetti in buona salute il passaggio dalla posizione supina a quella prona determina, in maniera significativa, riduzione della  $DL_{CO}$ , aumento di  $VA$ , e quindi, riduzione anche di  $KCO$ . Anche  $DM$  e  $Vc$  hanno mostrato una tendenza alla riduzione, ma in questo caso tali variazioni non sono apparse significative. Gli autori spiegano questo fenomeno con lo spostamento del cuore che, in posizione prona, occupa un'area più ampia e più declive e che, in questo modo, verrebbe ad influire sul flusso sanguigno nei vasi polmonari.

Infine, un ultimo accenno ad un'altra postura, quella seduta: tale postura è ritenuta da alcuni autori sostanzialmente equivalente, in relazione alla capacità di diffusione dei gas, a quella eretta.

Può essere pertanto interessante pensare alla misurazione delle variazioni della  $DL_{CO}$  nelle diverse posture come un metodo non invasivo per rilevare precoci cambiamenti patologici nei capillari alveolari sia nelle sindromi ostruttive, sia in quelle restrittive.

Riassumendo:

1. I cambiamenti posturali hanno una profonda influenza sulla funzione respiratoria, poiché modificano la capacità funzionale residua (FRC), la distribuzione intrapolmonare dei gas ispirati, la funzione diaframmatica e la distribuzione del flusso sanguigno nel microcircolo polmonare;
2. In particolare:
  - a) nei soggetti normali la capacità funzionale residua si riduce passando dalla posizione eretta (seduta) a quella supina: la spinta del contenuto addominale sul diaframma limita l'espansione del torace, e fa prevalere su di essa la tendenza del polmone a collassare; FRC si riduce, quindi, fino al raggiungimento di un nuovo stato di equilibrio, nel quale le due pressioni di retrazione, del torace e del polmone, tornano ad essere uguali e dirette in direzioni opposte;
  - b) nei soggetti normali la  $DL_{CO}$  aumenta passando dalla posizione eretta (o seduta) a quella supina; tale incremento è imputabile principalmente all'aumento del volume di sangue presente nei capillari polmonari ( $Vc$ ), fenomeno correlato più alla modificazione di forma dei capillari e, quindi, all'aumento del flusso di sangue in capillari già perfusi, che al reclutamento di nuovi capillari. La gravità è uno dei fattori che influenzano la distribuzione del flusso sanguigno polmonare, tuttavia diversi studi fanno presente la possibilità che esistano fattori intrinseci, non dipendenti dalle leggi gravitazionali, che possono favorire la perfusione in alcune posizioni ed ostacolarla in altre;
  - c) a partire da una certa età (40 anni secondo alcuni autori, 50 anni secondo altri) la  $DL_{CO}$  cessa di modificarsi con il passaggio dalla posizione eretta (o seduta) a quella supina; la spiegazione di questo fenomeno risiede proba-

bilmente nelle modificazioni arteriosclerotiche dei capillari polmonari, con conseguente sostanziale irrigidimento degli stessi: i capillari polmonari non possono cambiare la loro forma con le modificazioni posturali, quindi  $V_c$  non aumenta, o lo fa in maniera insufficiente; questo fenomeno spiega anche come mai anche nei pazienti diabetici cronici e non solo negli anziani non si verifichi il previsto aumento della  $DL_{CO}$  con il passaggio dalla posizione eretta (o seduta) a quella supina;

- d) pochi sono i dati che la letteratura ci fornisce a proposito delle variazioni posturali della  $DL_{CO}$  in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva: le informazioni che abbiamo a disposizione suggeriscono che in questi pazienti, in particolare nei soggetti affetti da enfisema polmonare, la  $DL_{CO}$  non aumenti al passaggio dalla posizione eretta (o seduta) a quella supina. L'iperinflazione polmonare e la distruzione alveolare determinano riduzione della superficie di scambio e danno della componente vascolare del parenchima polmonare: risulta pertanto compromessa la  $DL_{CO}$  in qualunque postura, ma quello che ci interessa è che è impedito l'aumento di  $V_c$  che solitamente si verifica con il passaggio dalla posizione eretta a quella supina;
3. Un campo quasi completamente inesplorato è quello del comportamento della  $DL_{CO}$  nella postura prona, quando confrontato con le altre posture (eretta, o seduta, e supina): i pochi dati che la letteratura scientifica ci fornisce sembrano indicare una tendenza della  $DL_{CO}$  a ridursi al passaggio dalla posizione supina a quella prona; probabilmente questo fenomeno è determinato dallo spostamento del cuore che, occupando in posizione prona un'area più ampia e più declive, influirebbe sul flusso sanguigno nei vasi polmonari.

Ciò premesso, ci pare particolarmente interessante l'eventualità futura di un utilizzo della  $DL_{CO}$ , e del suo comportamento nelle varie posture, come metodo non invasivo per rilevare precoci cambiamenti patologici nei capillari alveolari, sia nelle sindromi ostruttive, sia in quelle restrittive. Risulta, però, a questo punto, sufficientemente evidente la necessità di approfondire ulteriormente questi studi, con particolare riguardo ad aspetti ancora poco valutati, ossia quelli che riguardano il comportamento della  $DL_{CO}$  nella postura prona, confrontata con le altre posture, e nei soggetti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva.

In un nostro studio, abbiamo selezionato 40 soggetti, di cui 10 in buona salute e non fumatori e i restanti 30 affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, divisi a loro volta in tre gruppi, secondo la gravità della loro malattia, sulla base della linee guida GOLD.

Ciascun paziente è stato sottoposto a test di diffusione alveolo-capillare del CO e contemporaneamente a misurazione della saturazione percentuale dell'emoglobina con  $O_2$  ( $SpO_2$ ) in quattro diverse posture corporee: eretta, supina, seduta e prona. In ogni paziente ciascun test è stato effettuato sia immediatamente dopo ciascun cambio posturale sia a distanza di almeno 30 minuti dal precedente.

La tecnica da noi impiegata nell'esecuzione della  $DL_{CO}$  è stata quella del respiro singolo con apnea secondo le raccomandazioni dell'ATS che riguardano i criteri di accettabilità della prova (Tabella 4).

**Tabella 4.** Criteri di accettabilità del test  $DL_{CO}$ 

1. Uso di apparecchiature di qualità controllata
2. Volume inspiratorio > 90% della capacità vitale
3. Tempo inspiratorio < 4 s
4. Tempo di apnea compreso tra 9 e 11 s
5. Evitare manovre di Valsalva o di Muller
6. Tempo espiratorio < 4 s

Le misurazioni sono state effettuate con uno spirometro Quark PFT4 con software COSMED.

In considerazione del diffuso tabagismo, per minimizzare l'influenza determinata dalla eventuale presenza di significative concentrazioni ematiche di COHb, tutti i pazienti fumatori sono stati informati di astenersi tassativamente dal fumo di sigaretta fin dal giorno precedente la prova, secondo quanto suggerito dall'ATS.

Non è stato necessario, nel calcolo della  $DL_{CO}$ , applicare un fattore di correzione per la concentrazione emoglobinica, in quanto in nessuno dei soggetti il contenuto ematico di emoglobina si discostava dal valore normale di 13-15 g %.

I risultati ottenuti (indicati sia in valore assoluto, sia come percentuale rispetto al predetto) sono rappresentati dai seguenti simboli:

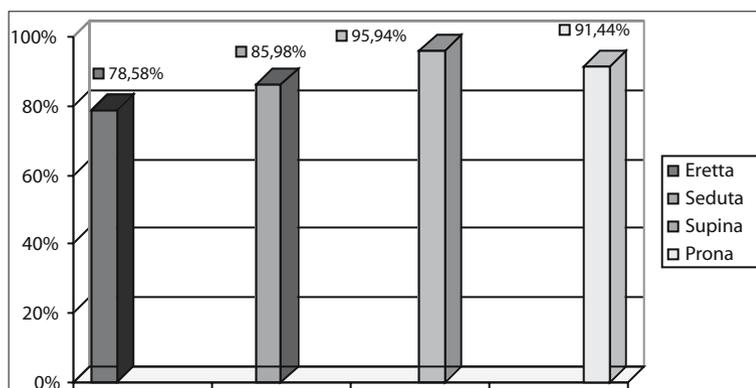
- $DL_{CO}$  (E) =  $DL_{CO}$  in posizione eretta;
- $DL_{CO}$  (S) =  $DL_{CO}$  in posizione seduta;
- $DL_{CO}$  (SU) =  $DL_{CO}$  in posizione supina;
- $DL_{CO}$  (P) =  $DL_{CO}$  in posizione prona.

Analogamente a quanto fatto per  $DL_{CO}/VA$ , VA e  $SpO_2$ .

Le unità di misura sono:

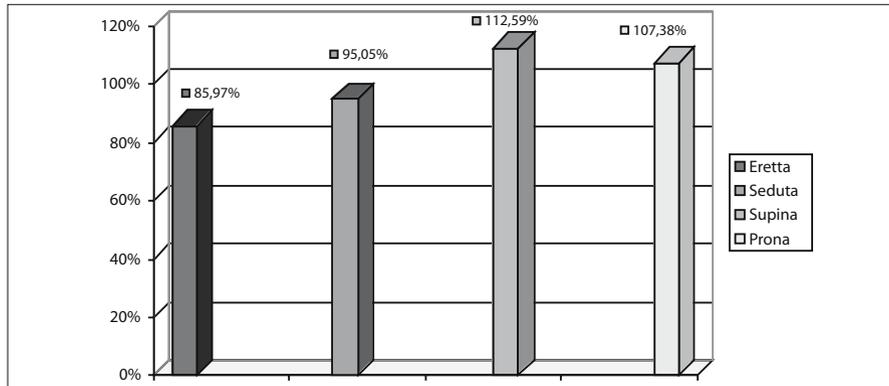
- $DL_{CO}$  = ml/min/mmHg
- $DL_{CO}/VA$  = ml/min/mmHg/l
- VA = l

Al termine del nostro studio abbiamo analizzato statisticamente, con test di Anova, i dati ottenuti nelle varie prove (Figg. 6-21).

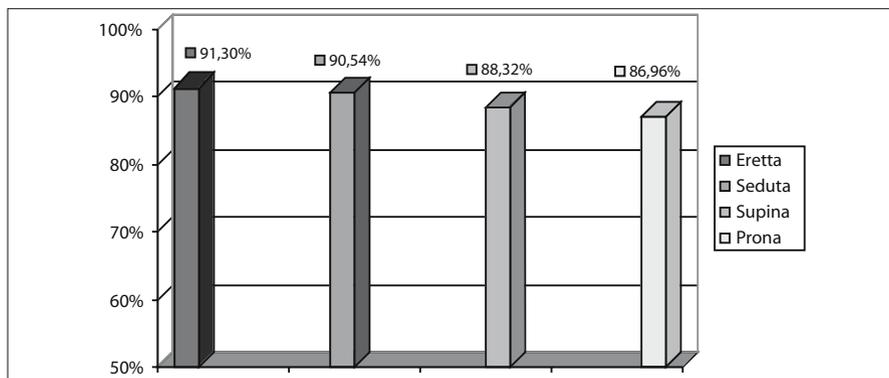


**Fig. 6.**  
 $DL_{CO}\%$   
nella diverse  
posture in  
soggetti sani

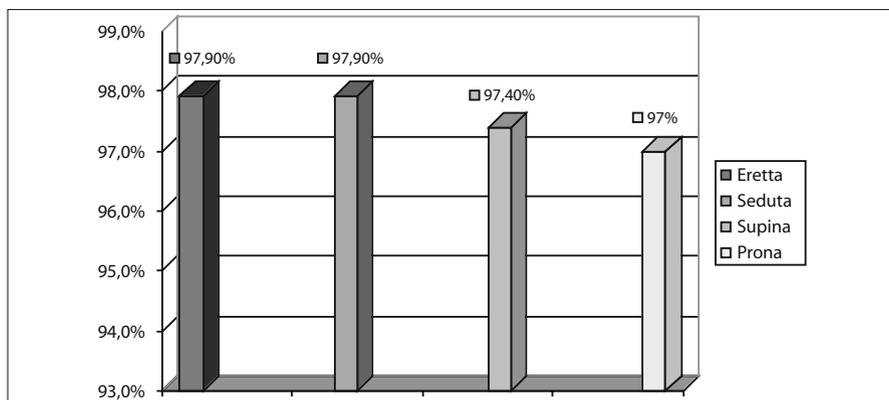
**Variazioni posturali di DL<sub>CO</sub>%, DL<sub>CO</sub>/VA%, VA% e SpO<sub>2</sub> nei soggetti sani**



**Fig. 7.** DL<sub>CO</sub>/VA% nelle diverse posture in soggetti sani

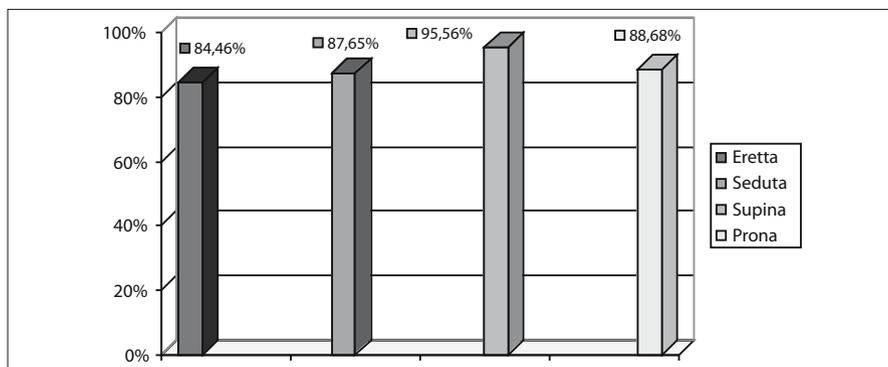


**Fig. 8.** VA% nelle diverse posture in soggetti sani

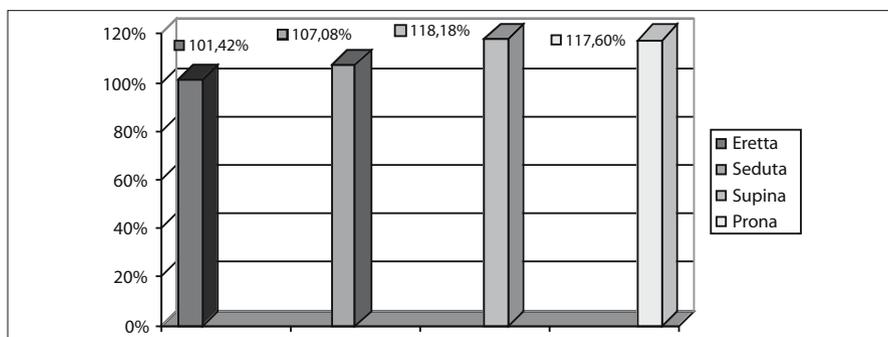


**Fig. 9.** SpO<sub>2</sub> nelle diverse posture in soggetti sani

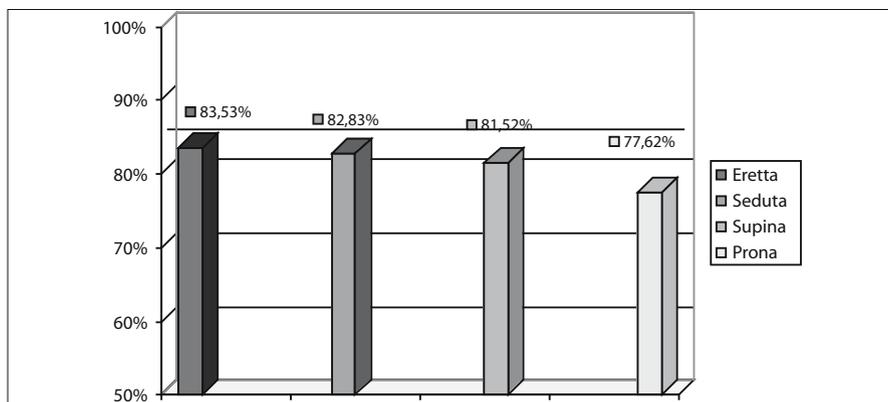
### Variazioni posturali di $DL_{CO}\%$ , $DL_{CO}/VA\%$ , $VA\%$ e $SpO_2$ nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve



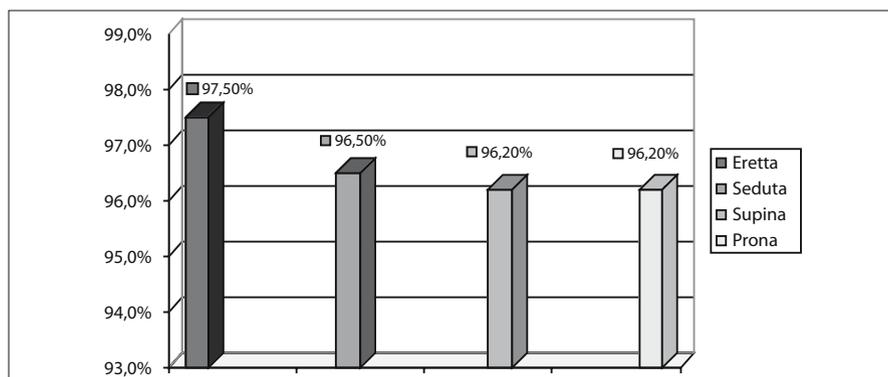
**Fig. 10.**  $DL_{CO}\%$  nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado lieve



**Fig. 11.**  $DL_{CO}/VA\%$  nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado lieve

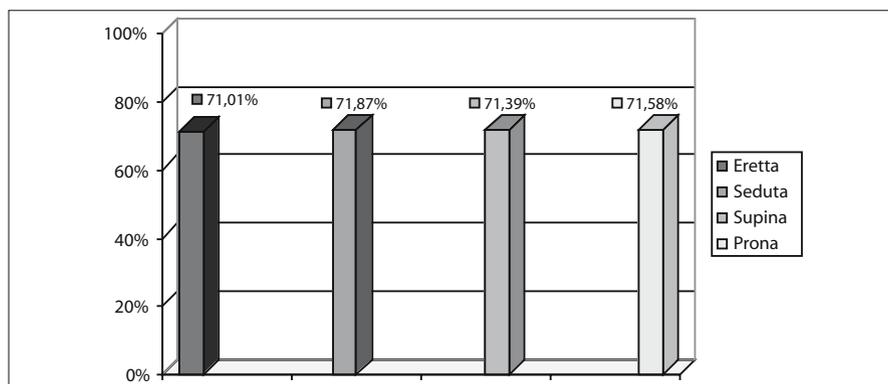


**Fig. 12.**  $VA\%$  nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado lieve

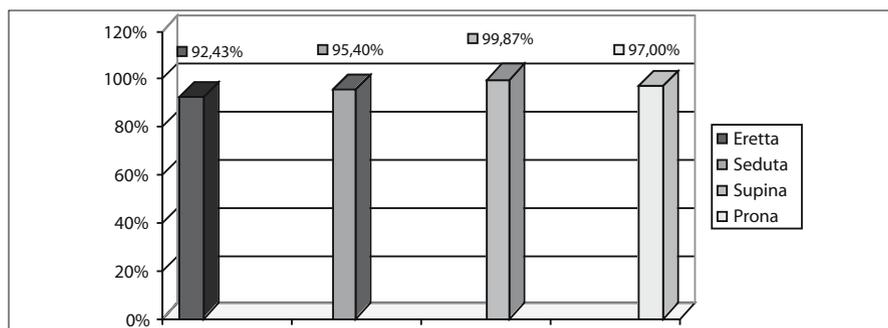


**Fig. 13.** SpO<sub>2</sub> nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado lieve

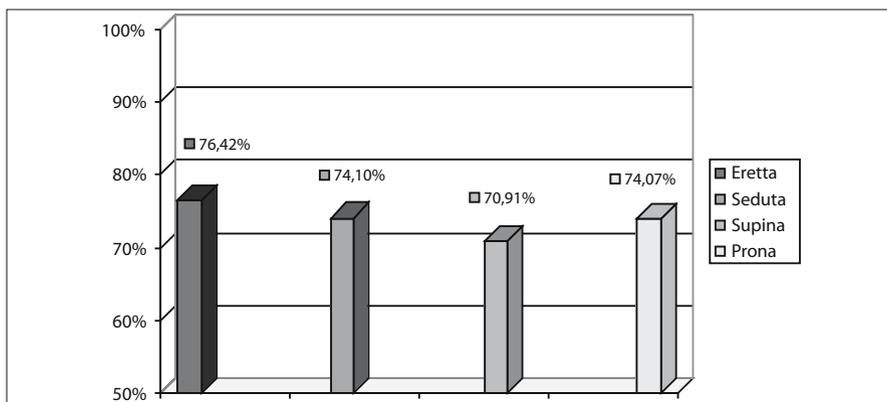
**Variazioni posturali di DL<sub>CO</sub>%, DL<sub>CO</sub>/VA%, VA% e SpO<sub>2</sub> nei soggetti affetti da BPCO di grado moderato**



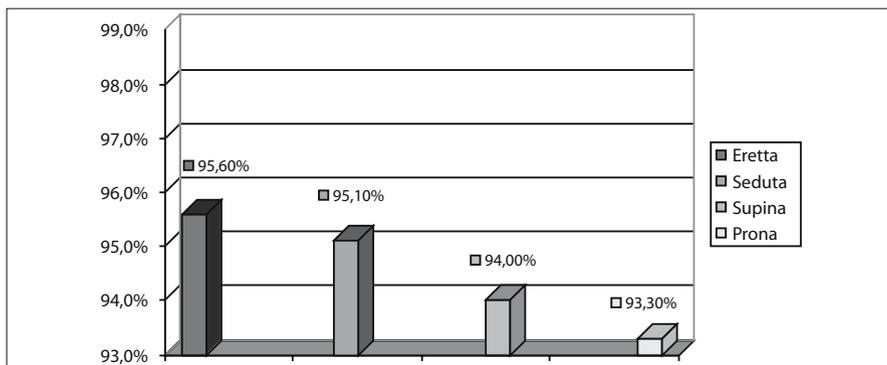
**Fig. 14.** DL<sub>CO</sub>% nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado moderato



**Fig. 15.** DL<sub>CO</sub>/VA% nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado moderato

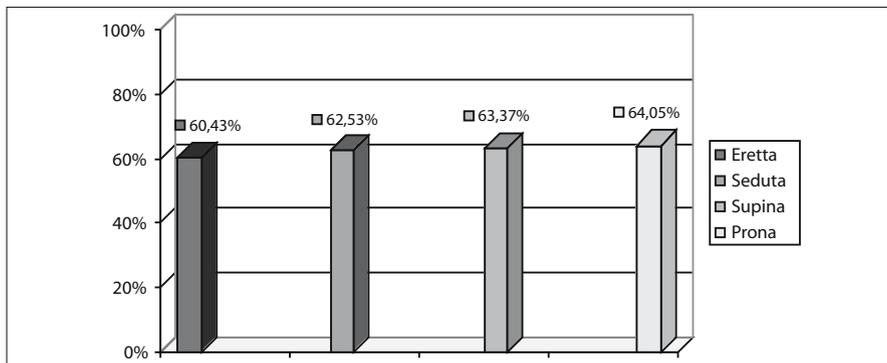


**Fig. 16.** VA% nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado moderato

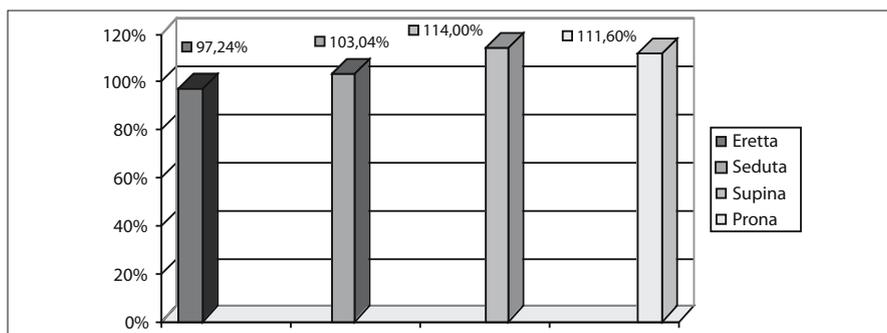


**Fig. 17.** SpO<sub>2</sub> nelle diverse posture in soggetti affetti da BPCO di grado moderato

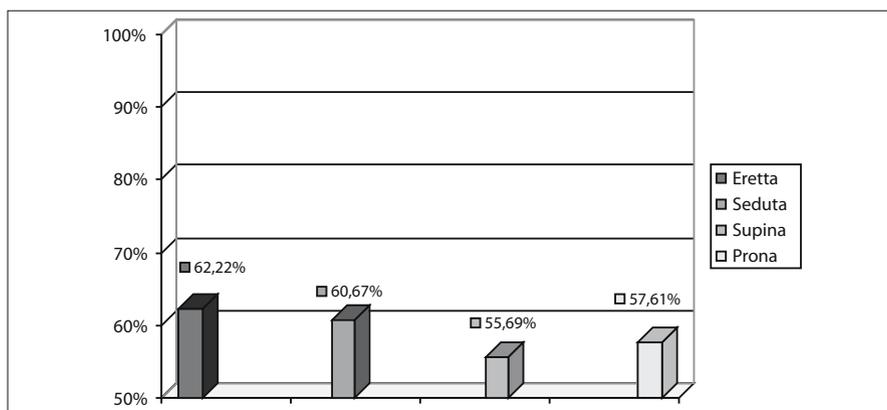
### Variazioni posturali di DL<sub>CO</sub>%, DL<sub>CO</sub>/VA%, VA% e SpO<sub>2</sub> nei soggetti affetti da grave BPCO



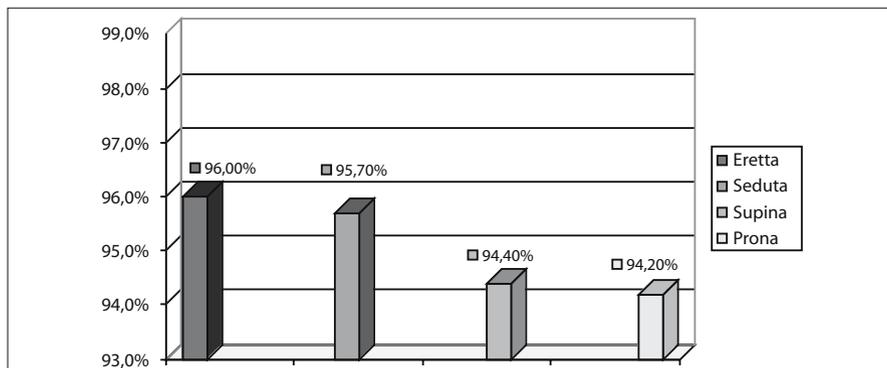
**Fig. 18.** DL<sub>CO</sub>% nelle diverse posture in soggetti affetti da grave BPCO



**Fig. 19.** DL<sub>CO</sub>/VA% nelle diverse posture in soggetti affetti da grave BPCO



**Fig. 20.** VA% nelle diverse posture in soggetti affetti da grave BPCO



**Fig. 21.** SpO<sub>2</sub> nelle diverse posture in soggetti affetti da grave BPCO

I risultati da noi ottenuti ci permettono pertanto di affermare che:

1. nei soggetti sani, i valori di  $DL_{CO}\%$  rilevati in posizione supina e prona sono significativamente più elevati rispetto a quelli di  $DL_{CO}\%$  misurata in posizione eretta ( $p < 0,05$ ); nessuna differenza significativa evidenziata confrontando i risultati ottenuti in posizione seduta con quelli ottenuti nelle altre posizioni; pur non essendo statisticamente significativa, si sottolinea la tendenza della  $DL_{CO}\%$  al decremento quando si passa dalla posizione supina a quella prona (Fig. 6);
2. nei soggetti sani, i valori di  $DL_{CO}/VA\%$  rilevati in posizione supina e prona sono significativamente più elevati rispetto a quelli di  $DL_{CO}/VA\%$  in posizione eretta ( $p < 0,05$ ); nessuna differenza statisticamente significativa è stata messa in evidenza confrontando i risultati ottenuti nelle altre posizioni (Fig. 7);
3. nei soggetti sani, assumendo la posizione prona, il  $VA\%$  diminuisce significativamente rispetto ai valori riscontrati in posizione eretta e supina ( $p < 0,05$ ); nessuna differenza significativa confrontando tra loro le altre posizioni (Fig. 8);
4. nei soggetti sani, il valore della  $SpO_2$  in posizione prona è significativamente inferiore a quelli rilevati in posizione eretta e seduta ( $p < 0,05$ ); nessuna differenza significativa confrontando tra loro i risultati ottenuti nelle altre posizioni (Fig. 9);
5. nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve nessuna differenza statisticamente significativa è stata messa in evidenza confrontando i valori di  $DL_{CO}\%$  ottenuti nelle diverse posture (Fig. 10);
6. nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve il valore di  $DL_{CO}/VA\%$  riscontrato in posizione supina è significativamente più elevato rispetto a quello rilevato in posizione eretta ( $p < 0,05$ ); nessuna differenza significativa confrontando tra loro i valori ottenuti nelle altre posizioni (Fig. 11);
7. nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve il valore di  $VA\%$  misurato in posizione eretta è significativamente superiore ( $p < 0,05$ ) a quelli rilevati nelle altre posizioni (Fig. 12);
8. allo stesso modo negli stessi soggetti si comporta la  $SpO_2$ , il cui valore in posizione eretta è significativamente superiore ( $p < 0,05$ ) a quelli rilevati nelle altre posizioni (Fig. 13);
9. nei soggetti affetti da BPCO di grado moderato non sono state evidenziate modificazioni significative della  $DL_{CO}\%$  con i cambiamenti di posizione (Fig. 14) nè per  $DL_{CO}/VA\%$ , che, in questi soggetti, non si modifica significativamente passando dalla posizione eretta alle altre posizioni (Fig. 15);
10. nei soggetti affetti da BPCO di grado moderato, il valore di  $VA\%$  misurato in posizione eretta è significativamente ( $p < 0,05$ ) più elevato di quelli rilevati nelle altre posizioni (Fig. 16);
11. nello stesso gruppo di soggetti, il valore di  $SpO_2$  misurato in posizione prona è significativamente inferiore rispetto a quelli misurati in posizione eretta e seduta ( $p < 0,05$ ); nessuna differenza statisticamente significativa comparando tra loro i risultati ottenuti nelle altre posizioni (Fig. 17);

12. nei soggetti affetti da grave BPCO, non è stata evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa dei quattro parametri valutati (DL<sub>CO</sub>%, DL<sub>CO</sub>/VA%, VA%, SpO<sub>2</sub>) nelle diverse posizioni (Figg. 18-21).

I risultati del nostro studio non solo confermano quanto già altri studi avevano messo in evidenza riguardo alle variazioni della DL<sub>CO</sub> che si verificano passando dalla posizione eretta a quella supina: nei soggetti sani, infatti, DL<sub>CO</sub>% aumenta significativamente, ma suggeriscono anche che il valore della DL<sub>CO</sub>% è significativamente aumentato anche in posizione prona, rispetto a quella eretta, mentre non appare significativa, almeno nel nostro campione di pazienti, la differenza tra i valori della DL<sub>CO</sub>% misurati in posizione seduta, supina e prona: quest'ultimo dato sembra contraddire quanto messo in evidenza da Peces-Barba in un recente studio, nel quale in soggetti in buona salute, il passaggio dalla posizione supina a quella prona determinava una significativa riduzione della DL<sub>CO</sub>.

La DL<sub>CO</sub>%, invece, non mostra differenze statisticamente significative nelle diverse posizioni nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve, moderato e grave.

I risultati del nostro studio ci permettono inoltre di affermare che il valore di DL<sub>CO</sub>/VA% nei soggetti sani aumenta significativamente non solo passando dalla posizione eretta a quella supina, così come altri autori hanno segnalato, ma aumenta significativamente anche passando dalla postura eretta a quella prona. Non abbiamo osservato invece differenze significative tra postura seduta, supina e prona nei soggetti sani, contrariamente a quanto osservato da Peces-Barba.

Nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve, il valore di DL<sub>CO</sub>/VA% è significativamente aumentato nel passaggio dalla posizione eretta a quella supina; nessuna differenza significativa nei soggetti BPCO di grado moderato-severo e molto severo.

Il valore di VA%, nei soggetti sani, si riduce significativamente passando dalla posizione eretta a quella prona e anche passando dalla posizione seduta a quella prona; non si riscontra, invece, l'aumento del VA%, con il passaggio dalla posizione supina a quella prona, che Peces-Barba ha mostrato nel suo studio.

Nei soggetti BPCO di grado lieve e in quelli di grado moderato-severo il VA% si riduce significativamente passando dalla posizione eretta a seduta, da quella eretta a supina, da quella eretta a prona. Non si riscontra nessuna differenza significativa nelle varie posizioni per quanto riguarda i soggetti affetti da BPCO di grado grave.

Il valore della SpO<sub>2</sub> mostra lo stesso comportamento nei soggetti sani e in quelli affetti da BPCO di grado moderato, ovvero si riduce significativamente passando dalla posizione eretta e seduta a quella prona; nei soggetti affetti da BPCO di grado lieve il valore della SpO<sub>2</sub> si riduce significativamente passando dalla posizione eretta a seduta, da quella eretta a supina, da quella eretta a prona; nessuna differenza significativa è stata riscontrata nelle varie posizioni per quanto riguarda i soggetti affetti da BPCO di grado severo.

Quando abbiamo deciso di intraprendere questo studio, dopo aver esaminato attentamente tutte le informazioni che la letteratura scientifica ci metteva a disposizione, erano due, in sostanza, le domande che ci ponevamo: 1) se, e in che modo, la DL<sub>CO</sub> si modifica assumendo la postura prona, e 2) se, e in che modo, la

postura influenza il comportamento della  $DL_{CO}$  in soggetti affetti da bronco-pneumopatia cronica ostruttiva.

Possiamo affermare, alla luce dei risultati ottenuti, che alcune risposte siamo riusciti a trovarle: nei soggetti sani, infatti,  $DL_{CO}\%$  e  $DL_{CO}/VA\%$  aumentano in modo statisticamente significativo passando dalla posizione eretta a quella prona;  $DL_{CO}\%$  e  $DL_{CO}/VA\%$  non si modifica, invece, nei soggetti affetti da BPCO.

In tutti i gruppi, fatta eccezione per i soggetti affetti da BPCO di grado molto severo, si riscontra una significativa riduzione di  $VA\%$ , come anche di  $SpO_2$ , nel passaggio dalla posizione eretta a quella prona.

Nonostante i tempi siano ancora oltremodo prematuri per fare delle affermazioni definitive, possiamo tentare di dare delle spiegazioni ai fenomeni osservati. L'aumento della  $DL_{CO}\%$  osservato nei soggetti sani passando dalla posizione eretta a quella prona può essere giustificato dagli stessi meccanismi attraverso i quali precedenti studi avevano giustificato le variazioni posturali della  $DL_{CO}$  che si verificano con l'assunzione della posizione supina, peraltro riscontrate anche nel nostro studio.

La posizione orizzontale, infatti, favorirebbe un aumento del volume di sangue presente nel microcircolo polmonare, non tanto attraverso il reclutamento di capillari precedentemente non perfusi, quanto attraverso un cambiamento della forma (da ellittica a circolare) di capillari già perfusi. Questa teoria ci permetterebbe di spiegare anche come mai le modificazioni posturali della  $DL_{CO}$  non si verificano in maniera statisticamente significativa nei soggetti affetti da BPCO: evidentemente il complesso danno che si verifica in questi pazienti a tutti i livelli dell'apparato respiratorio ha delle profonde ripercussioni anche sul circolo polmonare, impedendo l'aumento del volume capillare che rende possibile l'incremento della  $DL_{CO}$  nei soggetti sani.

Questo, in conclusione, rende verosimile l'ipotesi che avevamo formulato in principio.

Nei soggetti affetti da BPCO, in particolare di grado lieve, nei quali solitamente non è ancora dimostrabile una riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio, il mancato aumento della  $DL_{CO}$  nel passaggio dalla posizione eretta a quella prona (o supina), potrebbe diventare una sorta di marker clinico-diagnostico per rilevare precoci alterazioni nei capillari alveolari, in una fase in cui sia ancora auspicabile un intervento terapeutico con finalità risolutive.

## Letture consigliate

- American Thoracic Society (1995 update) Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am J Respir Crit Care Med* 152:2185-2198
- Andre S, Lucas M, Raposo M et al (2003) The effect of cigarette smoking on pulmonary diffusing capacity in asymptomatic smokers. *Rev Port Pneumol* 9:34-35
- Badr MS, Grossman JE (1990) Positional changes in gas exchange after unilateral pulmonary embolism. *Chest* 98:1514-1516
- Beck KC, Offord KP, Scanlon PD (1994) Comparison of 4 methods for calculating diffusing capacity by the single breath methods. *Chest* 105:594-600
- Beck KC, Rehder K (1986) Differences in regional vascular conductances in isolated dog lungs. *J Appl Physiol* 61:530-538

- Beck KC, Vettermann J, Rehder K (1992) Gas exchange in dogs in the prone and supine positions. *J Appl Physiol* 72:2292-2297
- Behrakis PK, Baydur A, Jaeger MJ, Milic-Emili J (1983) Lung mechanics in sitting and horizontal body positions. *Chest* 83:643-646
- Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CMA (1957) Standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 36:1-17
- Blanch L, Mancebo J, Perez M et al (1997) Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23:1033-1039
- Bosisio E, Grisetti GC, Panzuti F, Sergi M (1980) Pulmonary diffusing capacity and its components (DM and Vc) in young, healthy smokers. *Respiration* 40:307-310
- Cadigan JB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A (1957) Clinical determination of the diffusing capacity of the lungs; comparison of methods in normal subjects and patients with alveolar-capillary block syndrome. *Am J Med* 22:51-73
- Cadigan JB, Marks A, Ellicott MF et al (1961) An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *J Clin Invest* 40:1495-1514
- Cassidy SS, Ramanathan M, Rose GL et al (1980) Hysteresis in the relation between diffusing capacity of the lung and lung volume. *J Appl Physiol* 49:566-570
- Chang SC, Chang HI, Liu SY et al (1992) Effects of body position and age on membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Chest* 102:139-142
- Chang SC, Chang HI, Shiao GM, Perng RP (1993) Effect of body position on gas exchange in patients with unilateral central airway lesions: down with the good lung? *Chest* 103:787-791
- Chatte G, Sab JM, Dubois JM et al (1997) Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155:473-478
- Chevrolet JC, Emrich J, Martin RR, Engel LA (1979) Voluntary changes in ventilation distribution in the lateral posture. *Respir Physiol* 38:313-323
- Chou KC, Chang SC, Chang HI, Shiao GM (1999) Body position, membrane diffusing capacity and pulmonary blood volume in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 62:209-216
- Collard P, Wilputte J, Aubert G et al (1996) The single-breath diffusing capacity for carbon monoxide in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 110:1189-1193
- Comroe JH Jr (1975) Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). *Am Rev Respir Dis* 111:225-240
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH et al (1993) Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 6[suppl 16]:41-52
- Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC et al (1972) Iron-deficiency anaemia: its effects on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin Sci* 42:325-335
- Cotes JE, Hall AM (1968) The effects of a change in haemoglobin concentration upon the lung transfer factor for carbon monoxide of normal subjects. *Colloques de Pavie Soc Eur Phys Resp*
- Crapo RO, Morris AH (1981) Standardized single-breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 123:185-189
- Dean E (1985) Effect of body position on pulmonary function. *Phys Ther* 65:613-618
- Dinakara P, Blumenthal RF, Johnston RF et al (1970) The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am Rev Respir Dis* 102:965-969
- Faggiano P, D'Aloia A, Simoni P et al (1998) Effect of body position on the carbon monoxide diffusing capacity in patients with chronic heart failure: relation to hemodynamic changes. *Cardiology* 89:1-7

- Filley GF, Macintosh DJ, Wright GW (1954) Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. *J Clin Invest* 33:530-539
- Fishman AP (1981) Down with the good lung. *N Engl J Med* 304:537-538
- Forster RE (1957) Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol Rev* 37:391-452
- Forster RE, Fowler WS, Bates DV, Van Lingen B (1954) The absorption of carbon monoxide by the lungs during breathholding. *J Clin Invest* 33:1135-1145
- Forster RE, Ogilvie C (1983) The single breath carbon monoxide transfer test 25 years on: a reappraisal. *Thorax* 38:1-9
- Frans A, Stanescu DC, Veriter C et al (1975) Smoking and pulmonary diffusing capacity. *Scand J Respir Dis* 56:165-183
- Gehr P, Bachofen M, Weibel ER (1978) The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol* 32:121-140
- Georges R, Saumon G, Loiseau A (1978) The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume. *Am Rev Respir Dis* 117:1069-1078
- Gillespie DJ, Rehder K (1987) Body position and ventilation-perfusion relationships in unilateral pulmonary disease. *Chest* 91:75-79
- Glindmeyer HW, Jones RN, Barkman HW, Weill H (1987) Spirometry: quantitative test criteria and test acceptability. *Am Rev Respir Dis* 136:449-452
- Graham BL, Mink JT, Cotton DJ (2002) Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1504-1510
- Graham BL, Mink JT, Cotton DJ (1984) Overestimation of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in patients with air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 129:403-408
- Guazzi M (2003) Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure. Evidence of a pathophysiologic role. *Chest* 124:1090-1102
- Gurtner GH, Fowler WS (1971) Interrelationships of factors affecting pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 30:619-624
- Hammond MD, Hempleman SC (1987) Oxygen diffusing capacity estimates derived from measured  $V_A/Q$  distributions in man. *Respir Physiol* 69:129-147
- Heaf DP, Helms P, Gordon I, Turner HM (1983) Postural effects on gas exchange in infants. *N Engl J Med* 308:1505-1508
- Hepper NGG, Black LF, Fowler WS (1965) Relationship of lung volume to height and arm span in normal subjects and in patients with spinal deformity. *Am Rev Respir Dis* 91:356-362
- Holland J, Milic-Emili J, Macklem PT, Bates DV (1968) Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in elderly subjects. *J Clin Invest* 47:81-92
- Huang YCT, Helms MJ, MacIntyre NR (1994) Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions, and during mild exercise. *Chest* 105:501-508
- Huang YCT, MacIntyre NR (1992) Real-time gas analysis improves the measurement of single-breath diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 146:946-950
- Huang YCT, O'Brien SR, MacIntyre NR (2002) Intra-breath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest* 122:177-185
- Huang YC, Helms MJ, MacIntyre NR (1994) Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions, and during mild exercise. *Chest* 105:501-508
- Hughes JMB, Lockwood DN, Jones HA, Clark RJ (1991) DLCO/Q and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respir Physiol* 83:155-166
- Ibanez J, Raurich JM (1982) Normal values of functional residual capacity in the sitting and supine positions. *Intensive Care Med* 8:173-177

- Johnson DC (2000) Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer factor (KCO) for alveolar volume. *Respir Med* 94:28-37
- Johnson RL Jr, Spicer WS, Bishop JM, Forster RE (1960) Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *J Appl Physiol* 15:893-902
- Johnson RL Jr, Taylor HF, Lawson WH Jr (1965) Maximal diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 44:349-355
- Jones KP, Mullee MA (1990) Measuring peak expiratory flow in general practice: comparison of mini Wright peak flow meter and turbine spirometer. *BMJ* 300:1629-1631
- Jones RS, Meade FA (1961) Theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 46:131-143
- Jones RS, Meade F (1960) Pulmonary diffusing capacity. An improved single-breath method. *Lancet* 1:94-95
- Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB et al (1966) Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. *J Appl Physiol* 21:767-777
- Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE et al (1987) The single breath carbon monoxide diffusing capacity: reference equations derived from a healthy non-smoking population and effect of hematocrit. *Am Rev Respir Dis* 135:805-811
- Krogh M (1915) The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol* 49:271-296
- Leblanc P, Ruff F, Milic-Emili J (1970) Effect of age and body position on "airway closure" in man. *J Appl Physiol* 28:448-451
- Li AM, Chan D, Wong E et al (2003) The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child* 88:361-363
- Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB (1978) Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLCO/VA or KCO). *Thorax* 33:728-733
- Ljubic S, Metelko Z, Car N et al (1998) Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 114:1033-1035
- Manier G, Moinard J, Stoicheff H (1993) Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *J Appl Physiol* 75:2580-2585
- Marini JJ, Tyler ML, Hudson LD et al (1984) Influence of head-dependent positions on lung volume and oxygen saturation in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 129:101-105
- Marrades RM, Diaz O, Roca J et al (1997) Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med* 155:236-241
- Martt JM (1962) Pulmonary diffusing capacity in cigarette smokers. *Ann Intern Med* 56:39-45
- McGrath MW, Thomson ML (1959) The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J Physiol* 146:572-582
- Mohsenifar Z, Tashkin DP (1979) Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing capacity: derivation of an empirical correction factor. *Respiration* 37:185-191
- Numa AH, Hammer J, Newth CJL (1997) Effect of prone and supine positions on functional residual capacity, oxygenation, and respiratory mechanics in ventilated infants and children. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1185-1189
- Pappert D, Rossaint R, Slama K et al (1994) Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 106:1511-1516
- Peces-Barba G, Rodriguez-Nieto MJ, Verbanck S et al (2004) Lower pulmonary diffusing capacity in the prone vs. supine posture. *J Appl Physiol* 96:1937-1942
- Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L (2002) Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 20:1017-1028
- Petermann W (1985) Effect of low haemoglobin levels on the diffusing capacity of the lungs for CO. Investigations in persons with healthy lungs and in patients with interstitial pulmonary fibrosis. *Respiration* 47:30-38

- Popovic-Grle S, Pavicic F, Bicanic V (1992) The effect of cigarette smoking on pulmonary diffusing capacity in asymptomatic smokers. *Lijec Vjesn* 114:118-121
- Presson RG Jr, Graham JA, Hanger CC et al (1995) Distribution of pulmonary capillary red blood cell transit times. *J Appl Physiol* 79:382-388
- Rankin J, McNeill RS, Forster RE (1961) The effect of anemia on alveolar capillary exchange of carbon monoxide in man. *J Clin Invest* 40:1323-1330
- Riepl G (1978) Effects of abnormal haemoglobin concentration in human blood on membrane diffusing capacity of the lung and on pulmonary capillary blood volume. *Respiration* 36:10-18
- Riley RL, Shepard RH, Cohn JE et al (1954) Maximal diffusing capacity of the lungs. *J Appl Physiol* 6:573-587
- Rose GL, Cassidy SS, Johnson RL Jr (1979) Diffusing capacity at different lung volumes during breath holding and rebreathing. *J Appl Physiol* 47:32-36
- Rosenberg E, Young RC (1979) Potential value of diffusing capacity per liter of lung volume (DLCO/VA) for early detection of alveolar capillary defects. *Lung* 157:23-29
- Ross J, Dean E, Abboud RT (1992) The effect of postural drainage positioning on ventilation homogeneity in healthy subjects. *Phys Ther* 72:794-799
- Roughton FJW, Forster RE (1957) Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol* 11:290-302
- Roughton FJW, Forster RE (1957) Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining the rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of the pulmonary membrane and volume of blood in lung capillaries. *J Appl Physiol* 11:290-302
- Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V (1990) Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 112:828-832
- Sansores RH, Pare PD, Abboud RT (1992) Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 146:951-958
- Saydain G, Beck KC, Decker PA et al (2004) Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 125:446-452
- Siegel JL, Miller A, Brown LK et al (1990) Pulmonary diffusing capacity in left ventricular dysfunction. *Chest* 98:550-553
- Stam H, Kreuzer FJA, Versprille A (1991) Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. *J Appl Physiol* 71:1477-1488
- Stam H, Versprille A, Bogaard JM (1983) The components of the carbon monoxide diffusing capacity in man dependent on alveolar volume. *Bull Eur Physiopathol Respir* 19:17-22
- Stocker R, Neff T, Stein S et al (1997) Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111:1008-1017
- Stokes DL, MacIntyre NR, Nadel JA (1981) Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J Appl Physiol* 51:858-863
- Takeda S, Hsia CCW, Wagner E et al (1999) Compensatory alveolar growth normalizes gas exchange function in immature dogs after pneumonectomy. *J Appl Physiol* 86:1301-1310
- Turino GM, Bergofsky EH, Goldring RM, Fishman AP (1963) Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 18:447-456
- Wedzicha JA, Cotter FE, Wallis AC et al (1985) Gas transfer for carbon monoxide in polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Clin Sci* 68:57-62
- Weibel ER (1970) Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. I: model and method. *Respir Physiol* 11:54-75
- Zack MB, Pontoppidan H, Kazemi H (1974) The effect of lateral positions on gas exchange in pulmonary disease: a prospective evaluation. *Am Rev Respir Dis* 110:49-55

## Fisiologia, fisiopatologia e terapia dei disturbi dell'equilibrio acido-base

C. TERZANO

L'obiettivo di questo capitolo è duplice: fornire le basi necessarie per comprendere l'equilibrio acido-base, le sue complicanze e l'approccio terapeutico ed aiutare lo studente a comprendere un argomento reso, nella maggior parte dei casi, complesso. Al fine di raggiungere i suddetti scopi è necessario chiarire alcuni concetti chiave.

Nel 1887 Svante Arrhenius, premio nobel nel 1903 per i suoi studi sugli elettroliti, si chiese quali ioni si potessero formare quando acidi e basi venivano disciolti in acqua. Arrivò pertanto alla conclusione che gli acidi si dissociano in acqua per dar luogo agli idrogenioni e che le basi si dissociano in acqua per dar luogo agli ioni idrossido.

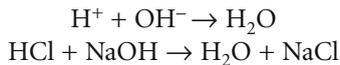
Ad esempio un acido, come HCl, si dissocia in acqua per fornire idrogenioni nel seguente modo:



Mentre una base, come NaOH, si dissocia in acqua per fornire ioni idrossido



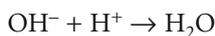
Acidi e basi si neutralizzano l'uno con l'altro in quanto idrogenioni e ioni idrossido si combinano fra loro per formare acqua (H<sub>2</sub>O):



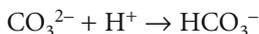
Quest'ultima equazione rappresenta la versione ionica della neutralizzazione acido-base e mostra come un acido e una base si neutralizzano l'un l'altro per formare acqua e sali.

Arrhenius definì pertanto "acido" una sostanza capace di dissociarsi in acqua per fornire idrogenioni (H<sup>+</sup>) e "base" una sostanza capace di dissociarsi in acqua per fornire ioni idrossido (OH<sup>-</sup>). I limiti della teoria di Arrhenius sono che essa si applica solo alle soluzioni acquose e che esistono sostanze acide prive di ioni idrogeno e sostanze basiche prive di ioni idrossido.

La teoria di Bronsted e Lowry del 1923 definisce un acido come una sostanza in grado di donare un H<sup>+</sup> ad un'altra sostanza, senza richiedere una soluzione acquosa o la dissociazione in ioni. La sostanza che accetta H<sup>+</sup> dall'acido è chiamata base. Una base, pertanto, rappresenta un accettore di protoni. Ad esempio, lo ione idrossido può accettare un protone per formare acqua:



Ma anche uno ione carbonato può accettare uno ione idrogeno, o un protone, per diventare ione bicarbonato:



e le molecole di acqua possono funzionare come una base accettando protoni:



L'anidride carbonica ( $\text{CO}_2$ ), nella teoria di Bronsted e Lowry non è considerata un acido, in quanto non possiede idrogenioni, tuttavia essa può essere considerata un acido considerando l'acido carbonico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) come acido.

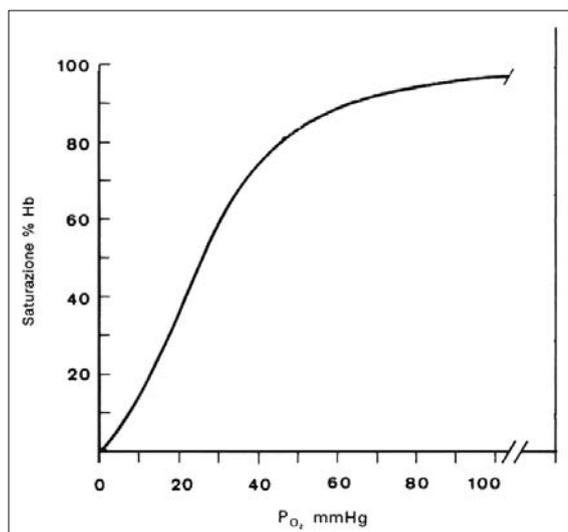
Definiamo ora i termini più comuni. Il pH è il logaritmo negativo della concentrazione degli ioni idrogeno. Neutro, viene definito il pH in cui si ha uguale numero di ioni  $[\text{H}^+]$  e ioni  $[\text{OH}^-]$ . L'acqua è più ionizzata alla temperatura corporea che alla temperatura ambiente; quindi il pH è neutro a 6,8 piuttosto che a 7,0. Questo è anche il pH medio all'interno della cellula. L'organismo preserva la neutralità all'interno delle nostre cellule, dove avviene la maggior parte delle reazioni chimiche dell'organismo, e mantiene il sangue a pH 7,4, cioè di 0,6 unità di pH sul versante alcalino rispetto alla neutralità. Il valore normale del pH extracellulare è di 7,35-7,45.

## Pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso

La funzione più importante dell'apparato respiratorio e vascolare è quella di rifornire di una quantità elevata di ossigeno le cellule del corpo umano ad una soddisfacente pressione parziale. La quantità di ossigeno resa disponibile in un minuto è nota come flusso di ossigeno, ed è uguale alla gittata cardiaca moltiplicato per il contenuto arterioso di ossigeno. La pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso ( $\text{PO}_2$ ) non indica quanto ossigeno è presente nel sangue, ma esclusivamente la pressione esercitata dalle molecole di  $\text{O}_2$  disciolte nei confronti dell'elettrodo utilizzato per misurarla. I valori normali della  $\text{PO}_2$  variano con l'età: respirando aria la  $\text{PO}_2$  di un soggetto di 20 anni è di 95-100 mmHg, mentre a 65 anni è di 80 mmHg (Tabella 1).

**Tabella 1.** Valori normali della  $\text{PO}_2$  arteriosa

Età (anni)	mmHg
20-29	94 (84-104)
30-39	91 (81-101)
40-49	88 (78-98)
50-59	84 (74-94)
60-69	81 (71-91)



**Fig. 1.** Curva di dissociazione dell'emoglobina. La parte piatta superiore della curva indica che al ridursi dalla  $PO_2$  la  $SaO_2$  è mantenuta entro valori accettabili fino a valori di  $PO_2$  di circa 50 mmHg. Un'ulteriore riduzione della  $PO_2$  al di sotto di tale valore comporterà una precipitosa caduta della  $SaO_2$ .

Il rapporto fra la  $PO_2$  e la percentuale di saturazione dell'emoglobina con l'ossigeno ( $SaO_2$ ) è descritta dalla curva di dissociazione dell'emoglobina (Fig. 1).

Vi sono quattro cause principali di ipossiemia cioè di riduzione della  $PO_2$ : 1) ipoventilazione; 2) alterazione della diffusione; 3) shunt; 4) disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione.

Una quinta causa, la riduzione della pressione parziale dell'ossigeno nell'aria inspirata, viene osservata solo in alcune circostanze particolari: durante il soggiorno ad elevate altitudini oppure quando viene inspirata una miscela a bassa concentrazione di  $O_2$ .

Abitualmente il sangue viene prelevato pungendo l'arteria brachiale, radiale o femorale; viene quindi aspirato un singolo campione, oppure viene posto in arteria un piccolo catetere e i campioni vengono prelevati ripetutamente a seconda delle necessità. Lo spazio morto della siringa utilizzata per il prelievo deve essere riempito con eparina e l'analisi eseguita possibilmente entro pochi minuti dal prelievo (Fig. 2). In alcune occasioni il prelievo può essere effettuato a livello del lobo dell'orecchio o ad un dito (prelievo capillare).

### Frazione di ossigeno inspirata

Il valore normale della frazione di ossigeno inspirata ( $FiO_2$ ) è 21% a qualsiasi altitudine. Durante l'ossigeno terapia la frazione di ossigeno inspirata aumenta in rapporto all'impostazione della  $FiO_2$  desiderata (24%, 28%, ecc.) sfruttando il principio di Venturi e aggiustando per il flusso di gas da inalare, aria ambiente e flusso di ossigeno proveniente dall'erogatore.



**Fig. 2.** Prelievo arterioso dall'arteria radiale per l'esecuzione dell'emogasanalisi

### **Pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso**

Il valore normale di pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso ( $PCO_2$ ) è di 40 mmHg (34-45 mmHg).

### **Concentrazione di bicarbonati ed eccesso di basi**

Il valore normale di concentrazione di bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) è di 24 mmol/l (22-26 mmol/l).

Viene definita eccesso di basi (BE) la quantità di acidi forti richiesta per riportare il pH a 7,4. Il valore normale è di  $\pm 2$  mmol/l. Un valore positivo indica un eccesso di basi (o deficit di acidi), mentre un valore negativo indica un deficit di basi (o un eccesso di acidi).

### **Anidride carbonica: l'acido respiratorio**

L'anidride carbonica ( $CO_2$ ) non è un acido, ma rappresenta l'unico gas che può essere espirato. Per definizione l'acidosi respiratoria è una condizione caratterizzata da una elevata  $PCO_2$ . L'acido carbonico ( $H_2CO_3$ ) si forma soltanto quando la  $CO_2$  si combina con l'acqua. La  $CO_2$  rappresenta pertanto un potenziale per creare una quantità equivalente di acido carbonico ed è il prodotto finale della completa ossidazione di carboidrati e acidi grassi.

## Acidi metabolici e sistemi tampone

Gli acidi metabolici rappresentano tutti gli acidi non volatili prodotti dall'organismo a partire soprattutto dalle proteine, come lattato, fosfato, solfato, e sono escreti a livello renale. L'acido carbonico è pertanto escluso da questa definizione.

La risposta dell'organismo alle variazioni dell'equilibrio acido-base avviene rapidamente, nel giro di pochi minuti o ore, tramite una modificazione della ventilazione oppure, molto più lentamente (giorni), tramite una modificazione della secrezione renale di bicarbonati.

L'iperventilazione aumenta l'eliminazione del  $\text{CO}_2$  al fine di correggere un'acidosi respiratoria, dar luogo ad un'alcalosi respiratoria oppure per compensare un'acidosi metabolica.

Dal canto suo la risposta renale è responsabile dell'escrezione degli acidi metabolici e delle variazioni compensatorie del  $\text{HCO}_3^-$  plasmatico in presenza di alterazioni dell'equilibrio acido-base respiratorio.

La capacità dei polmoni di eliminare grandi quantità di anidride carbonica li abilita a compensare rapidamente. Per contro il rene è abituato a eliminare solo 100 mEq di acido al giorno. Questa minore quantità corrisponde a una relativamente più bassa percentuale di compenso; un paziente può essere ventilato a una  $\text{PCO}_2$  anormale per giorni prima che si raggiunga il tipico, parziale compenso.

L'acidosi respiratoria pura (elevata  $\text{PCO}_2$ ) implica una normale situazione metabolica e aumenta sia la  $[\text{HCO}_3^-]$  sia la  $[\text{H}^+]$ . Le modificazioni della concentrazione di  $\text{H}^+$  sono solo in parte dovute al tamponamento degli  $\text{H}^+$ , soprattutto dall'emoglobina. Se, a questo livello di  $\text{PCO}_2$ , il rene compensa riducendo la  $[\text{H}^+]$ , allora la  $[\text{HCO}_3^-]$  aumenta ulteriormente (cioè l'acidosi respiratoria aumenta il livello di bicarbonato e il compenso metabolico lo aumenta ulteriormente). Similmente, l'acidosi metabolica pura implica una normale  $\text{PCO}_2$ ; l'elevata concentrazione di  $\text{H}^+$  è associata a una proporzionale caduta della  $[\text{HCO}_3^-]$ .

In pratica il compenso respiratorio riduce prontamente la  $\text{PCO}_2$ , riducendo sia la  $[\text{H}^+]$  che la  $[\text{HCO}_3^-]$ , (cioè l'acidosi metabolica abbassa il livello di bicarbonati e il compenso respiratorio lo abbassa ulteriormente). In considerazione di questo effetto congiunto sulla concentrazione degli ioni bicarbonato, sembra logico evitare di usare il bicarbonato come misura sia delle anomalie metaboliche che respiratorie.

Il corpo umano possiede quindi una grande capacità di tamponare le alterazioni dell'equilibrio acido-base. I sistemi tampone nel sangue sono rappresentati dalle proteine e dal sistema tampone fosfato. Mentre quest'ultimo non rappresenta, a causa delle concentrazioni troppo basse, un tampone importante, l'emoglobina è un importante tampone ematico del  $\text{CO}_2$  grazie al suo elevato numero di residui di istidina per molecola.

Poiché la  $\text{CO}_2$  è solubile nei lipidi ed attraversa rapidamente le membrane cellulari, le variazioni della  $\text{PCO}_2$  inducono rapide variazioni di  $[\text{H}^+]$  nei fluidi corporei. A loro volta le variazioni della ventilazione alveolare sono inversamente

correlate alle variazioni della  $PCO_2$  arteriosa e direttamente proporzionali alla totale produzione corporea di  $CO_2$ :

$$PCO_2 \text{ è proporzionale a } V_{CO_2}/V_A$$

dove:  $PCO_2$  è la pressione parziale di anidride carbonica;  $V_{CO_2}$  = anidride carbonica prodotta dall'organismo;  $V_A$  = ventilazione alveolare.

Le variazioni della  $PCO_2$  arteriosa, invece, inducono variazioni del pH, così come definito dall'equazione di Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pKa + \log \left\{ \frac{[HCO_3^-]}{(0,03 \times PCO_2)} \right\}$$

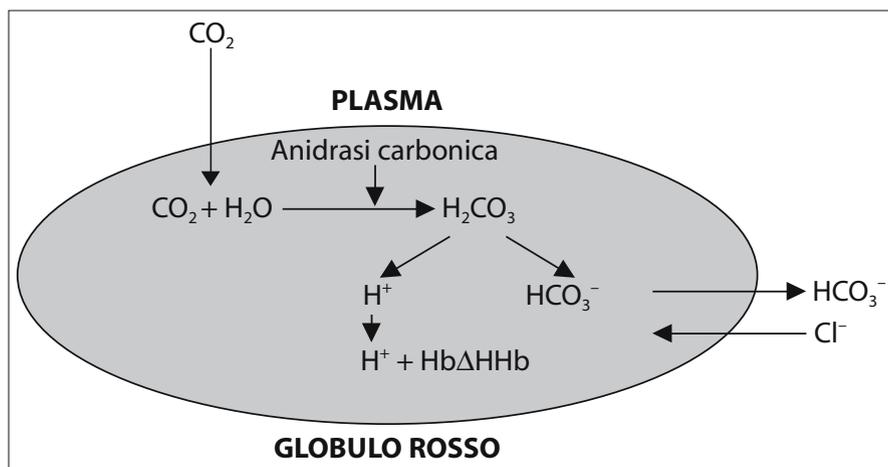
Il sistema di controllo della regolazione respiratoria dell'equilibrio acido-base è pertanto rappresentato: a) dalle modificazioni arteriose della  $PCO_2$  che alterano il pH arterioso; b) dai chemorecettori centrali e periferici che rispondono alle variazioni della  $PCO_2$  arteriosa; c) dalla risposta dei centri respiratori bulbari; d) dai muscoli respiratori che, aumentando la ventilazione/minuto, riducono la  $PCO_2$  arteriosa attraverso un meccanismo a *feedback* negativo che tende a ripristinare i valori iniziali di  $PCO_2$ .

Mentre i polmoni sono deputati all'eliminazione del  $CO_2$ , i reni si dedicano all'escrezione degli acidi metabolici e al riassorbimento del bicarbonato che coinvolgono l'escrezione di  $[H^+]$ . Solo l'escrezione degli acidi metabolici è però causa di secrezione di  $[H^+]$  dall'organismo. Al ridursi del pH nelle urine, i reni aumentano la secrezione di  $NH_4$ , ancora di più se presente un'acidosi. L'aumentata secrezione di  $NH_4$  ha come obiettivo quello di aumentare il pH extracellulare e ricondurlo alla normalità.

A sua volta l' $NH_4$  presente nella circolazione ematica è metabolizzato a livello epatico in urea con produzione di un idrogenione per molecola di  $NH_4$ . Il corpo umano possiede pertanto due alternative per rimuovere l' $NH_4$ : sintesi di urea a livello epatico; escrezione di  $NH_4$  a livello renale.

La completa ossidazione di grassi e carboidrati a livello epatico produce  $CO_2$  ma non acidi metabolici e, poiché il fegato consuma il 20% di ossigeno del corpo umano, tale metabolismo epatico rappresenta il 20% della produzione totale di  $CO_2$ . La  $CO_2$ , reagendo con i globuli rossi, conduce alla produzione di  $H^+$  e  $HCO_3^-$  (Fig. 3).

Il fegato, inoltre, svolge un ruolo estremamente importante nella regolazione dell'equilibrio acido-base, considerato che i più comuni disturbi nelle malattie croniche del fegato sono rappresentati dall'alcalosi respiratoria e metabolica. Oltre a quanto detto, infatti, il fegato rappresenta il maggior produttore di proteine plasmatiche e, in particolare, la sintesi di albumina rappresenta il 50% circa della sintesi di proteine di provenienza epatica. L'albumina svolge un ruolo importante nell'equilibrio acido-base in quanto rappresenta un sistema tampone sia per l'anidride carbonica sia per gli acidi metabolici. Il fegato può essere inoltre un grande produttore o consumatore di idrogenioni. Infatti: a) produce  $CO_2$ ; b) metabolizza acidi organici: lattato, chetoni e aminoacidi; c) metabolizza l' $NH_4$ ; d) produce proteine plasmatiche.



**Fig. 3.** Trasporto di  $\text{CO}_2$  nel sangue ed effetto tampone dell'emoglobina. La  $\text{CO}_2$  penetra nel globulo rosso per combinarsi con l'acqua e formare acido carbonico. La reazione è catalizzata dall'anidrasi carbonica. L'acido carbonico si dissocia in bicarbonati e idrogenioni. Gli idrogenioni si legano all'emoglobina ridotta per formare HHb. Gli  $\text{HCO}_3^-$  generati da tale processo, si riversano nel plasma scambiandosi con gli ioni  $\text{Cl}^-$ . Nei polmoni si osserva il fenomeno opposto: gli idrogenioni si ricombinano con i bicarbonati per formare  $\text{CO}_2$  che, a sua volta, passa negli alveoli, mentre l'emoglobina ridotta è riformata per ritornare nei tessuti

## Acidosi respiratoria

L'acidosi respiratoria è una condizione caratterizzata da una elevata  $\text{PCO}_2$  ed è denominata, inizialmente, come "acidosi respiratoria acuta". In seguito a compenso renale che compare dopo qualche giorno e alla normalizzazione del pH, la condizione prende il nome di "acidosi respiratoria cronica". L'aumento della  $\text{PCO}_2$  è imputabile a: a) riduzione della ventilazione alveolare; b) aumento del  $\text{CO}_2$  inspirato; c) aumentata produzione di  $\text{CO}_2$  da parte dell'organismo.

Nella Tabella 2 sono riportate le cause di acidosi respiratoria (Tabella 2). A sua volta l'ipercapnia è causata da: a) aumento della ventilazione per stimolazione dei chemorecettori centrali e periferici; b) vasodilatazione cerebrale e aumento della pressione intracranica associati a dispnea, confusione mentale, cefalea e, nei casi gravi, a coma; c) tachicardia, vasocostrizione periferica e sudorazione, quale conseguenza della stimolazione del sistema nervoso simpatico, associati ad aritmie soprattutto se presente grave ipossiemia; d) depressione centrale, ad elevati livelli di  $\text{CO}_2$ .

Nel caso di ipercapnia acuta il tamponamento avviene prevalentemente a livello intracellulare. Nel caso di ipercapnia cronica, al tamponamento intracellulare si aggiunge la ritenzione renale di bicarbonati.

Le proteine intracellulari, emoglobina inclusa, e i fosfati, rappresentano i tamponi più importanti per la  $\text{CO}_2$ , in quanto assorbono l' $\text{H}^+$  prodotto dalla dissocia-

**Tabella 2.** Cause di acidosi respiratoria*Da riduzione della ventilazione alveolare*

Depressione farmacologica (anestetici, oppiacei, sedativi) del centro del respiro  
 Traumi, tumori o emorragie encefaliche  
 Obesità (ipoventilazione – ad esempio Sindrome di Pickwick)  
 Lesioni al midollo spinale  
 Arresto cardiaco con ipossia cerebrale  
 Tetano  
 Poliomielite

*Malattie dei nervi e dei muscoli*

Malattie neuromuscolari (ad esempio sclerosi laterale amiotrofica)  
 Miastenia grave  
 Farmaci miorellassanti  
 Organofosfati

*Malattie del polmone, del torace e delle vie aeree*

Broncopneumopatia cronica ostruttiva  
 Broncospasmo  
 Asma  
 Traumi del torace  
 Pneumotorace  
 Emotorace  
 Edema polmonare  
 Paralisi diaframmatica  
 Malattie restrittive  
 Sindrome da distress respiratorio dell'adulto  
 Laringospasmo  
 Ostruzione delle vie aeree superiori

*Fattori esterni*

Ventilazione meccanica inadeguata  
 Aggiunta di CO<sub>2</sub> al gas inspirato  
 Insufflazione di CO<sub>2</sub> in cavità corporee a seguito di interventi chirurgici (ad esempio laparoscopia)

zione di H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Dal canto suo la risposta renale all'aumento della CO<sub>2</sub> impiega alcuni giorni per raggiungere il suo massimo livello. La risposta renale è la conseguenza dell'aumento della PCO<sub>2</sub> intracellulare a livello delle cellule tubulari prossimali che provoca aumento della secrezione di H<sup>+</sup> nel lume tubulare. A seguito di ciò: aumenta la concentrazione plasmatica di HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e, di conseguenza, la quantità di bicarbonato filtrato a livello renale; aumenta il riassorbimento di sodio che viene scambiato con l'H<sup>+</sup> e, in minima parte, con il Cl<sup>-</sup>, con conseguente riduzione del Cl<sup>-</sup> plasmatico; aumenta la produzione di NH<sub>3</sub> al fine di tamponare l'H<sup>+</sup> nel lume tubulare, con conseguente aumento dell'escrezione urinaria di NH<sub>4</sub>Cl.

Il trattamento dell'acidosi respiratoria è rappresentato dal ristabilirsi di un'adeguata ventilazione alveolare attraverso la correzione della causa determinante e dall'eventuale ricorso alla ventilazione non invasiva o invasiva.

In alcuni casi, soprattutto nei pazienti con ritenzione cronica di CO<sub>2</sub>, ad esempio da BPCO, è preferibile non riportare il paziente a valori di CO<sub>2</sub> di 40 mmHg tramite ventilazione meccanica (ipercapnia permissiva). In molti casi, infatti, un

rapido ritorno a valori normali di  $PCO_2$  può associarsi a grave ipotensione arteriosa da riduzione della stimolazione simpatica indotta dagli elevati valori di  $PCO_2$ .

La riduzione del filtrato glomerulare e la deplezione di cloro, potassio e liquido extracellulare che si osserva in corso di acidosi respiratoria cronica rappresentato tutti fattori in grado di provocare la persistenza di elevati livelli di bicarbonati che, associata alla compromissione renale relativa al mantenimento di un adeguato livello di bicarbonati, è causa di alcalosi post-ipercapnica.

In definitiva, una insufficiente ventilazione alveolare rappresenta il fattore principale che favorisce lo sviluppo di un'acidosi respiratoria. Una ventilazione inadeguata, inoltre, è causa di ipossiemia. La somministrazione di ossigeno supplementare con maschera di Venturi può risultare utile per correggere o prevenire l'ipossiemia.

## Acidi metabolici e acidosi metabolica

L'espressione "acidi metabolici" indica tutti gli acidi dell'organismo con l'esclusione dell'anidride carbonica. Gli acidi metabolici non sono respirabili; essi devono essere neutralizzati, metabolizzati o escreti per via renale.

L'acidosi metabolica è una condizione caratterizzata da un aumento degli acidi metabolici e da un pH che è più acido in rapporto alla  $PCO_2$  appropriata per quel punto specifico di pH. Questa definizione enfatizza l'importanza della componente respiratoria sul pH globale. Il pH è sempre un prodotto delle due componenti, respiratoria e metabolica, e la componente metabolica è valutata, calcolata e considerata tenendo conto dell'effetto della  $PCO_2$ . Per esempio ogni modifica del pH non spiegato dalla  $PCO_2$  indica una anormalità metabolica.

L'acidosi metabolica può rappresentare la conseguenza di un aumento di acidi forti, ad esempio chetoacidosi o infusione di  $NH_4Cl$ , oppure di una perdita di basi, come nel caso di diarrea o di acidosi tubulare renale. L'acidosi metabolica tende a persistere fin quando non si risolve il problema che l'ha determinata. Ad esempio, nel caso della chetoacidosi diabetica conseguente al deficit relativo o assoluto di insulina, il pH tende a ridursi fin quando il problema non si risolve attraverso una rigenerazione di bicarbonati.

Il compenso respiratorio all'acidosi metabolica si realizza attraverso un'iperventilazione compensatoria (respiro di Kussmaul) e uno spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina. L'iperventilazione compensatoria si verifica in quanto l'acidosi metabolica è rilevata sia a livello dei chemorecettori periferici sia a livello dei chemorecettori centrali, con la conseguenza di una stimolazione del centro del respiro. La riduzione della  $PCO_2$ , conseguente all'iperventilazione, è causa a sua volta di inibizione della risposta ventilatoria.

Gli effetti a livello cardiovascolare dell'acidosi metabolica sono rappresentati da: depressione della contrattilità miocardica; tachicardia; vasocostrizione; vasodilatazione arteriolare periferica; venocostrizione periferica; vasocostrizione delle arterie polmonari. La perdita cellulare di  $K^+$ , che si osserva in corso di acidosi metabolica, è a sua volta causa di iperkaliemia che si traduce in una depressione

della conduzione atrioventricolare e che può aggravarsi in seguito alla somministrazione di alcuni farmaci quali i diuretici (spironolattone) e gli antipertensivi (ACE inibitori), fino ad indurre la morte. Un paziente con grave acidosi metabolica rappresenta un serio problema medico in quanto il decesso può verificarsi anche quando è stata rispettata una gestione terapeutica ottimale.

La terapia dell'acidosi metabolica è condizionata dalla malattia che l'ha determinata. Ad esempio, nel caso della chetoacidosi diabetica è necessario somministrare fluidi, insulina ed elettroliti ma non bicarbonati mentre, nel caso di insufficienza renale, è necessario somministrare bicarbonati e sottoporre il paziente a dialisi. In molti casi la somministrazione di bicarbonati, però, può non essere necessaria né utile, rivelandosi talora dannosa per il paziente.

L'obiettivo principale della terapia con bicarbonati è quello di neutralizzare l'acidemia extracellulare, trattare l'iperkaliemia nelle emergenze, favorire la diuresi alcalina (per favorire, ad esempio, l'escrezione di salicilati nei casi di sovradosaggio o intossicazione). La somministrazione di bicarbonati può però essere, a sua volta, causa di: ipercapnia, ipokaliemia, ipernatriemia, sovraccarico volumetrico, alcalosi da effetto *rebound*, spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina, ecc. Oltre all'emogasanalisi, una corretta valutazione dell'acidosi metabolica è fornita attraverso l'analisi delle urine per glucosio e chetoni, elettroliti e glicemia, urea, creatinina, lattati.

## Ioni bicarbonato

Nelle determinazioni acido-base la concentrazione (in milliequivalenti/litro) di ioni bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) viene calcolata sulla base di  $\text{PCO}_2$  e pH. Poiché essa è influenzata da entrambe le componenti respiratoria e metabolica, non si può considerare un parametro di misurazione ideale per entrambe le componenti.

Per bicarbonati standard si intende una calcolata concentrazione di bicarbonati del campione esaminato, corretta ad una  $\text{PCO}_2$  di 40 mmHg. Valori anormali sono imputabili alla componente metabolica dei disturbi dell'equilibrio acido-base. Un valore elevato della concentrazione di bicarbonati standard indica un'alcalosi metabolica, mentre un basso valore è indice di acidosi metabolica.

## Base excess o eccesso di basi

L'eccesso di basi (BE) costituisce una misurazione del livello di acido metabolico e normalmente è zero. Le basi del sangue (basi totali) sono circa 48 mmol/l in rapporto alla concentrazione di emoglobina. Le modificazioni delle basi ematiche sono dette eccesso o deficit di basi.

L'eccesso di basi può essere utilizzato per calcolare la quantità di trattamento (neutralizzazione) richiesta per contrastare l'acidosi (o l'alcalosi) metabolica. In altri termini, per "eccesso di basi" si definisce la quantità di acido (in mmol)

richiesta per riportare un litro di sangue al suo normale pH ad una  $PCO_2$  di 40 mmHg. L'eccesso di basi riflette esclusivamente la componente metabolica dei disturbi dell'equilibrio acido-base. Infatti, se è presente un'alcalosi metabolica sarà necessario aggiungere acidi per far ritornare il pH ematico nella norma: in tal caso il valore di eccesso di basi sarà positivo. Qualora, invece, è presente un'acidosi metabolica, sarà necessario sottrarre acidi per far ritornare il pH ai suoi valori di normalità. In tal caso il valore di eccesso di basi sarà negativo.

## Alcalosi respiratoria

L'alcalosi respiratoria è una condizione caratterizzata da una riduzione della  $PCO_2$  ( $< 40$  mmHg) e da un aumento del pH arterioso in assenza di compensazione e di altri disturbi dell'equilibrio acido-base. L'alcalosi respiratoria è sempre determinata da un aumento della ventilazione alveolare. Tuttavia un'ipocapnia, cioè una riduzione della  $PCO_2$ , pur indicando un aumento della ventilazione alveolare può rappresentare una risposta compensatoria ad un'acidosi metabolica.

In tal caso, non rappresentando un processo primario, non si può fare diagnosi di alcalosi respiratoria. Solo la riduzione della  $PCO_2$  che si verifica come processo primario può pertanto essere definita come "alcalosi respiratoria". Cause comuni di alcalosi respiratoria sono rappresentate da: embolia polmonare, asma, polmonite, edema polmonare, accidenti cerebrovascolari, iperventilazione da ansia o dolori intensi oppure stress, intossicazione da salicilati (stimolazione del centro respiratorio risultante in un disturbo misto: acidosi metabolica associata ad alcalosi respiratoria) o anestetici. Alcalosi respiratoria si osserva anche in seguito all'aumento del progesterone in corso di gravidanza che tende a stimolare il centro del respiro. Tale effetto è compensato dall'escrezione renale di bicarbonati. Altre cause di alcalosi respiratoria sono rappresentate dalle malattie epatiche croniche, dalla stimolazione respiratoria da parte dei chemorecettori periferici quale conseguenza dell'ipossiemia o, infine, da una eccessiva ventilazione meccanica.

Gli effetti metabolici dell'ipocapnia sono invece rappresentati da: inibizione del *drive* respiratorio attraverso i chemorecettori periferici e centrali; riduzione della contrattilità del miocardio e aritmie cardiache; irritabilità neuromuscolare: tetania, spasmi, parestesie, molte volte risolvibili facendo respirare il paziente, ad intermittenza al fine di evitare l'ipossiemia, in un sacchetto di carta; lieve riduzione del  $K^+$  plasmatico; spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina; riduzione del flusso ematico cerebrale (4% per mmHg di riduzione di  $PCO_2$ ).

In corso di alcalosi respiratoria acuta si osserva una riduzione degli  $HCO_3^-$ : 2 mmol/l ogni 10 mmHg di riduzione della  $PCO_2$ . Livelli di bicarbonati inferiori a 18 mmol/l indicano una coesistente acidosi metabolica.

Nell'alcalosi respiratoria cronica la compensazione renale avviene nel giro di 2-3 giorni attraverso una riduzione di 5 mmol/l di  $HCO_3^-$  per ogni 10 mmHg di riduzione della  $PCO_2$ . In tal caso il limite della compensazione è 12-15 mmol/l di  $HCO_3^-$ .

La riduzione della  $PCO_2$  tende ad inibire la ventilazione e ad aggravare l'ipossiemia. L'ipossiemia, a sua volta, rappresenta una causa importante di iperventilazione e conseguente alcalosi respiratoria. Per tale motivo, nel caso di alcalosi respiratoria, la somministrazione di ossigeno rappresenta un momento terapeutico prioritario.

## Alcalosi metabolica

Condizione primitiva nella quale si osserva un aumento dei bicarbonati plasmatici [ $HCO_3^-$ ]. Pertanto l'aumento dei bicarbonati, conseguente ad un'acidosi respiratoria cronica, deve essere considerato come una risposta di compenso e mai come un'alcalosi metabolica secondaria.

Le cause più comuni di alcalosi metabolica sono quelle che provocano una perdita di  $Cl^-$ , quali il vomito, l'uso di diuretici e le condizioni post-ipercapniche. Altre cause sono rappresentate da: ipovolemia, somministrazione endovenosa di  $NaHCO_3$ , grave ipoalbuminemia, uso indiscriminato di lassativi, massive trasfusioni di sangue e condizioni che causano perdita di potassio. In quest'ultimo caso si osserva un aumento del riassorbimento di bicarbonati a livello dei tubuli renali distali e prossimali nonché una riduzione della secrezione di aldosterone da parte del surrene.

Cause di deplezione di  $K^+$  sono rappresentate da: sindrome di Cushing, iperaldosteronismo, alcuni farmaci, sindrome di Bartter ed eccessivo uso di liquirizia.

La perdita di  $K^+$  è collegata ad uno *shift* di  $H^+$  in cambio di  $K^+$ . Gli effetti metabolici dell'alcalosi metabolica sono legati alle cause che l'hanno provocata: la deplezione di  $Cl^-$  e  $K^+$  e l'ipovolemia. Gli effetti più frequenti sono rappresentati da: presenza di aritmie, ridotta contrattilità del miocardio, confusione mentale, eccitabilità neuromuscolare, spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'ossigeno. La presenza di ipossiemia, conseguente all'ipoventilazione di compenso in risposta all'alcalosi respiratoria, alla presenza di microatelettasie conseguenti all'ipoventilazione e all'aumento del mismatch ventilo-perfusivo (l'alcalosi inibisce la vasocostrizione polmonare ipossica), impone la somministrazione di ossigeno. Ciò anche in considerazione del fatto che l'aumento dell'output cardiaco, quale meccanismo di compenso all'ipossiemia, è vanificato dalla presenza di ipovolemia e dalla riduzione della contrattilità miocardica.

La correzione dell'alcalosi metabolica richiede la somministrazione di soluzioni isotoniche (soluzioni saline) e soluzioni isosmotiche per via endovenosa, sia al fine di espandere il volume in caso di ipovolemia, sia attraverso l'utilizzazione di KCl, per compensare il deficit di  $K^+$ . La correzione dell'alcalosi comporterà una deviazione verso destra della curva di dissociazione dell'ossigeno, favorendo l'ossigenazione periferica dei tessuti.

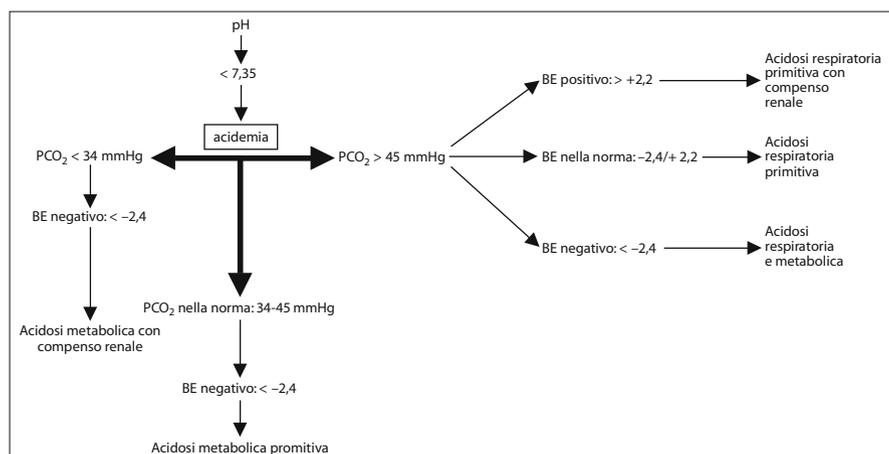
Nella Tabella 3 sono riassunte le variazioni del pH, della  $PCO_2$ , di  $HCO_3^-$  e BE nei disordini dell'equilibrio acido-base, mentre nelle Figure 4 e 5 sono riportate le interpretazioni dei disturbi dell'equilibrio acido-base.

**Tabella 3.** Emogasanalisi ed equilibrio acido-base valori normali e variazioni nei disordini dell'equilibrio acido-base

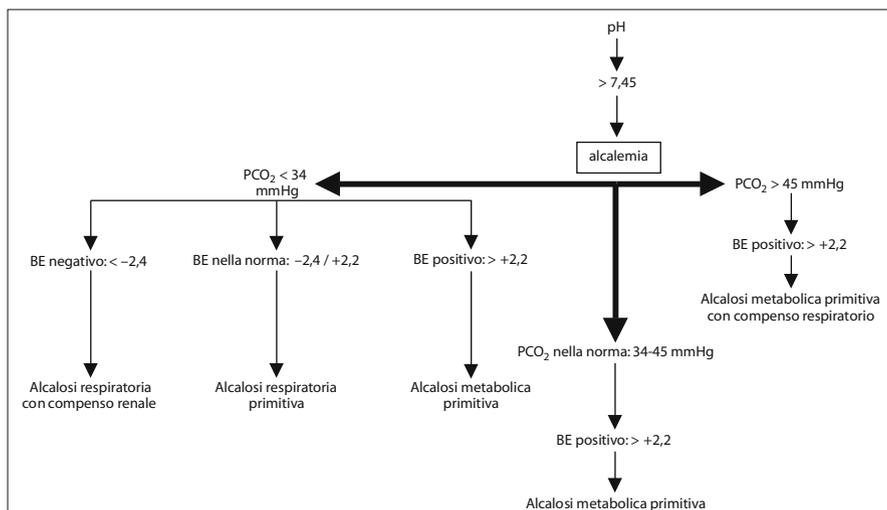
EMOGASANALISI – VALORI NORMALI				
Parametri	Unità di misura	Arteriosa	Venosa	Capillare
pH		7,38-7,42	7,36-7,40	7,38-7,42
PO <sub>2</sub>	mmHg	70-100	35-45	> 80
PCO <sub>2</sub>	mmHg	37-43	45-50	40
SaO <sub>2</sub>	%	95-97	55-70	95-97
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/l	21-29	24-30	21-29
BE	mmol/l	- 2/+ 2	- 2/+ 2	- 2/+ 2

EQUILIBRIO ACIDO-BASE su sangue arterioso				
	pH	PCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	BE
<b>Acidosi respiratoria</b>				
Scompensata (acuta)	↓	↑	N	N
Subacuta	↓	↑	↑	↑
Compensata (cronica)	N	↑	↑	↑
<b>Alcalosi respiratoria</b>				
Scompensata (acuta)	↑	↓	N	N
Subacuta	↑	↓	↓	↓
Compensata (cronica)	N	↓	↓	↓
<b>Acidosi metabolica</b>				
Scompensata (acuta)	↓	N	↓	↓
Subacuta	↓	↓	↓	↓
Compensata (cronica)	N	↓	↓	↓
<b>Alcalosi metabolica</b>				
Scompensata (acuta)	↑	N	↑	↑
Subacuta	↑	↑	↑	↑
Compensata (cronica)	N	↑	↑	↑



**Fig. 4.** Interpretazioni dei disturbi dell'equilibrio acido-base: acidemia. BE = eccesso di basi



**Fig. 5.** Interpretazioni dei disturbi dell'equilibrio acido-base: alcalemia. BE = eccesso di basi

## Lecture consigliate

- Albert M, Dell R, Winters R (1967) Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 66:312-322
- Anderson WG (1988) Gaps in the Data – Anions and Osmoles. *Intensive Care World* 5:92-93
- Astrup P, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O et al (1960) Acid-base metabolism: new approach. *Lancet* 1:1035-1039
- Badrick T, Hickman PE (1992) The Anion Gap: A Reappraisal. *Am J Clin Path* 98:249-252
- Batlle DC, Hizon M, Cohen E et al (1988) The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594-599
- Brackett NC, Cohen JJ, Schwartz WB (1965) Carbon dioxide titration curve of normal man. *N Engl J Med* 272:6-12
- Gilfix BM, Bique M, Magder S (1993) A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 8:187-197
- Grogono AW, Byles PH, Hawke W (1976) An in vivo representation of acid-base balance. *Lancet* 1:499-500
- Kellum JA (2000) Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4:6-14
- Kellum JA (2005) Determinants of plasma Acid-base balance. *Crit Care Clin* 21:329-346
- Kellum JA (1998) Recent advances in acid-base physiology applied to critical care. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag, Heidelberg, pp 579-587
- Magder S (1997) Pathophysiology of metabolic acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R (eds) *Critical Care Nephrology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp 279-296
- Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW (1998) Human PaCO<sub>2</sub> and standard base excess compensation for acid-base imbalance. *Crit Care Med* 26:1173-1179
- Schlichtig R (1999) Acid-base balance (quantitation). In: Grenvik A, Shoemaker PK, Ayers S (eds) *Textbook of Critical Care*. WB Saunders Co, Philadelphia, PA, pp 828-839
- Stewart PA (1983) Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61:1444-1461

# Il test da sforzo cardiopolmonare nello studio delle malattie

P. PALANGE

## Introduzione

Dispnea e ridotta capacità all'esercizio sono i sintomi e i segni caratteristici delle malattie polmonari e cardiache. La dispnea si manifesta a riposo solo quando la riserva dell'apparato respiratorio e di quello cardiovascolare si è ridotta sensibilmente, di solito più del 70%. Le metodiche impiegate per valutare la funzione di questi apparati a riposo (es. prove di funzionalità respiratoria, emogasanalisi, elettrocardiogramma, ecocardiografia) non riflettono in maniera adeguata la loro capacità di riserva. Il test da sforzo cardiopolmonare (TCP), ovvero la misurazione dello scambio dei gas polmonari (consumo di ossigeno,  $V'O_2$ ; produzione di anidride carbonica,  $V'CO_2$ ), della ventilazione polmonare ( $V'E$ ) e della frequenza cardiaca (FC) in corso di esercizio controllato (ergometro), consente di valutare con grande precisione tali riserve. Fornisce inoltre utili informazioni sulle vie metaboliche utilizzate durante l'esercizio.

La ridotta tolleranza allo sforzo viene in genere definita come l'incapacità di sostenere uno sforzo fisico che il soggetto in esame riteneva di poter compiere senza avvertire fatica. L'esatta quantificazione del grado di intolleranza e l'identificazione delle sue cause sono gli scopi principali del TCP.

L'esecuzione di un esercizio fisico comporta una perfetta integrazione funzionale degli apparati respiratorio e cardiovascolare per far fronte alle richieste energetiche muscolari. Il test TCP utilizza l'aumento della richiesta metabolica indotta dall'esercizio per sollecitare i sistemi respiratorio e circolatorio. La capacità di risposta di questi sistemi può essere alterata già in uno stadio iniziale della malattia, quando, data la loro notevole riserva, le attività della vita quotidiana non risultano ancora compromesse.

Vi sono patologie per le quali il TCP può avere funzione diagnostica, come l'ischemia miocardica ed il broncospasmo indotto da esercizio. In molte alte condizioni il TCP consente principalmente di valutare l'entità del danno funzionale: tra questi ricordiamo la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le patologie polmonari interstiziali, le malattie vascolari polmonari e le malattie cardiache croniche. In queste patologie il TCP si è dimostrato di grande utilità nella valutazione prognostica, nella valutazione del grado di invalidità (*impairment, disability*) e nella valutazione della risposta sia a interventi farmacologici (broncodilatatori, vasodilatatori, ossigeno, heliox) che riabilitativi.

Negli ultimi anni, il TCP è stato sempre più utilizzato nella valutazione pre-operatoria e post-operatoria e per il timing del trapianto nell'ambito di malattie

respiratorie e cardiache croniche. Nelle malattie respiratorie croniche, numerosi studi hanno dimostrato che il valore “di picco” del  $V'O_2$ , misurato nel corso di un test massimale, si correla inversamente con il rischio di complicanze post-chirurgiche. In ambito cardiologico è stata proposta una nuova classificazione della gravità dello scompenso cardiaco articolata in quattro classi funzionali distinte da differenti valori “di picco” di  $V'O_2$  (classificazione di Weber); questa classificazione è attualmente quella utilizzata per la stadiazione dei pazienti con scompenso cardiaco cronico in attesa di trapianto.

Gli esercizi al cicloergometro o su tappeto rotante (*treadmill*) sono i più usati, in quanto capaci di indurre un notevole stress ventilatorio e cardiovascolare. I protocolli più utilizzati, e raccomandati dall'*European Respiratory Society* (ERS), dall'*American Thoracic Society* (ATS) e dall'*American College of Chest Physicians* (ACCP), che meglio si prestano ai fini di una valutazione clinica, sono quelli capaci di coinvolgere in modo controllato e ben quantificabile i sistemi respiratorio e cardiovascolare (es. massimale incrementale e carico costante). Questi protocolli permettono inoltre di paragonare i risultati ottenuti con valori di riferimento o con test effettuati dallo stesso paziente in momenti successivi. Grazie ai recenti progressi tecnologici, sono attualmente disponibili apparecchiature capaci di misurare respiro-per-respiro (*breath-by-breath*) ed in tempo reale lo scambio dei gas polmonari. Queste apparecchiature altamente sofisticate vengono utilizzate per lo più in laboratorio. Esistono tuttavia anche attrezzature portatili, funzionanti in telemetria ed in grado di eseguire test “sul campo”, ovvero nel corso di esercizi fisici che sono più simili alle normali attività quotidiane.

## Fisiologia dell'esercizio fisico

La conoscenza dei meccanismi di adattamento all'esercizio nel soggetto normale è essenziale per la quantizzazione ed il riconoscimento delle alterazioni funzionali responsabili della ridotta tolleranza allo sforzo in numerose condizioni patologiche. L'aumento della richiesta metabolica durante l'esercizio richiede, prima di tutto, un adeguato apporto di ossigeno a livello muscolare periferico. Contemporaneamente, la quantità di anidride carbonica prodotta dai muscoli deve essere rimossa dai tessuti per evitare l'instaurarsi di una grave acidosi ed i suoi effetti nocivi sulla funzionalità cellulare. Pertanto, alle aumentate necessità delle cellule muscolari in termini di scambi gassosi, deve corrispondere un incremento quantitativo della funzione dei sistemi respiratorio e cardiovascolare adeguatamente accoppiati ai fini di ottenere un efficace scambio dei gas a livello polmonare.

Durante lo sforzo i muscoli scheletrici convertono i substrati energetici in lavoro; la capacità di eseguire lavori di intensità e durata variabili è legata alla capacità di utilizzare le diverse vie metaboliche ed i relativi substrati, rappresentati prevalentemente dai carboidrati e dai lipidi. L'energia contenuta nei

carboidrati e nei lipidi è ottenuta principalmente mediante processi ossidativi che avvengono in gran parte nei mitocondri delle fibrocellule muscolari e che necessitano della presenza di  $O_2$ . L'energia derivante da tali substrati non è mai utilizzata direttamente per la contrazione muscolare, ma deve essere accumulata nei legami ad alto contenuto energetico (adenosintrifosfato, ATP). Ciò avviene mediante una serie di processi biochimici che prevedono l'utilizzazione finale di  $O_2$ . L'ATP può anche essere sintetizzato anche in assenza  $O_2$  mediante processi biochimici di tipo anaerobico (glicolisi anaerobica) o, più rapidamente, dalla scissione dei legami fosforici della fosfocreatina (PCr). Quest'ultima è anch'essa una molecola contenente legami ad alto contenuto energetico, ed essendo la sua concentrazione intracellulare notevolmente superiore a quella dell'ATP, è considerata come il vero serbatoio energetico muscolare. La concentrazione dell'ATP è, al contrario, alquanto limitata, per cui quest'ultima deve essere continuamente resintetizzata in corso di esercizio. Il contributo dei processi anaerobici alla produzione di energia è inversamente proporzionale alla disponibilità di ossigeno ed alla capacità delle fibrocellule muscolari di utilizzarlo.

Nella fase iniziale dell'esercizio vengono utilizzate molecole preesistenti di ATP per sostenere l'immediata richiesta energetica della contrazione muscolare; l'ATP è rapidamente rigenerata mediante l'utilizzo dei depositi di PCr. Parallelamente alla progressiva deplezione dei depositi di PCr si realizza un aumento di concentrazione intracellulare di creatina (Cr) e di fosforo inorganico che stimola l'attivazione dei processi ossidativi mitocondriali, con l'utilizzo dei differenti substrati per la rigenerazione dell'ATP muscolare. Pertanto, l'aumentato consumo di  $O_2$  determina la diminuzione della pressione parziale di  $O_2$  ( $PO_2$ ) mitocondriale, generando il gradiente di diffusione necessario a favorire il flusso di  $O_2$  dai capillari ai mitocondri.

All'aumento dell'estrazione di  $O_2$  e del passaggio di  $CO_2$  nel sangue capillare si associa un aumento del flusso di sangue nel muscolo ed in particolare a livello delle unità muscolari con più alta attività metabolica. L'aumento della gittata cardiaca in corso di esercizio è dovuto sia all'aumento del volume sistolico che della frequenza cardiaca (FC); nelle fasi più avanzate di un esercizio strenuo, ulteriori incrementi della gittata cardiaca sono prevalentemente ottenuti mediante l'aumento della FC. Parallelamente all'aumento della gittata ventricolare destra e della pressione polmonare, si verifica la vasodilatazione del sistema vascolare polmonare. Ciò permette un abbassamento delle resistenze vascolari polmonari, senza il quale il ventricolo destro non sarebbe in grado di pompare l'aumentato ritorno venoso di sangue attraverso i polmoni, e la perfusione di unità polmonari scarsamente perfuse a riposo, con il conseguente miglioramento del rapporto ventilazione-perfusione ( $V'_A/Q$ ).

L'aumentato passaggio di  $CO_2$  dai tessuti al sangue determina un incremento della quantità di  $CO_2$  che raggiunge i polmoni. Il livello di ventilazione minuto ( $V'_E$ ) aumenta per garantire la rimozione della  $CO_2$  e la stabilità dei gas arteriosi e del pH ematico secondo la nota relazione:

$$PaCO_2 = k \cdot V'CO_2 / V'E \cdot (1 - V_D/V_T); (V_D/V_T = \text{spazio morto funzionale}).$$

L'aumento della ventilazione polmonare è generalmente così preciso che la pressione parziale di  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) ed il pH rimangono costanti rispetto ai valori a riposo, almeno durante un esercizio di moderata intensità. A carichi di lavoro elevati, l'instaurarsi di una condizione di acidosi metabolica determina un ulteriore incremento della  $V'_E$  che determina il progressivo decremento della  $PaCO_2$  arteriosa. Ciò è dovuto al superamento della soglia di accumulo dei lattati (LT), vale a dire quel livello di esercizio oltre il quale l'energia necessaria per il lavoro muscolare richiede il contributo di processi metabolici di tipo anaerobico (glicolisi anaerobica), che culminano con la produzione di acido lattico.

Per maggiore chiarezza va qui ricordato che il simbolo  $V'O_2$  indica il volume di  $O_2$  prelevato dai polmoni al minuto; concettualmente, esso va distinto dal consumo di  $O_2$  delle cellule, il cui simbolo è  $Q'O_2$ . Analogamente, il simbolo  $V'CO_2$  indica il volume di  $CO_2$  eliminato dai polmoni al minuto e si distingue dal simbolo  $Q'CO_2$  che indica la produzione cellulare di  $CO_2$ . Il rapporto  $Q'CO_2/Q'O_2$ , definito come quoziente respiratorio metabolico (RQ), caratterizza la miscela di substrati che sono sottoposti ai processi ossidativi. Ad esempio, l'ossidazione dei carboidrati determina un RQ pari ad 1, mentre in quella dei lipidi l'RQ è pari 0,71. L'RQ è pertanto un indice della composizione percentuale, in termini di carboidrati e lipidi, dell'insieme dei substrati energetici utilizzati dai muscoli in corso di esercizio. Data la comprensibile difficoltà di una misurazione diretta dell'RQ, è possibile utilizzare in sua vece il rapporto tra  $V'CO_2$  e  $V'O_2$  (rapporto dello scambio dei gas o RER) che è misurato alla bocca. Va ricordato che il rapporto RER riflette accuratamente l'RQ solo in condizioni di stato stazionario (*steady-state*) e per carichi inferiori alla soglia dei lattati (LT).

## Il TCP nello studio delle malattie polmonari

La dispnea e la ridotta tolleranza allo sforzo sono i sintomi più frequentemente riferiti dai pazienti con malattie polmonari. In particolare, i pazienti con malattia respiratoria cronica presentano nel tempo una progressiva riduzione della capacità all'esercizio che si associa ad un aumento della sensazione di dispnea. Sebbene in passato venisse interamente attribuita alla limitazione ventilatoria, oggi risulta chiaro che la patogenesi della dispnea e della ridotta tolleranza allo sforzo è multifattoriale. Va sottolineato come pazienti che, sulla base di misurazioni della capacità ventilatoria ottenute a riposo, sembrano appartenere alla stessa classe funzionale, mostrano spesso una diversa capacità di adattamento ed un diverso grado di tolleranza all'esercizio e di dispnea.

Le principali cause fisiopatologiche della dispnea nei pazienti affetti da malattie respiratorie includono: l'aumento delle resistenze delle vie aeree e del costo energetico della respirazione; l'aumento della richiesta ventilatoria conseguente

all'aumento della quota di ventilazione inefficace ( $V_D/V_T$ ) e/o all'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione ( $V'_A/Q'$ ); la riduzione della capacità aerobica dei muscoli periferici favorita dallo stato di cronica inattività, dall'ipossia e da eventuali deficit nutrizionali.

Utilizzando la spettroscopia del fosforo 31 in corso di risonanza magnetica nucleare ( $^{31}\text{P-NMR}$ ) è stato possibile dimostrare come i muscoli scheletrici di pazienti con BPCO vadano incontro, durante l'esercizio, ad un precoce metabolismo anaerobico. Inoltre, nei pazienti con BPCO sono stati osservati livelli di lattato plasmatico inappropriatamente elevati per il livello di carico di lavoro sostenuto. La ridotta capacità di utilizzo dell' $\text{O}_2$  da parte dei muscoli scheletrici dei pazienti con BPCO è anche testimoniata dal rallentamento della crescita del  $V'\text{O}_2$  (cinetica del  $V'\text{O}_2$ ) durante l'esercizio a carico di lavoro costante.

Esistono numerose condizioni patologiche che interessano l'apparato respiratorio e che, specie nelle fasi più avanzate della malattia, possono determinare una ridotta tolleranza allo sforzo. Va sottolineato però che il tipo ed il grado di alterazioni anatomiche e funzionali possono essere estremamente diverse e la capacità di adattamento all'esercizio risultare differente da soggetto a soggetto. È utile, comunque, distinguere tre pattern di risposta funzionale allo sforzo osservabili nelle tre principali categorie di malattie croniche polmonari: a) la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); b) la malattia interstiziale del polmone (MIP); c) la malattia vascolare polmonare (MVP).

## Il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica

Nei pazienti con malattie respiratorie croniche la massima capacità allo sforzo è ridotta, come testimoniato dai bassi valori di picco di consumo di ossigeno ( $V'\text{O}_2$  peak). Il costo in  $\text{O}_2$  del lavoro effettuato ( $\Delta V'\text{O}_2/\Delta \text{Watt}$ ) può risultare simile a quello osservato in soggetti normali, ovvero una crescita di circa 10 ml/min/Watt. Il costo in ossigeno della ventilazione, qualora esso venga misurato, potrà risultare aumentato sia nei pazienti con BPCO che con MIP specie nelle fasi più avanzate della malattia. La cinetica del  $V'\text{O}_2$ , ovvero la velocità di crescita del  $V'\text{O}_2$  durante esercizio a carico costante, è rallentata nei pazienti con BPCO a causa di una ridotta capacità del muscolo scheletrico di utilizzare l' $\text{O}_2$  trasportato nel sangue; la respirazione di una miscela iperossica ( $\text{O}_2$  30%) è in grado di velocizzare la curva di cinetica del  $V'\text{O}_2$ . Nelle fasi iniziali dello sforzo, a causa della maggiore capacitanza dei tessuti per la  $\text{CO}_2$  rispetto all' $\text{O}_2$ , l'incremento della  $V'\text{CO}_2$  è minore di quello del  $V'\text{O}_2$ .

Nel soggetto normale durante esercizio a carico costante di intensità moderata (sotto LT) tale effetto determina un rallentamento nella curva di crescita della  $V'\text{CO}_2$  che appare ritardata rispetto alla  $V'\text{O}_2$  di circa 20-30 sec. Per carichi di lavoro di elevata intensità (sopra LT) il valore di  $V'\text{CO}_2$  al terzo minuto circa dell'esercizio risulta più elevato di quello del  $V'\text{O}_2$ .

Nei pazienti con BPCO, ma soprattutto nei pazienti con MVP, le aree polmonari ad elevato  $V'_A/Q'$  causano una riduzione nell'eliminazione di  $\text{CO}_2$  ed un

ulteriore rallentamento della curva di cinetica del  $\dot{V}'\text{CO}_2$ . Come il  $\dot{V}'\text{O}_2$  anche la  $\dot{V}'\text{CO}_2$  durante un test incrementale cresce linearmente con il carico di lavoro. La pendenza del rapporto  $\dot{V}'\text{CO}_2/\text{Watt}$  o del rapporto  $\dot{V}'\text{CO}_2/\dot{V}'\text{O}_2$  diviene tuttavia più ripido per carichi di lavoro più intensi, ovvero quando una quota addizionale di  $\dot{V}'\text{CO}_2$  si libera per il tamponamento dell'acido lattico con i bicarbonati plasmatici ( $\text{HCO}_3^-$ ). Il cambio di pendenza del rapporto  $\dot{V}'\text{CO}_2/\dot{V}'\text{O}_2$  (da  $S_1$  a  $S_2$ ) durante lo sforzo viene utilizzato per determinare in modo non invasivo la LT (metodo del *V-slope*) (Fig. 1). I pazienti con BPCO possono mostrare una precoce comparsa di metabolismo anaerobico in corso di esercizio, a causa della ridotta attività fisica giornaliera e di un cattivo stato di nutrizione. Nella MVP, a causa delle elevate resistenze del circolo polmonare e per la ridotta gittata cardiaca, la LT è tipicamente ridotta.

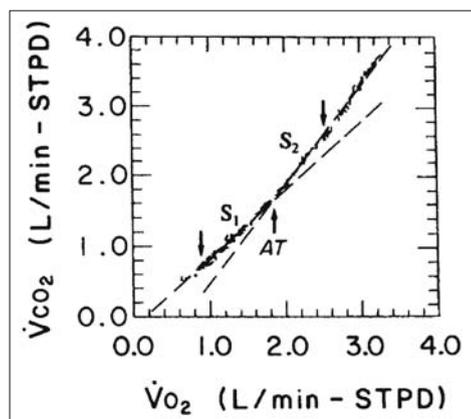
### Richiesta ventilatoria

La risposta ventilatoria durante lo sforzo è influenzata principalmente dal grado di attività metabolica ( $\dot{V}'\text{CO}_2$ ), dal livello di  $\text{PaCO}_2$  a cui l'individuo è adattato e dalla quota di spazio morto funzionale presente durante ciascun respiro ( $V_D/V_T$ ).

La relazione tra i suddetti parametri è espressa dalla formula:

$$\dot{V}'_E = k * \dot{V}'\text{CO}_2 / \text{PaCO}_2 * (1 - V_D/V_T).$$

A causa della presenza di alterazioni di  $\dot{V}'_A/Q'$  ed al fine di mantenere una corretta omeostasi dei gas respiratori, i pazienti con BPCO, MIP, MVP debbono aumentare la ventilazione già in condizioni di riposo, ed il loro incremento ventilatorio durante l'esercizio sarà maggiore rispetto ai soggetti sani. Nei soggetti normali l'aumento della ventilazione polmonare durante l'esercizio viene ottenuta attraverso un incremento sia del volume corrente che della frequenza respiratoria. Il rapporto tempo inspiratorio/tempo totale ( $T_I/T_{\text{TOT}}$ ) a riposo è di circa 0,35 e cresce progressivamente per raggiungere il valore di 0,5 all'acme dell'esercizio. Nei



**Fig. 1.** Misurazione della soglia anaerobica (AT), o dei lattati (LT), con il metodo non invasivo del *V-slope*

pazienti con malattie respiratorie croniche, specie in quelli con MIP, l'aumento della ventilazione sotto sforzo avviene principalmente attraverso un aumento della frequenza respiratoria. Nei pazienti con BPCO il rapporto  $T_I/T_{TOT}$  aumenta poco sotto sforzo a causa della limitazione di flusso in fase espiratoria. Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti con BPCO la risposta ventilatoria durante il cammino in piano è più elevata rispetto all'esercizio al cicloergometro; ciò è dovuto sia a differenze nei gruppi muscolari coinvolti durante lo sforzo ma soprattutto a una maggiore inefficienza degli scambi gassosi durante il cammino, testimoniata da un più elevato rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente ( $V_D/V_T$ ).

### Meccanica respiratoria

La massima capacità ventilatoria (MCV) è ridotta nei pazienti con malattie respiratorie croniche; il grado di tale riduzione può essere predetto utilizzando la formula  $FEV_1 \times 40$ . Al culmine di un esercizio massimale i pazienti con BPCO e quelli con MIP presentano una riserva respiratoria ridotta, ovvero un elevato rapporto  $V'_E \max/MCV$  (nel soggetto normale tale rapporto è minore di 0,7). In questi pazienti, inoltre, i flussi espiratori sono ridotti e durante l'esercizio può raggiungersi il limite di flusso espiratorio. A causa dell'aumento delle resistenze nelle vie aeree, il volume polmonare a fine espirazione aumenta progressivamente durante lo sforzo; il grado di iperinflazione dinamica si correla con la gravità della dispnea e con il grado di intolleranza allo sforzo. Studi recenti hanno dimostrato che, nei pazienti con BPCO, la respirazione di ossigeno ( $O_2 > 30\%$ ) o di heliox (He 79%;  $O_2$  21%), riducendo il grado di insufflazione dinamica e la dispnea, aumenta la resistenza ad un esercizio a carico costante di elevata intensità (*endurance*).

### Gas arteriosi

Modificazioni dei valori dei gas arteriosi ( $PaO_2$  e  $PaCO_2$ ) indotte dall'esercizio sono osservabili nei pazienti con MIP a causa della ridotta capacità di diffusione a livello della membrana alveolo-capillare; una riduzione della  $PaO_2$  sotto sforzo è documentabile nella maggior parte dei casi anche per carichi di lavoro modesti. Nelle stesse condizioni si osserva spesso nei pazienti BPCO anche un lieve aumento della  $PaCO_2$ . Nelle MVP, le alterazioni emogasanalitiche sono spesso marcate. Una notevole riduzione della  $PaO_2$  sotto sforzo deve far sospettare la presenza di uno shunt destro-sinistro.

### Adattamento cardiocircolatorio

Una ridotta capacità di adattamento cardiovascolare si osserva caratteristicamente nella MVP, come testimoniato dai ridotti valori di  $V'O_2$  e del rapporto  $V'O_2/FC$  ("polso d'ossigeno") al picco dello sforzo. Nei pazienti con malattie respiratorie croniche ed in particolare in quelli con MVP, la gittata cardiaca, quando misurata, risulta adeguata al carico di lavoro sostenuto, nonostante l'aumento delle resistenze nel piccolo circolo. Ciò avviene, però, a scapito di un pre-

coce ed esagerato innalzamento della frequenza cardiaca. Pertanto, la pendenza del rapporto  $FC/V'O_2$  è in genere aumentata nei pazienti con malattie respiratorie croniche, a testimonianza di una ridotta gittata sistolica.

## Indicazioni al test da sforzo cardiopolmonare

Le principali indicazioni al TCP sono riassunte in modo schematico nella Tabella 1. L'esecuzione del test è subordinata all'espletamento di alcune indagini preliminari: anamnesi clinica accurata (generale e cardio-respiratoria), esame fisico generale, esame radiografico del torace, ECG, test di funzionalità respiratoria inclusa (spirometria, emogasanalisi e  $DL_{CO}$ ).

### Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Spesso nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) esiste una discordanza tra i dati funzionali a riposo ed il grado di limitazione all'esercizio, come dimostrato dalla scarsa correlazione tra  $FEV_1$  e  $V'O_2$  di picco. Anche la comparsa e la gravità dell'ipossiemia da sforzo in questi pazienti non è prevedibile con i test funzionali effettuati a riposo e deve essere pertanto documentata con il TCP anche ai fini di una corretta prescrizione di ossigenoterapia.

**Tabella 1.** Indicazioni al TCP nelle malattie polmonari

---

Valutazione della tolleranza allo sforzo ed eventuali fattori limitanti
Identificazione del grado di intolleranza allo sforzo, e discriminazione tra le possibili cause limitanti (ventilatoria, circolatoria, metabolica)
Differenziazione tra causa cardiaca o polmonare della dispnea
Studio della dispnea di origine sconosciuta, quando i test funzionali a riposo non forniscono risultati conclusivi
Valutazione della tolleranza all'esercizio nelle malattie polmonari croniche
Malattia interstiziale del polmone (MIP)
Ipossiemia durante esercizio
COPD
Ipossiemia durante esercizio
Malattia cardiaca occulta
Insufflazione dinamica durante esercizio
Malattia vascolare polmonare (MVP; ipertensione polmonare idiopatica e post-tromboembolica)
Richiesta ventilatoria durante esercizio ( $V'_E/V'CO_2$ )
Fibrosi cistica
Valutazione pre-operatoria.
Chirurgia addominale, toracica, riduzione di volume polmonare (LVRS)
Diagnosi di broncospasmo indotto da esercizio (EIB)
Riabilitazione: valutazione e prescrizione dell'esercizio
Valutazione disabilità e invalidità
Valutazione pre e post trapianto polmonare e cuore-polmone

---

## Malattia interstiziale polmonare

Nella malattia interstiziale polmonare (MIP) il TCP è indicato per la diagnosi precoce e per la quantificazione del danno funzionale, e per la valutazione dell'efficacia del trattamento terapeutico. Il TCP può evidenziare caratteristiche desaturazioni ossiemoglobiniche ed un incremento della risposta ventilatoria all'esercizio con bassi volumi correnti ed alte frequenze respiratorie. Alcuni studi suggeriscono che nella MIP il TCP ha anche un valore prognostico.

## Fibrosi cistica

Nei pazienti con fibrosi cistica (FC), il  $V'O_2$  *peak* misurato al TCP correla con altri indici di gravità della malattia e rappresenta pertanto un importante indice prognostico. I profili funzionali di adattamento allo sforzo sono molto simili a quelli della BPCO sia nei giovani pazienti sia in quelli che raggiungono l'età adulta.

## Malattia vascolare polmonare

In condizioni cliniche quali l'ipertensione polmonare idiomatica o secondaria a patologie respiratorie, il TCP è utile nel valutare il ruolo della componente circolatoria nella limitazione allo sforzo, ma anche l'efficacia della terapia con vasodilatatori del circolo polmonare (es. prostaciclina o bosentan).

## Valutazione preoperatoria

Il TCP può essere utilizzato per la valutazione del rischio pre-operatorio specifico per la funzione respiratoria, in previsione di interventi toracici o relativi ad altri distretti prossimi al diaframma. Nella valutazione di pazienti ad alto rischio di complicanze postoperatorie e di mortalità da sottoporre ad intervento chirurgico per neoplasia polmonare, i valori spirometrici, i reperti scintigrafici e l'efficienza degli scambi gassosi ( $DL_{CO}$ ) da soli non si sono dimostrati in grado di predire la mortalità e la morbilità post-operatoria. Lo studio della funzione cardiopolmonare durante esercizio può fornire informazioni di supporto alle indagini sopraindicate nell'ambito dello screening preoperatorio. Un  $V'O_2$  di picco  $>$  di 20 ml/kg/min ( $\alpha >$  75% del predetto) viene considerato il limite di sicurezza per una pneumonectomia. Valori di  $V'O_2$  di picco compresi tra 10 e 20 ml/kg/min individuano una "zona grigia" nella quale risulta più incerta la predizione delle complicanze.

## Programmi di riabilitazione

Esistono numerose evidenze scientifiche circa i risultati positivi dell'allenamento allo sforzo in pazienti con BPCO, anche in quelli più gravi, sia in termini di incremento della tolleranza all'esercizio sia in termini di riduzione della dispnea e del-

la richiesta ventilatoria in corso di esercizio. Il TCP rappresenta una importante indagine preliminare a qualunque programma di allenamento allo sforzo necessaria e stabilire i carichi di lavoro da utilizzare nel programma e per valutare gli effetti fisiologici dell'allenamento.

I programmi di allenamento allo sforzo attualmente impiegati in riabilitazione sono finalizzati al miglioramento della capacità aerobica muscolare, con riduzione della formazione di acido lattico e di  $\text{CO}_2$  e conseguente riduzione della richiesta ventilatoria durante esercizio. Un altro parametro importante ai fini della valutazione del risultato della riabilitazione, è l'indice di dispnea, il cui miglioramento può dipendere sia da una riduzione delle richieste ventilatorie sia da un effetto di desensibilizzazione.

### **Trapianto polmonare e cardiopolmonare, riduzione di volume dell'enfisema**

Nei pazienti candidati a trapianto il TCP è utile: 1) nella valutazione del grado di compromissione funzionale preoperatorio; 2) nella valutazione della progressione della malattia; 3) nel timing dell'intervento chirurgico; 4) come guida ai programmi di riabilitazione pre- e postoperatoria. Al momento non esiste una adeguata standardizzazione delle applicazioni sopra indicate per il trapianto polmonare, a differenza di quello cardiaco per il quale è dimostrata una stretta correlazione tra  $\dot{V}\text{O}_2$  peak e sopravvivenza. Una ulteriore indicazione al TCP riguarda i pazienti candidati alla riduzione volumetrica dell'enfisema (*lung volume reduction surgery*, LVRS) nei quali la quantificazione della tolleranza allo sforzo è necessaria per porre l'indicazione all'intervento e per valutarne i risultati. Vi è ancora discussione sui criteri di selezione dei pazienti per la LVRS e sull'opzione trapianto polmonare o LVRS.

Al presente i due criteri maggiormente accettati per l'indicazione al trapianto, nei pazienti con malattia cronica polmonare allo stadio finale, sono l'età minore di 60 anni e la presenza di un enfisema polmonare "omogeneo". La valutazione durante esercizio dei pazienti da sottoporre a LVRS o trapianto polmonare si avvale principalmente del test del cammino di 6 minuti (6' WT): questo risulta infatti di facile esecuzione e realizzabile anche in pazienti, come questi, estremamente compromessi. Il test consente di avere informazioni attendibili e discretamente riproducibili (distanza percorsa, monitoraggio durante il test di saturazione arteriosa ( $\text{SatO}_2$ ) e FC. Uno studio recente ha evidenziato un significato predittivo negativo relativamente al successo della LVRS nei pazienti che percorrevano una distanza minore di 200 metri durante 6' WT.

### **Approfondimento 1. Protocolli di esercizio**

Come raccomandato dall'*European Respiratory Society* (ERS), dall'*American Thoracic Society* (ATS) e dall'*American College of Chest Physicians* (ACCP), vengono utilizzati per scopi clinici due tipi di protocolli: il primo è il test massimale

di tipo incrementale, vale a dire con carichi di lavoro progressivamente crescenti, indicato per la valutazione della massima tolleranza allo sforzo e delle eventuali cause “centrali” limitanti (es. cardiopatie, malattie polmonari); il secondo è il test a carico di lavoro costante che permette di mettere in risalto il contributo di eventuali limitazioni “periferiche” alla ridotta capacità all’esercizio (es. miopatie, malattie vascolari periferiche).

### **Preparazione del paziente e modalità di esecuzione del TCP**

Prima del TCP, debbono essere raccolti i dati del paziente relativi all’anamnesi, all’esame obiettivo, ai test di funzionalità respiratoria e cardiovascolare ottenuti a riposo, nonché il suo consenso informato all’esecuzione del test.

Prima del test il paziente deve assumere tutti i medicinali previsti dalla sua terapia, inclusi i broncodilatatori per via inalatoria. Nelle 2 ore che precedono il test, non si deve mangiare, fumare e bere caffè; il paziente deve presentarsi all’esame indossando una tuta da ginnastica. Al suo arrivo in laboratorio devono essere misurati il peso, l’altezza, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. Nei pazienti polmonari più gravi, per verificare la condizione di stabilità clinica, dovrebbero essere eseguite una nuova misurazione del FEV<sub>1</sub> e dei gas arteriosi. Prima dell’inizio del test, il paziente deve essere istruito sulle modalità dell’esercizio e sulle possibili complicanze. Nel caso venga utilizzato il cicloergometro, il paziente dovrà mantenere una frequenza di pedalata di 50-60 rivoluzioni al minuto. Qualora l’esercizio venga eseguito su treadmill sarà necessaria una breve sessione di prova, durante la quale il paziente prende confidenza con lo strumento.

Vengono quindi applicati gli elettrodi per la monitorizzazione della FC e dell’ECG (12 canali); la pressione arteriosa viene misurata ad ogni nuovo carico di lavoro. Immediatamente prima dell’inizio del test il paziente viene istruito a segnalare (“pollice verso”) qualsiasi fastidio o dolore a carico del torace e/o delle gambe indicando inoltre la sede di detta sintomatologia (cuore, torace, gambe). Infine viene posizionata la maschera (o il bocaglio) per la misurazione della ventilazione e dei gas espirati. Alla fine di ogni carico di lavoro e prima di applicare il carico successivo, bisogna chiedere al paziente la eventuale comparsa di disturbi o di dolori a carico del torace e/o della gambe.

Durante la fase di recupero, è consigliabile, per favorire una più veloce rimozione del lattato prodotto con lo sforzo, far continuare a pedalare il paziente in assenza di carico per almeno 2 minuti. Alla fine del test, dopo la rimozione della maschera, viene chiesto al paziente di quantizzare l’intensità della dispnea e/o della fatica muscolare provata al culmine dello sforzo utilizzando una scala visuale come la scala di Borg. Se da una analisi preliminare dei dati dovesse risultare evidente la precoce interruzione del test per scarso impegno del paziente, il TCP potrà essere ripetuto a distanza di un’ora. Esercizi al cicloergometro ed al treadmill sono i più usati, in quanto capaci di indurre un notevole stress ventilatorio e cardiovascolare. Tuttavia, il cicloergometro è riconosciuto

come l'ergometro di scelta per il TCP poiché consente di quantificare con accuratezza il carico di lavoro esterno utilizzato. Ciò diventa cruciale per il calcolo dell'efficienza del lavoro effettuato o per la misurazione del costo in ossigeno del lavoro ( $\Delta V'O_2/\Delta Watt$ ).

### **Test del cammino e *shuttle test***

Il grado di tolleranza all'esercizio può essere valutato anche utilizzando il *walking test* in cui il soggetto è incoraggiato a coprire la maggiore distanza possibile in un periodo prefissato, in genere di 6 minuti (6' WT). La distanza in metri percorsa viene usata come indice del grado di capacità all'esercizio. I risultati di questi test sono, tuttavia, largamente dipendenti dalla motivazione del paziente e la loro riproducibilità è modesta. Inoltre la distanza spesso mal si correla con gli indici di funzionalità respiratoria e con quelli ottenibili con il TCP.

Per tale motivo sono stati ideati test del cammino con maggiore ripetibilità e riproducibilità; tra questi il più conosciuto è lo *shuttle test*, un test del cammino di tipo massimale incrementale che è stato impiegato per la valutazione di pazienti con malattie respiratorie e cardiovascolari. Questo test si differenzia dal 6' WT principalmente per il fatto che la cadenza del passo è guidata. Il paziente cammina lungo un percorso, delimitato da due coni, della lunghezza di 10 metri e la velocità alla quale il paziente cammina è controllata con l'ausilio di un segnale acustico registrato. La velocità viene aumentata ogni minuto con piccoli incrementi (0,1-0,2 m/sec). Le informazioni ottenibili con lo *shuttle test* sembrano essere migliori rispetto ad altri test, specie se si ha la possibilità di ottenere misurazioni della ventilazione e dello scambio dei gas polmonari.

## **Approfondimento 2. Principi di interpretazione**

Secondo le linee guida dell'*European Respiratory Society* (ERS) dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dall'*American College of Chest Physicians* (ACCP), l'interpretazione di un test massimale incrementale, attualmente indicato quale test di riferimento per scopi clinici, presenta due momenti fondamentali.

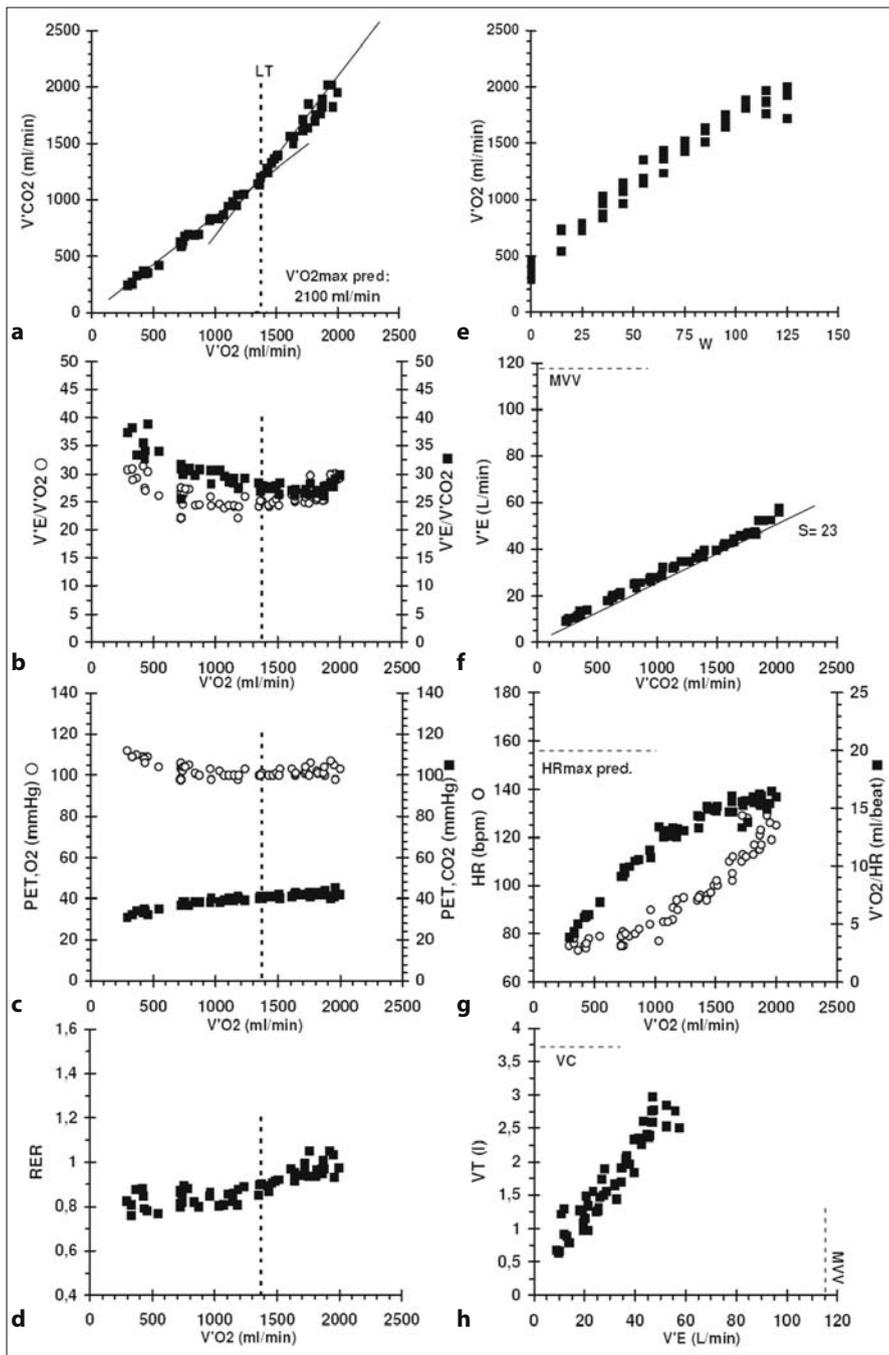
Il primo è costituito dal confronto dei dati ottenuti al picco dell'esercizio ed al momento del raggiungimento della soglia di accumulo dei lattati (LT) con i valori di riferimento; va tuttavia segnalato che sono relativamente scarsi i valori di normalità riportati in letteratura.

- Nella maggior parte dei pazienti con malattie respiratorie, al culmine dello sforzo, si osserva una riduzione del valore di picco di consumo di ossigeno ( $V'O_2$  *peak*) rispetto ai valori teorici. Nei pazienti con malattia vascolare polmonare (MVP) tale riduzione può risultare assai marcata nonostante la normalità del test di funzionalità respiratoria a riposo (se si eccettuano l'alclosi respiratoria spesso presente all'emogasanalisi e la riduzione della  $DL_{CO}$ ).

- La comparsa precoce dell'LT ( $< 40\% V'O_2$  max predetto) durante lo sforzo può essere osservata nei pazienti con malattie respiratorie, sia per il decondizionamento muscolare ma anche per un cattivo stato di nutrizione. Nella MVP più grave è il grado di ipertensione polmonare, più precoce è la comparsa dell'LT.
- Al culmine dello sforzo la riserva respiratoria il più delle volte risulta ridotta ( $< 10\text{-}20\%$ ) sia nei pazienti con BPCO che nei pazienti con MIP. Al culmine di uno sforzo massimale la frequenza respiratorie (FR) è particolarmente elevata nei soggetti con MIP (può superare i 50 atti minuto).
- La frequenza cardiaca massimale è ridotta nella BPCO e soprattutto nella MIP; nella MIP la pendenza del rapporto  $FC/V'O_2$  è ridotta rispetto ai soggetti normali. Nei pazienti con MVP, invece, la pendenza del rapporto  $FC/V'O_2$  risulta esageratamente alta, a testimonianza della ridotta gittata sistolica, e il polso di ossigeno tende a raggiungere un plateau precocemente.
- Nei pazienti con malattie respiratorie croniche, durante l'esercizio, è possibile osservare caratteristiche alterazioni dello scambio dei gas polmonari; in questi pazienti è assai utile associare la misurazione della  $PaO_2$  e della  $PaCO_2$  a riposo e al picco dell'esercizio. Tali alterazioni possono essere sospettate utilizzando indici non invasivi come gli equivalenti ventilatori ( $V'_E/V'CO_2$  e  $V'_E/V'O_2$ ). Tuttavia la misurazione dei gas arteriosi al culmine dell'esercizio, e non nella fase di recupero, è indispensabile per documentare cadute della  $PaO_2$  (non rilevabili con la pulsossimetria) ed aumenti della  $PaCO_2$ . Nei pazienti con BPCO in fase avanzata si osserva frequentemente un aumento della  $PaCO_2$ . Nei pazienti con MIP si osserva in genere una riduzione della  $PaO_2$  all'acme dello sforzo.
- I pazienti con MVP mostrano caratteristicamente valori assai elevati di rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente ( $V_D/V_T$ ) che possono accompagnarsi a riduzioni, a volte anche marcate, della  $PaO_2$ . A tale riguardo va ricordato che, per una corretta stima del  $V_D/V_T$ , è indispensabile misurare direttamente la  $PaCO_2$ .

Il secondo momento fondamentale nell'interpretazione del TCP è l'analisi grafica dell'andamento delle principali variabili cardiopolmonari al fine di identificare alcuni pattern di risposta caratteristici di alcune patologie cardiache e polmonari. L'*European Respiratory Society* consiglia, per la corretta interpretazione della risposta funzionale in corso di TCP, un'analisi basata su 8 grafici principali (Fig. 2).

- $V'CO_2$  (ordinata) vs.  $V'O_2$  (ascissa)
- $V'_E/V'O_2$  (ordinata) e  $V'_E/V'CO_2$  (ordinata) vs.  $V'O_2$  (ascissa)
- $P_{ET}O_2$  (ordinata) e  $P_{ET}CO_2$  (ordinata) vs.  $V'O_2$  (ascissa)
- RER (ordinata) vs.  $V'O_2$  (ascissa)
- $V'O_2$  (ordinata) vs. Watt (ascissa)
- $V'_E$  (ordinata) vs.  $V'CO_2$  (ascissa)
- FC (ordinata) e polso di  $O_2$  (ordinata) vs.  $V'O_2$  (ascissa)
- $V_T$  (ordinata) vs.  $V'_E$  (ascissa)



**Fig. 2.** Grafici consigliati dall'*European Respiratory Society* (ERS) per l'interpretazione del TCP. Esempio di un soggetto normale

I primi quattro grafici (a-d) sono particolarmente utili per:

- valutare la massima capacità aerobica all'esercizio ( $V'O_2$  peak);
- identificare la soglia di accumulo dei lattati (LT);
- valutare l'efficienza degli scambi gassosi polmonari;
- valutare il contributo del metabolismo anaerobico.

### Identificazione dell'LT

I grafici a e b sono particolarmente utili per l'identificazione dell'LT. Sia il cambio di pendenza del rapporto  $V'CO_2/V'O_2$  ("metodo del *V-slope*", grafico a e Figura 2) sia la crescita del  $V'_E/V'O_2$  mentre il  $V'_E/V'CO_2$  è ancora stabile ("metodo degli equivalenti ventilatori", grafico b) riflettono l'aumento della ventilazione e della  $V'CO_2$  secondari all'aumento dei lattati plasmatici e sono i metodi non invasivi più utili per l'identificazione dell'LT.

### Risposta ventilatoria in corso di esercizio

I grafici f, b e h sono particolarmente utili per valutare la risposta ventilatoria in corso di esercizio: il grafico b fornisce inoltre informazioni sull'efficienza degli scambi gassosi. Nel grafico f è rappresentata la pendenza del rapporto  $V'_E$  vs.  $V'CO_2$  osservata nei soggetti normali; il valore di  $V'_E/V'CO_2$  all'LT (grafico b) nei sani è di circa 23-25. Nei pazienti con malattie respiratorie croniche, specie nei pazienti con MVP, si possono osservare valori particolarmente elevati. Il grafico h illustra la risposta ventilatoria in termini di volume e di frequenza; i pazienti con MIP incrementano la  $V'_E$  affidandosi principalmente all'aumento della FR. Nel soggetto normale il polmone diventa più efficiente in termini di scambi gassosi durante l'esercizio. Ciò avviene principalmente a causa dell'aumento del volume corrente rispetto allo spazio morto fisiologico ( $V_D$ ) che rimane invariato. Ciò determina una riduzione (fino all'LT) degli equivalenti ventilatori.

Nei soggetti con patologia respiratoria cronica, specie nella BPCO, a causa delle alterazioni del rapporto  $V'_A/Q$  e per l'aumento del grado di ventilazione inefficace gli equivalenti ventilatori, alti a riposo, si modificano poco con l'esercizio. Come accennato in precedenza l'analisi della risposta ventilatoria dovrebbe essere sempre integrata con le misurazioni dei gas arteriosi, per verificare se l'eventuale aumento della ventilazione sia in grado o meno di mantenere una loro corretta omeostasi.

### Risposta cardiovascolare durante l'esercizio

La risposta cardiocircolatoria all'esercizio viene valutata attraverso l'analisi dei grafici e, g. I pazienti con malattie cardiovascolari croniche mostrano tipicamente durante lo sforzo una difficoltà di adattamento della gittata cardiaca e del trasporto convettivo di ossigeno testimoniati da:

- basso  $V'O_2$  peak;
- precoce LT;
- valori ridotti di  $\Delta V'O_2/\Delta Watt$  ( $< 8$  ml/Kg/min; valori normali 9-11);
- valori elevati della pendenza del rapporto  $FC/V'O_2$  ed una ridotta crescita del polso d'ossigeno;

Nei pazienti con MVP è caratteristico osservare un quadro di risposta funzionale al TCP di tipo "misto" caratterizzato da:

- richiesta ventilatoria sproporzionatamente elevata rispetto alle richieste metaboliche;
- alterata risposta cardiovascolare con precoce LT e mancata crescita del polso d'ossigeno.

### Approfondimento 3. Misurazione dello scambio dei gas polmonari ( $O_2$ e $CO_2$ )

Le metodiche impiegate per la misura del costo energetico del lavoro sono essenzialmente due: la calorimetria diretta e calorimetria indiretta. La prima si basa sulla misurazione diretta del calore prodotto dai processi metabolici dell'organismo, mentre la seconda sull'analisi del consumo di ossigeno ( $V'O_2$ ) e della produzione di anidride carbonica ( $V'CO_2$ ) che rappresentano gli equivalenti calorici dei suddetti processi metabolici. Di seguito verranno trattati i principali aspetti inerenti la calorimetria indiretta e presentate le principali apparecchiature di misurazione dello scambio dei gas ( $V'O_2$  e  $V'CO_2$ ), utilizzabili sia in laboratorio che "sul campo".

- Le apparecchiature a circuito chiuso misurano la quantità di ossigeno che viene sottratta da un volume noto di aria inspirato dal soggetto in esame. Il soggetto inspira l'aria presente in un sistema chiuso mantenuto a temperatura ed a pressione costanti ed espira l'aria nello stesso sistema. Durante la misura, l'ossigeno viene consumato dal soggetto, mentre la  $CO_2$  espirata viene assorbita da un filtro contenente calce sodata. Ciò determina una diminuzione del volume dell'aria contenuta nell'apparato, che viene registrata su un plotter grafico. La misura del dislivello del tracciato in una data frazione di tempo è uguale alla quantità di  $O_2$  consumato nello stesso periodo, mentre l'ampiezza delle oscillazioni rappresenta il volume corrente ( $V_T$ ) dal quale si ha ventilazione minuto ( $V'_E$ ), dove  $V'_E = V_T \times FR$ .
- Nelle apparecchiature a circuito aperto la ventilazione e la concentrazione dei gas espirati sono misurati separatamente; l'integrazione dei due dati consente poi di calcolare la quantità del gas presente nel volume d'aria considerato. I principali sistemi a circuito aperto sono: a) sacco di Douglas; b) con camera di miscelazione (*mixing chamber*) o respiro per respiro (*breath-by-breath*) e c) portatili.
  - a) *Sacco di Douglas*. La totalità dell'aria espirata viene raccolta in un speciale sacco in PVC (polivinilcloruro) di capacità non inferiore a 50 litri (usualmente 100-300 litri); il volume totale e le concentrazioni dell' $O_2$  e della  $CO_2$

vengono successivamente misurati. Nonostante l'elevata precisione di misurazione, questa metodica presenta alcuni svantaggi: la durata del periodo di misura è limitato dal volume del sacco stesso; la misura rappresenta un valore medio di tutto il periodo analizzato ed è pertanto utile per misurazioni solo allo *steady-state* (stato stazionario); e infine, il rischio elevato che l'aria contenuta nel sacco stesso venga inquinata dall'aria ambiente.

- b) *Apparecchiature con camera di miscelazione (mixing chamber) e respiro per respiro (breath-by-breath)*. Come per il sacco di Douglas, si basano sulla misurazione della  $V'_E$ , della frazione espiratoria di ossigeno ( $F_{E}O_2$ ) e di anidride carbonica ( $F_{E}CO_2$ ); al contrario, però, non richiedono la raccolta di tutta l'aria espirata. La misurazione della  $V'_E$  ( $V_T \times FR$ ) viene effettuata per mezzo di speciali flussometri posti alla bocca, che rilevano il volume espirato ( $V'_E$ ) o inspirato ( $V'_I$ ) di aria. La misurazione dei gas avviene su un campione dell'aria espirata grazie all'uso di analizzatori rapidi che misurano in continuo la concentrazione dei gas. I segnali inviati dal flussometro e dagli analizzatori vengono elaborati ed integrati da un sistema computerizzato. Nel sistema a camera di miscelazione (*mixing chamber*) il soggetto, collegato al circuito di misura tramite maschera o boccaglio ed una valvola a due vie, inspira aria dall'ambiente ed il volume espirato è convogliato in una camera di mescolamento che consente la misurazione della concentrazione media dei gas espirati. Un tubo di campionamento, collegato agli analizzatori di gas, preleva in modo continuo una frazione del volume di aria presente nella camera per l'analisi delle concentrazioni di  $O_2$  e  $CO_2$ . Per un esatto accoppiamento tra le misure della ventilazione e delle concentrazioni di  $O_2$  e  $CO_2$  è necessario conoscere la cinetica di lavaggio della camera che varia in funzione delle dimensioni della stessa e della ventilazione minuto. Nei sistemi a camera di miscelazione è sufficiente utilizzare analizzatori di tipo lento (tempo di risposta maggiore di 200 msec). Questi sistemi sono molto accurati per la misura del  $V'O_2$  e del  $V'CO_2$  in condizioni di stabilità (*steady-state*), mentre sono meno adatti alle misurazioni durante le fasi di transizione tra due differenti livelli metabolici. La caratteristica principale dei sistemi respiro per respiro (*breath-by-breath*) è rappresentata dal fatto che utilizzano analizzatori dei gas estremamente rapidi (tempo di risposta minore di 120 msec) e permettono di misurare la concentrazione di gas alla bocca in modo continuo. Ciò consente il calcolo del  $V'O_2$  e del  $V'CO_2$  per integrazione dei segnali di volume e concentrazione del singolo respiro. La corretta misurazione del ritardo (*delay*) tra la misura della ventilazione e delle concentrazioni di  $O_2$  e  $CO_2$  risulta cruciale in questi sistemi in quanto anche piccoli errori nell'allineamento dei segnali comportano errori significativi nel calcolo del  $V'O_2$  e della  $V'CO_2$ , in particolare ad elevate frequenze respiratorie. Il ritardo tra la misura della ventilazione e della concentrazione dei gas è dovuto al tempo necessario al gas, campionato in prossimità della bocca del soggetto in esame, per raggiungere l'analizzatore attraverso il capillare di campionamento ed al tempo di risposta dell'analiz-

zatore stesso. Uno dei principali vantaggi di questi sistemi è rappresentato dalla possibilità di misurare la cinetica dello scambio dei gas polmonari nelle fasi di transizione tra diversi livelli metabolici, che riflettono da vicino gli eventi metabolici che avvengono nei muscoli sottoposti ad esercizio. Al fine di ridurre la normale variabilità presente tra respiri successivi, i parametri misurati, anche se ottenuti ad ogni respiro, vengono in genere presentati come medie temporali (intervalli di 15-30 sec), medie aritmetiche (numero di respiri) o medie mobili (ogni valore è rappresentato dalla media dei precedenti 5-8 respiri).

- c) *Sistemi portatili a circuito aperto*. Esistono inoltre sistemi portatili a circuito aperto per la misurazione dei gas espirati che consentono una misurazione del tipo respiro per respiro. Questi sistemi sono particolarmente utili per la valutazione dell'atleta "sul campo" e sono stati recentemente impiegati per la valutazione della capacità all'esercizio nel corso di attività fisiche quotidiane nei pazienti con malattie cardio-respiratorie ed in riabilitazione. Il soggetto in esame indossa, usualmente, un piccolo giubbotto cui si assicura l'unità portatile comprendente il sistema di misura ed il trasmettitore. I dati vengono quindi inviati ad una unità ricevente e/o memorizzati direttamente nell'unità trasmittente per essere poi riversati su personal computer. I nuovi sistemi differiscono tra loro per forma, dimensione e peso.

## Lettere consigliate

- American Thoracic Society, American College of Chest Physicians (2003) ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 167:211-277
- ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise. European Respiratory Society (1997) Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 10:2662-2689
- Folgering H, Palange P, Anderson S (1997) Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications and protocols. In: Roca J, Whipp BJ (eds) *Clinical exercise testing*. ERS Monograph n 6, pp 51-71
- Gallagher CG (1994) Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 15:305-326
- Jones NL (1988) *Clinical exercise testing*. WB Saunders Co, Philadelphia
- Maltais F, Simard A, Simard C et al (1996) Oxidative capacity of skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:288-293
- O'Donnell DE (1994) Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Chest* 106:904-912
- Palange P, Crimi E, Pellegrino R, Brusasco V (2005) Supplemental oxygen and heliox: "new" tools for exercise training in COPD. *Curr Opin in Pulm Med* 11:145-148
- Palange P, Forte S, Felli A et al (1995) Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 107:1206-1212
- Palange P, Forte S, Onorati P et al (2000) Ventilatory and metabolic adaptation to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol* 88:1715-1720
- Palange P, Galassetti P, Mannix ET et al (1995) Oxygen effect on O<sub>2</sub> deficit and VO<sub>2</sub> kinetics during exercise in obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 78:2228-2234

- Palange P, Valli G, Onorati P et al (2004) Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 97:1637-1642
- Palange P, Wagner PD (2000) The skeletal muscle in chronic respiratory diseases, summary of the ERS Research Seminar in Rome, Italy, February 11-12-1999. *Eur Respir J* 15:807-815
- Roca J, Weisman I, Palange P, Whipp BJ (1997) Guidelines for interpretation. In: Roca J, Whipp BJ (eds) *Clinical exercise testing*. ERS Monograph n 6, pp 88-114
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al (2005) *Principles of exercise testing and interpretation*. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia
- Whipp BJ (1987) Dynamics of pulmonary gas exchange. *Circulation* 76[Suppl 6]:18-28
- Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N et al (1982) Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol* 52:1506-1513

## Broncoscopia

S. MARIOTTA, P. BRUNO, A. RICCI

La broncoscopia è una procedura diagnostico-terapeutica orientata allo studio dell'apparato respiratorio attraverso l'uso del broncoscopio rigido e/o di quello a fibre ottiche. Lo scopo dell'indagine è l'esplorazione delle vie aeree il cui diametro interno è compatibile con il calibro esterno dello strumento utilizzato (fibro-broncoscopio  $\leq 6$  mm). La procedura può essere completata ove necessario dal prelievo di materiale biologico necessario per esami cito-istologici (ad es. nelle neoplasie e nei processi infiammatori in genere) o per esami batteriologici (germi comuni, miceti, bacillo di Koch, ad es. nei processi infiammatori).

### Cenni storici sulla broncoscopia

I primi tentativi di esplorazione dell'albero bronchiale risalgono alla seconda metà dell'800. L'indagine veniva allora concepita come procedura d'urgenza per l'estrazione di corpi estranei penetrati accidentalmente nelle vie aeree. Mancava però idonea strumentazione supportata da adeguata fonte luminosa ed anestetici efficaci e sicuri. Così inizialmente per la visione del laringe e della trachea venivano utilizzati lo specchietto da otiatra e la luce naturale. È soltanto nel 1897 che Gustav Killian, considerato il padre della broncoscopia, per la prima volta riusciva ad estrarre un corpo estraneo dalle vie aeree utilizzando un laringoscopio.

Agli inizi del '900, la scuola francese, con Chevalier-Jackson prima e i suoi allievi dopo, imprimeva una decisa accelerazione al perfezionamento della strumentazione (broncoscopio, fonte di luce, pinze ecc.) e della tecnica necessari per l'esplorazione e il prelievo di materiale biologico direttamente dalle vie aeree. Così alla fine degli anni '30, la broncoscopia seguiva procedure ben definite avvalendosi di strumenti adeguati e che tali rimarranno fino al 1964 quando Ikeda disegnava il moderno broncoscopio a fibre ottiche realizzato l'anno successivo da due ditte giapponesi.

Il campo di azione di questo strumento diventava notevolmente più ampio rispetto al broncoscopio rigido grazie alle sue ridotte dimensioni, alla sua flessibilità e alla possibilità di poter eseguire la procedura in anestesia locale ed ambulatoriamente. Cominciava una rivoluzione che perdura tuttora con l'ulteriore miglioramento della strumentazione (videobroncoscopio), la integrazione con altre tecniche (autofluorescenza, ultrasuoni, laser, ecc.) e l'introduzione di nuove procedure (biopsia transbronchiale, lavaggio broncoalveolare). La pneumologia, grazie a questo suo specifico settore, ha compiuto negli ultimi 30 anni un significativo balzo in avanti sia nella diagnostica che nella comprensione di un gran numero di affezioni

respiratorie, in particolare di quelle interstiziali. Di seguito verranno esposte mezzi e procedure attuali utilizzate nella esplorazione dell'albero tracheo-bronchiale.

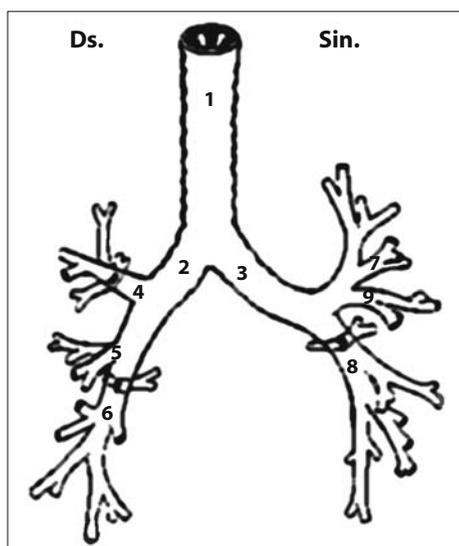
## Cenni sull'anatomia delle vie aeree inferiori

Le vie aeree esplicano, nei riguardi della respirazione, la funzione di conduzione dell'aria da e per gli alveoli. Esse vengono suddivise in vie aeree superiori (naso, faringe, laringe) e vie aeree inferiori (trachea, bronchi principali, bronchi lobari e segmentari), cui seguono le strutture ove avvengono gli scambi gassosi (bronchi respiratori, dotti, acini, alveoli) (Fig. 1).

### Trachea

La trachea è un tubo cilindrico, lievemente appiattito posteriormente, impari e mediano del diametro di circa 1,5-1,8 cm a seconda dell'altezza del soggetto. La lunghezza nel soggetto maschio adulto è di circa 12-15 cm mentre nella donna è leggermente inferiore (11-12 cm).

La sua estremità prossimale è sita nel collo all'altezza della 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> vertebra cervicale, a seconda dell'età, e distalmente nel torace all'altezza della 4<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> vertebra toracica. Il decorso va dall'alto verso il basso e dall'avanti all'indietro; in alto rappresenta la continuazione del laringe mentre in basso termina biforcandosi nei due bronchi principali separati da uno sperone mediano, la "carena". La distanza della carena dagli incisivi varia dai 23 ai 26 cm nei soggetti adulti mentre nei bambini si aggira intorno ai 18 cm. La struttura della trachea è rigida, basata sugli anelli cartilaginei a forma di ferro di cavallo e con le estremità posteriori riunite



**Fig 1.** Albero tracheo-bronchiale  
1, 2, 3: trachea, bronco principale destro e sinistro  
4, 5, 6: bronco lobare superiore, medio ed inferiore destro  
7, 8, 9: bronco lobare superiore ed inferiore sinistro, lingua

da una struttura fibrosa (*pars membranacea*). La trachea all'esterno è rivestita da una guaina fibrosa e all'interno da un epitelio cilindrico ciliato e pluristratificato che poggia sulla membrana basale.

Principali rapporti anatomici: nel collo la trachea contrae rapporti con la tiroide anteriormente e lateralmente, le vene tiroidee, il vago, l'esofago; a livello toracico contrae rapporto con l'arteria e la vena brachio-cefalica, la carotide, l'arco aortico e l'esofago.

## **Bronchi principali, lobari e segmentari**

I bronchi principali prendono origine dalla trachea e vengono distinti in bronco principale destro e sinistro. L'asse della trachea forma con quello del bronco principale destro un angolo aperto in basso di 25-30° mentre con quello del bronco principale sinistro l'angolo è di circa 40-50°. La struttura dei bronchi principali è molto simile a quella della trachea ossia una impalcatura fibro-cartilaginea non deformabile anteriormente e lateralmente rivestita all'interno da un epitelio cilindrico ciliato, pluristratificato che poggia sulla membrana basale mentre all'esterno essi sono rivestiti da una sottile guaina fibrosa.

Nell'emisistema destro, il bronco principale destro ha un diametro intorno a 1,2-1,5 cm e una lunghezza di 1,5-3 cm. Dalla sua parete laterale e a circa 1 cm dalla carena si diparte, ad angolo retto, il bronco lobare superiore mentre in basso il bronco principale si continua con il bronco intermedio.

Lo sperone tra bronco lobare superiore destro e bronco intermedio viene denominato sperone lobare superiore destro o RC1. Il bronco intermedio dopo un decorso di circa 1 cm, dà origine sulla sua parete anteriore e con un angolo di circa 25° aperto verso il basso ed in avanti, al bronco lobare medio mentre in basso si continua con il bronco lobare inferiore.

Lo sperone tra bronco lobare medio e bronco lobare inferiore viene denominato sperone del lobare medio o RC2. Il bronco lobare superiore, medio ed inferiore danno a loro volta origine ai bronchi segmentari di I ordine e questi ai rami subsegmentari fino alla 16<sup>a</sup>-17<sup>a</sup> generazione; seguono i bronchi respiratori, i dotti alveolari, gli acini e gli alveoli.

Nell'emisistema sinistro, il bronco principale sinistro ha un calibro leggermente inferiore rispetto a quello di destra (1-1,2 cm) e una lunghezza di 3-4,5 cm. L'asse del bronco principale di sinistra con quello della trachea forma un angolo, aperto in basso, di 40-45° e termina dividendosi in una diramazione superiore ed una inferiore.

Lo sperone tra queste diramazioni viene denominato LC2. La diramazione superiore ha un calibro di circa 1 cm e dà luogo dopo un decorso di 0,5 cm alla lingula con due rami segmentari (superiore ed inferiore) e al bronco lobare superiore propriamente detto con i suoi tre rami segmentari (anteriore, apicale e posteriore). Lo sperone viene denominato LC1. La diramazione inferiore del bronco principale sinistro costituisce il bronco lobare inferiore sinistro e dà luogo a 4 rami segmentari differenziandosi rispetto a quello di destro per la mancanza del ramo segmentario infracardiaco.

Complessivamente quindi il polmone destro dà luogo a 10 bronchi segmentari e quello sinistro a 9 rami. I rami segmentari si suddividono ulteriormente andando verso la periferia in 17-18 rami sub-segmentari; seguono i bronchi respiratori, i dotti, gli acini e gli alveoli.

I bronchi segmentari, allontanandosi dall'ilo, cambiano radicalmente struttura rispetto a quella descritta prima per la trachea e i bronchi principali e lobari. Essi perdono progressivamente il supporto cartilagineo e la parete assume una struttura prevalentemente muscolare rivestita all'esterno dalla solita guaina fibrosa e all'interno da un epitelio ciliato che da cilindrico pluristratificato si trasforma in cilindrico monostratificato e poi, proseguendo verso la estrema periferia, in piatto monostratificato.

## Gli strumenti

### Il broncoscopio rigido

Il broncoscopio rigido è stato ideato e realizzato agli inizi del '900 dalla scuola francese e conserva ancora buona parte delle caratteristiche dello strumento originario. È costituito da un tubo rigido, leggero e a parete sottile ma molto resistente, a superficie esterna molto liscia, di calibro interno vario (dai 3 ai 10 mm) da selezionare a seconda del diametro delle vie aeree da esplorare (Fig. 2).

Nel soggetto adulto viene di solito adoperato uno strumento di 7-10 mm di calibro e della lunghezza di circa 40 cm. Si ricorda che il diametro della trachea varia in rapporto all'altezza del soggetto. L'estremità distale dello strumento è modellata a becco di flauto per favorire il passaggio attraverso le corde vocali mentre l'estremità prossimale è munita di un piccolo manico che consente il collegamento alla fonte di luce esterna; invece, l'apparato di illuminazione endobronchiale corre lungo il canale interno del tubo stesso fino alla sua estremità distale.



**Fig. 2.** Broncoscopio rigido

Attraverso il canale del tubo vengono introdotti gli accessori (ottiche, sonde, pinze) necessari per l'esplorazione e il prelievo di materiale biologico o il trattamento topico di lesioni endoluminali (laserterapia, posizionamento di stent). Le ottiche sono dirette (a 0°) o laterali (a 25°, 45°, 90°); le prime vengono utilizzate per la visione dei bronchi lobari inferiori o medio, le seconde per i bronchi lobari superiori (visione indiretta).

Le pinze libere o montate su ottica, per controllare con accuratezza la sede del prelievo bioptico, consentono prelievi generosi. Attraverso lo stesso canale può essere introdotto il tubo di aspirazione o altri presidi utili al controllo di eventuale emorragia o al trattamento topico di lesioni endobronchiali (elettrocoagulatori, laser, stent). Purtroppo la rigidità ed il calibro dello strumento, rendono l'indagine difficoltosa e non gradita ai pazienti e pertanto è spesso necessaria l'anestesia generale. L'avvento del fibrobroncoscopio ha drasticamente limitato l'utilizzazione dello strumento rigido ad applicazioni particolari quali laserterapia, posizionamento di stent, estrazione di corpi estranei, esplorazione in bambini di età inferiore ai 12 anni.

### **Il fibrobroncoscopio**

È lo strumento disegnato da Ikeda nel 1964 e attualmente utilizzato ovunque per l'esplorazione dell'albero bronchiale; esso ha sostituito di fatto il broncoscopio rigido (Fig. 3).

La sua struttura è costituita da fasci di fibre ottiche ottenute da bacchette di vetro, riscaldate ad elevate temperature e stirate fino ad assumere la forma di un lungo filo di seta dello spessore di qualche micron. La fibra conserva la proprietà di riflettere l'immagine e condurre la luce (grazie al suo isolamento ottico), e nello stesso tempo acquisisce la proprietà di potersi flettere. Le fibre sono riunite e affastellate in fasci; più fasci di fibre assieme al canale di servizio e ai tiranti necessari per flettere la punta dello strumento costituiscono lo strumento.

Il potere di risoluzione di un fibrobroncoscopio dipende dalla densità, regola-



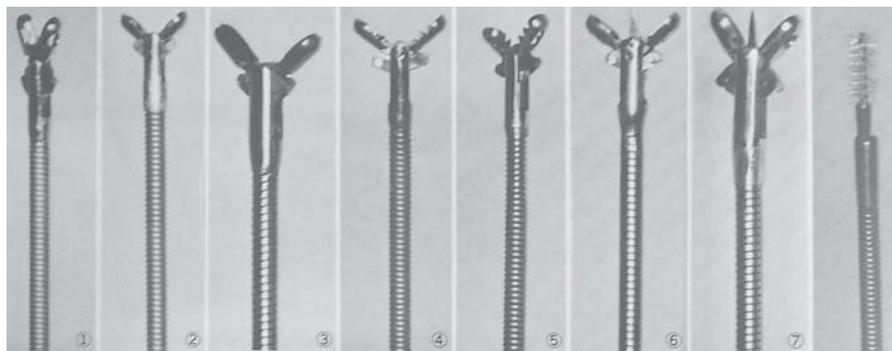
**Fig. 3.** Fibrobroncoscopio

rità e compattezza dei fasci di fibre ottiche. Il diametro delle fibre ottiche varia dai 10 ai 20 micron. Le fibre ottiche a diametro più piccolo vengono adoperate per la visione nella porzione flessibile del fibrobroncoscopio mentre quelle a diametro maggiore vengono utilizzate per la trasmissione della luce fredda dalla fonte luminosa al fibrobroncoscopio. Lo strumento propriamente detto è costituito da una parte flessibile distale della lunghezza di circa 600 mm e da una estremità prossimale rigida, a forma di cono tronco in cui è inserito il sistema ottico per la visione diretta, una leva per la regolazione della angolazione della estremità distale e l'apertura del canale di servizio attraverso cui aspirare le secrezioni o introdurre soluzioni medicamentose o pinze o spazzolini per il prelievo di materiale biologico o di altri strumenti (stent, fibre laser).

Il diametro esterno della punta dello strumento comunemente usato per il soggetto adulto è di circa 6 mm con un canale di servizio ottimale intorno ai 2,8 mm. Le caratteristiche degli strumenti variano in rapporto al tipo di applicazione e al diametro della trachea del soggetto da sottoporre all'esplorazione endoscopica. Negli ultimi anni la strumentazione è stata ulteriormente perfezionata grazie all'elettronica. Così accanto allo strumento su descritto sono oggi presenti videocamere in grado di riprendere l'immagine dall'oculare del fibroscopio. Nel videobroncoscopio invece la videocamera miniaturizzata è inserita sulla punta dello strumento e l'immagine digitale trasmessa direttamente allo schermo. La qualità dell'immagine endoscopica risulta notevolmente migliorata e l'esplorazione può essere condivisa con i presenti.

Grazie al ridotto calibro esterno del fibrobroncoscopio e alla sua flessibilità, il campo di esplorazione endobronchiale è aumentato arrivando fino ai bronchi segmentari di III- IV ordine e la visione è sempre diretta. Ma la riduzione del calibro esterno del fibrobroncoscopio comporta anche la riduzione del calibro del canale di servizio e quindi le dimensioni degli accessori e la consistenza dei campioni prelevati. Tale inconveniente viene compensato dalla possibilità di variare il campionamento biologico (secreto bronchiale, *brushing*, biopsie ripetute, BAL).

Accessori del fibrobroncoscopio sono: a) le pinze (Fig. 4), di dimensioni e forma variabili a secondo dell'obiettivo da raggiungere (pinze ellittiche, a valve,



**Fig. 4.** Pinze da biopsia e *brushing*

a mandibola di alligatore, a canestro, a dente di topo ecc.); b) *brushing* (spazzolino in grado di imbrigliare tra le setole cellule di rivestimento, batteri, materiale biologico in genere); c) cannule ed iniettori per immettere soluzione fisiologica o medicata; d) anse diatermiche.

### **Campo di azione del fibro/broncoscopio**

L'esplorazione con il broncoscopio rigido si ferma a livello dei bronchi lobari. I lobari superiori vengono visti indirettamente, per via riflessa, utilizzando ottiche a 45-90° mentre il lobare medio e gli inferiori vengono visionati direttamente con ottiche dirette 0°-25°. Le dimensioni dello strumento (intorno ad 1 cm) consentono l'introduzione di accessori (pinze, tubo di aspirazione, ottiche) di notevoli dimensioni, separatamente o contemporaneamente, che agevolano il campionamento biologico ed il trattamento di eventuali complicanze.

Con il fibrobroncoscopio (o broncoscopio a fibre ottiche) il campo di azione si estende fino ai bronchi segmentari di 3°-4° ordine, la visione è diretta ovunque, ma il canale operativo è di dimensioni inferiori ai 3 mm e di conseguenza le prese biottiche sono limitate. Tale divario rispetto allo strumento rigido può essere colmato attraverso la esecuzione di più biopsie e l'uso di altre procedure complementari quali il *brushing* (spazzolamento) e il lavaggio bronchiale o broncoalveolare. Quest'ultimo consente lo studio del polmone "profondo" che tanto impulso ha dato alla ricerca in campo pneumologico.

### **Indicazioni alla fibrobroncoscopia**

Le indicazioni all'indagine fibrobroncoscopica sono varie e sono aumentate nel tempo con l'introduzione di nuove procedure (Tabella 1).

**Tabella 1.** Indicazioni alla fibrobroncoscopia

#### Indicazioni diagnostiche

##### Radiologiche

atelettasie massive, lobari o segmentari, versamenti pleurici, opacità rotondegianti, slargamenti del mediastino, immagini iperchiarie, interstiziopatie polmonari (granulomatosi, fibrosi ecc.)

##### Cliniche

emofte, tosse stizzosa non responsiva alla terapia, stridori e sibili localizzati, paralisi corde vocali e diaframma, disfagia, algie del torace, adenopatie sopraclavari e ascellari, sindromi paraneoplastiche

##### Di laboratorio

cellule atipiche nell'espettorato, positività dell'espettorato per il bacillo di Koch, positività per markers neoplastici ecc.

#### Indicazioni terapeutiche

Broncoaspirazioni e broncoinstillazioni (ascesso, bronchiectasie, tubercolosi cavitaria cronica, fistole post-exeretiche, fistole bronco-pleuriche, ristagno di secrezioni post-intervento o in rianimazione ecc.), estrazioni di corpi estranei, lavaggio broncoalveolare (proteinosi alveolare), posizionamento di stent, laserterapia

## **Indicazioni radiologiche**

Le indicazioni radiologiche rappresentano le indicazioni più frequenti e sono rappresentate in genere da alterazioni che indirizzano verso il sospetto di neoplasia polmonare (addensamenti ilari o parailari, opacità periferiche, versamenti pleurici, atelettasie, slargamenti mediastinici), interstiziopatie polmonari (sarcoidosi, fibrosi polmonare), processi infettivi (tubercolosi, polmoniti, ascesso). L'accertamento endoscopico nel sospetto di neoplasia ha l'obiettivo di evidenziare e descrivere le alterazioni, prelevare il materiale necessario per la diagnosi, stabilirne i rapporti con le varie strutture e la eventuale operabilità; nel sospetto di interstiziopatia polmonare o processi infettivi, ai prelievi biotici della mucosa bronchiale o parenchimale (biopsia transbronchiale) viene associato il lavaggio broncoalveolare per studiare le componenti cellulari coinvolte. La recente introduzione dell'ecografia endoscopica ha reso più interessante l'accertamento, potendo gli ultrasuoni dare informazioni sulla struttura della parete bronchiale e sulla presenza di linfadenopatie circostanti da biopsizzare.

## **Indicazioni cliniche**

Sono meno frequente rispetto a quelle radiologiche ma non meno importanti. Queste indicazioni sono rappresentate da tosse stizzosa senza evidente spiegazione, emottisi senza alterazioni radiologiche, paralisi delle corde vocali o diaframmatiche e disfagie. L'esplorazione studiando la morfologia dell'albero bronchiale evidenzia eventuali alterazioni (tumori, tubercolosi, varici) che vanno tipizzate istologicamente o batteriologicamente.

## **Indicazioni di laboratorio**

Sono ancora più rare e sono rappresentate dal riscontro occasionale di cellule atipiche o di bacillo di Koch nell'espettorato senza apparenti alterazioni radiologiche o sintomi, positività per markers neoplastici, sospetta stenosi tracheale (curva flusso-volume appiattita senza picco di flusso).

## **Indicazioni terapeutiche**

Le indicazioni terapeutiche sono cresciute con l'applicazione alla fibrobroncosopia di nuove procedure. Alle broncoaspirazioni e broncoinstillazioni in corso di processi infettivi acuti o cronici riacutizzati (ascesso, bronchiectasie, aspergilliosi, fistole bronco-pleuriche), estrazione di corpi estranei si associano oggi posizionamento di stent (stenosi neoplastiche o post-flogistiche), laserterapia, lavaggio broncoalveolare (proteinosi alveolare, microlitiasi).

## Controindicazioni alla fibrobroncoscopia

L'introduzione dello strumento flessibile e la possibilità di eseguire l'esame in anestesia locale hanno notevolmente ridotto i disagi per il paziente e l'insorgenza di complicanze. Le controindicazioni all'esame endoscopico possono essere assolute e relative (Tabella 2). Infatti lo stress emotivo, il passaggio dello strumento attraverso l'albero bronchiale possono scatenare riflessi neurovegetativi in grado di compromettere la salute o la vita stessa del paziente.

L'infarto recente, i gravi disturbi del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale ad elevata frequenza, *flutter*, extrasistolia), lo scompenso cardiocircolatorio in atto, la compromissione delle condizioni generali rappresentano le controindicazioni di maggior importanza all'esplorazione bronchiale. L'insufficienza respiratoria non grave può essere corretta attraverso la somministrazione di ossigeno o limitando l'aggressività delle manovre endoscopiche. Il passaggio del fibrobroncoscopio attraverso le corde vocali porta ad una caduta della PaO<sub>2</sub> di 8-10 mmHg; l'uso di eccesso di anestetico associato a benzodiazepine può deprimere ulteriormente i centri respiratori già compromessi dalla ipercapnia. L'insorgenza di crisi broncospastiche in soggetti con ipereattività bronchiale può essere prevenuta attraverso la somministrazione di broncodilatatori per via locale o generale; la presenza di disturbi della coagulazione può essere aggirata attraverso l'utilizzazione di coagulanti o limitando le prese biotiche.

L'esplorazione deve essere preceduta da una corretta valutazione medica del paziente, dal monitoraggio dei segni vitali durante l'indagine e dalla messa in atto delle misure necessarie a prevenire eventuali complicanze (monitorare SaO<sub>2</sub> e frequenza cardiaca, ossigenoterapia, predisporre catetere per infusione venosa). La valutazione medica deve essere basata sui comuni esami di laboratorio, l'elettrocardiogramma, la radiografia del torace e l'esame obiettivo. Una buona anestesia locale facilita l'esame all'operatore e lo rende ben accetto al paziente.

## Valutazione del paziente

L'esame deve essere preceduto da un accurato controllo medico avente come obiettivo la valutazione dello stato di salute del paziente (anamnesi, accertamen-

**Tabella 2.** Controindicazioni alla fibrobroncoscopia

Assolute	Relative
Infarto recente miocardio	Iperreattività bronchiale
Gravi disturbi del ritmo cardiaco	Disturbi della coagulazione
Scompenso cardiocircolatorio in atto	Insufficienza respiratoria latente
Grave insufficienza respiratoria	
Crisi asmatica in atto o recente	
Cachessia	

ti di laboratorio e radiografici, elettrocardiogramma), la corretta indicazione all'esame endoscopico, la sussistenza di eventuali controindicazioni e la predisposizione di tutti i presidi necessari ad evitare complicanze ed ottimizzare la resa diagnostica dell'esame stesso.

È necessario durante tale incontro spiegare chiaramente al paziente come verrà eseguito l'esame, quali sono le finalità e le eventuali complicanze. Poiché si tratta di indagine invasiva, è necessario fornire al soggetto interessato una informazione completa sulla tecnica e le finalità dell'esame e ottenere dallo stesso l'adesione alla esecuzione dell'esame attraverso la sottoscrizione del modulo di consenso informato.

## **Preanestesia ed anestesia locale**

È buona norma fare precedere l'indagine da una sedazione molto blanda che può essere anche assente nei casi più collaborativi, ma che può arrivare fino alla anestesia generale nei casi più refrattari. Di solito, nella nostra pratica clinica somministriamo per via intramuscolare un ansiolitico e atropina 30 minuti prima dell'indagine. L'anestesia di superficie è basilare per la buona riuscita dell'indagine.

L'obiettivo è quello di eliminare la sensibilità locale, riducendo la tosse connessa con il passaggio dello strumento attraverso le corde vocali e le stesse vie aeree. La rapidità dell'esame rende l'indagine meglio accettata al paziente e riduce l'insorgenza di effetti collaterali. Nella nostra pratica viene adoperata la lidocaina all'1-2%; 20-30 cc di una tale soluzione immessi nel cavo orale (gargarismi) prima e sulle corde vocali dopo (instillazioni), associati ad un colloquio rassicurante consentono una buona anestesia e la riuscita dell'esame. Ulteriore quantità di anestetico potrà essere somministrato, sotto controllo visivo, durante l'esame endoscopico al fine di ottimizzare l'anestesia dell'albero tracheo-bronchiale. Ottenuta l'anestesia si procede alla esplorazione.

## **Esplorazione endoscopica**

Questa fase viene eseguita con il paziente seduto o sdraiato su un lettino regolabile in altezza. La scelta dipende dall'operatore, dalle condizioni del paziente e dal tipo di indagini da eseguire. Un soggetto in buone condizioni generali può assumere sia la posizione seduta che supina, mentre il soggetto in condizioni generali compromesse o che deve eseguire un lavaggio broncoalveolare è meglio che esegua l'indagine in posizione supina.

Sia nell'una che nell'altra situazione è opportuno che sia predisposto un accesso venoso, la somministrazione di un piccolo flusso di ossigeno attraverso cannule nasali e il monitoraggio della funzione cardiaca (frequenza) e della SaO<sub>2</sub>. Il solo passaggio del fibrobroncoscopio attraverso le corde vocali comporta una caduta della pressione dell'ossigeno arterioso (PaO<sub>2</sub>) di 8-10 mm Hg. L'indagine

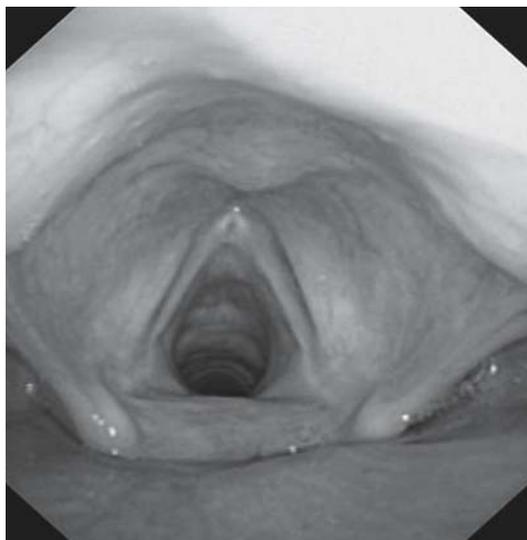
pur semplificata comporta un notevole stress per il paziente, possibile insorgenza di riflessi neurovegetativi ad estrinsecazione cardiocircolatoria (tachicardia, extrasistolia, calo pressorio) che possono mettere a rischio la vita stessa del paziente. A questo si devono aggiungere complicanze legate ad un eccesso di anestetico, fenomeni emorragici durante i prelievi biotici. Il medico deve essere assistito da personale esperto e pronto a prevenire dette complicanze.

L'obiettivo dell'esplorazione endoscopica è quello di rilevare la morfologia e il calibro dei bronchi, la motilità bronchiale, la presenza di eventuali alterazioni descrivendone le caratteristiche e l'estensione. L'aspetto endoscopico dell'albero tracheo-bronchiale è determinato, come ricordato in precedenza, dalla struttura della parete bronchiale che si sta esplorando e dal rivestimento della mucosa, di spessore sottile e di colorito roseo.

Il calibro dei bronchi nel soggetto sano è uniforme lungo il suo decorso e non subisce variazioni con gli atti respiratori a livello della trachea e dei bronchi lobari. Esso varia nelle diramazioni successive, riducendosi sempre più a mano a mano che si procede verso la periferia ove gli atti respiratori inducono variazioni cicliche del suo calibro. L'inspirazione grazie alla disposizione elicoidale delle fibre muscolari comporta a livello dei bronchi segmentari una dilatazione in fase inspiratoria seguita da una riduzione del suo calibro in fase espiratoria. Il colorito della mucosa è roseo lungo tutti i rami bronchiali esplorabili.

Vari processi patologici possono modificarne l'aspetto rendendo la mucosa arrossata, edematosa facendo scomparire gli avvallamenti a livello della trachea e dei bronchi principali e riducendone il calibro. Il calibro e il decorso del bronco possono essere modificati da processi patologici esterni per compressione o infiltrazione o da processi patologici a partenza dalle strutture della parete che si possono estrinsecare sia sotto forma di infiltrazione della mucosa o sottomucosa o come neoformazioni polipoidi, sessili, a cavolfiore protrudenti all'interno del lume bronchiale. L'ostruzione del bronco alcune volte può avvenire per penetrazione di corpi estranei (protesi dentarie, residui alimentari, parti di giocattoli). La motilità bronchiale in presenza di processi infiltrativi neoplastici risulta abolita; viene evidenziata controllando il movimento del bronco durante una profonda inspirazione od espirazione e tale rilievo ha un significato prognostico sfavorevole.

Lo scopo quindi della prima fase dell'esplorazione endoscopica è la ricognizione dell'albero bronchiale, l'individuazione di eventuali alterazioni e la preparazione al recupero di materiale biologico per accertamenti batteriologici e citologici (Fig. 5). Si comincia con il controllo della "porta di entrata" all'albero bronchiale ossia il laringe con le corde vocali che si apre alla base del faringe ed è protetto dall'epiglottide. L'epiglottide si chiude durante il passaggio dei cibi siano essi solidi che liquidi e si apre durante il passaggio dell'aria preservando l'integrità e la funzionalità delle vie aeree stesse. Le corde vocali, a paziente seduto o sdraiato ed operatore posizionato posteriormente, hanno l'aspetto di un triangolo a base posteriore ed apice rivolto anteriormente. La buona funzionalità delle corde vocali viene evidenziata facendo pronunciare al soggetto una "e" prolungata che induce la loro adduzione. L'eventuale paralisi di una corda vocale impedi-



**Fig. 5.** Laringe con aritenoidi e corde vocali

sce detto movimento o ne altera l'aspetto. Superate le corde vocali, all'altezza della cartilagine cricoide ci si immette nella trachea. L'aspetto di tale struttura, visto dall'interno, è quello di un tunnel (Fig. 6). Le pareti anteriore e laterale sono rigide e su di esse si alternano sporgenze regolari (cartilagini), seguite da avvallamenti. La parete posteriore si presenta pianeggiante (*pars membranacea*) ed è parzialmente mobile durante gli atti respiratori. La lunghezza e il calibro di questa struttura varia in rapporto all'età del soggetto e alla sua altezza. In basso il tubo tracheale termina dividendosi nei due bronchi principali destro e sinistro

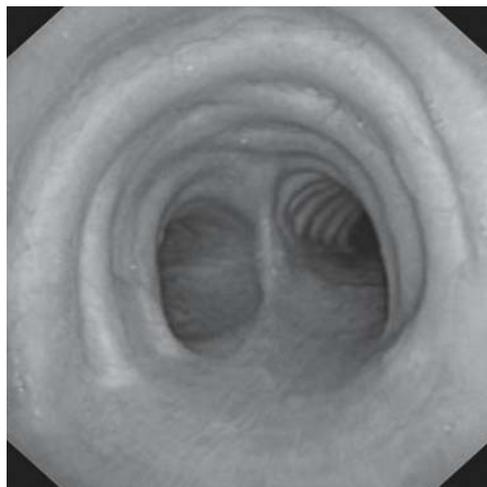


**Fig. 6.** Trachea nel suo 1/3 medio con evidenziazione degli anelli cartilaginei e della *pars membranacea*

separati da una sporgenza mediana, la carena (Fig. 7). Il bronco principale destro rappresenta quasi la continuazione della trachea e termina generando dalla sua parete laterale, con un angolo di circa 90°, il bronco lobare superiore mentre distalmente si continua con il bronco intermedio; lo sperone tra questi due bronchi viene indicato come RC1.

Il bronco lobare superiore destro, nella evenienza più comune, termina dividendosi in tre rami segmentari di I ordine separati dallo sperone intersegmentario. Meno frequente è la suddivisione in 4 rami segmentari; rara è la presenza di un doppio bronco lobare superiore destro o addirittura la presenza di un bronco segmentario che si origina direttamente dalla trachea a livello dell'angolo tracheo-bronchiale destro. I bronchi segmentari di I ordine a loro volta dopo un breve percorso danno luogo ai bronchi segmentari di II ordine e questi a quelli III ordine che rappresentano la parte più periferica esplorabile sotto controllo visivo in un soggetto di media altezza e con uno strumento di calibro esterno intorno ai 6 mm. È naturale che con uno strumento di calibro inferiore l'esplorazione può spostarsi ulteriormente verso la periferia.

Procedendo nell'esplorazione, il bronco intermedio ha una lunghezza di circa 0,5-1cm e termina dando origine al bronco lobare medio e a quello inferiore. Il bronco lobare medio si origina con un angolo aperto in avanti di circa 25°-30° rispetto all'asse del bronco intermedio e dopo breve percorso si suddivide nei due rami segmentari di I ordine mediale e laterale (meno raramente in tre rami) e questi a loro volta in ulteriori segmentari secondo lo schema ricordato per il lobare superiore. Il bronco lobare inferiore rappresenta la continuazione del bronco intermedio e dà origine a 5 rami segmentari di I ordine l'apicale si apre subito dopo la sua origine e di fronte all'orifizio del bronco lobare medio, l'infracardiaco dalla parete mediale mentre l' anteriore, il laterale ed il posteriore rappresentano i rami terminali.

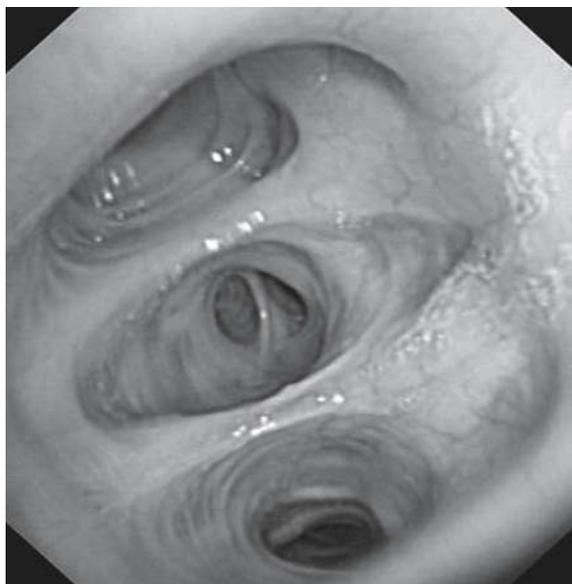


**Fig. 7.** Trachea nel 1/3 inferiore con la carena

Andando a sinistra dopo la biforcazione tracheale, il bronco principale sinistro dopo un percorso di 3-4 cm termina suddividendosi in due diramazioni superiore ed inferiore separate da uno sperone (LC2). La diramazione superiore dopo breve percorso dà origine alla lingula, l'equivalente a sinistra del lobare medio e come questo dà origine a due rami segmentari di I ordine (superiore ed inferiore) meno frequentemente a tre; proseguendo verso la periferia la diramazione superiore si continua nel lobare superiore propriamente detto che darà origine ai 3 rami segmentari di I ordine (anteriore, apicale e posteriore, questi due ultimi possono originarsi come bronco segmentario apico-dorsale e separarsi dopo un breve percorso).

La diramazione inferiore costituisce il bronco lobare inferiore sinistro e dopo un percorso di 2 cm circa dà origine ai 4 rami segmentari di I ordine (apicale, anteriore, laterale e posteriore; questi tre ultimi costituiscono la piramide basale; l'infra cardiaco è di solito assente, talora si può repertare un abbozzo) (Fig. 8).

Come ricordato man mano che si va verso la periferia la struttura del bronco cambia in maniera marcata: le cartilagini si assottigliano, si trasformano in placche fino a scomparire a livello dei bronchi segmentari di III-IV ordine. Di conseguenza anche l'aspetto interno cambia allontanandosi dalla trachea e se i bronchi lobari presentano un aspetto simile a quello della trachea, anche se le rilevatezze interne sono meno evidenti, i bronchi segmentari presentano un calibro pressoché circolare e con una superficie interna liscia per scomparsa delle rilevatezze e degli avvallamenti.



**Fig. 8.** Piramide basale sin con i suoi 3 rami segmentari anteriore, laterale e posteriore

## **Prelievi**

L'obiettivo della fibrobroncoscopia è quello di escludere o dimostrare la presenza di eventuali processi patologici determinandone la natura. La semplice esplorazione endoscopica se da una parte ci consente di dimostrare o escludere la presenza di eventuali alterazioni nella porzione dell'albero bronchiale esplorabile dall'altra ha bisogno di accertamenti batteriologici o cito-istopatologici al fine di dimostrare la natura del processo patologico. Da ciò la necessità di porre particolare cura ai prelievi da inviare in laboratorio al fine di non compromettere la riuscita dell'obiettivo prefissato.

### **Segreto bronchiale**

Il materiale presente lungo l'albero bronchiale viene prelevato a mano a mano che si procede nell'esplorazione o direttamente da questo o quel segmento aiutandosi con l'immissione di piccole quantità di soluzione fisiologica sterile (lavaggio bronchiale). Quantità eccessive di anestetico possono compromettere la crescita batterica. Il materiale prelevato può anche essere frazionato, ad esempio prima e dopo biopsie o *brushing* al fine di evitare contaminazione ematica. Il liquido così prelevato può essere usato oltre che per esame batteriologico (ricerca diretta e colturale di germi comuni, miceti, bacillo di Koch) anche per esame citologico e talora incluso per esame istologico.

### **Brushing**

Attraverso il canale del fibrobroncoscopio può essere introdotto anche più volte uno spazzolino, di solito protetto da guaina, che strofinato sulla lesione endoscopica, o immerso in un dato segmento sede di un processo patologico consente di imbrigliare tra le sue setole e quindi di prelevare cellule e microbi.

Il materiale opportunamente trattato (strisciato su vetrino o immerso su terreno di coltura) fornisce informazioni sulla eziologia del processo patologico.

### **Biopsie**

Con l'introduzione del fibrobroncoscopio uno dei problemi da risolvere è l'idoneità dei campionamenti biologici. Il ridotto calibro del canale operativo dello strumento consente infatti l'uso di pinze di piccole dimensioni che permettono prelievi di modesta entità. Il problema viene superato ripetendo le biopsie più volte. Sono disponibili pinze di varie aspetto e forma (ellittiche, a mandibola di alligatore, con ago) che ottimizzano il prelievo.

L'operatore deve avere la pazienza di insistere nei prelievi. I campioni così prelevati possono essere utilizzati per esami batteriologici o conservati in alcool o glutaraldeide per esami istologici. Solitamente le biopsie vengono effettuate sotto controllo visivo. Un discorso a parte rappresentano le biopsie per-bronchiali e soprattutto quelle trans-bronchiali.

Le biopsie per-bronchiali vengono eseguite spingendo la pinza oltre la punta del fibrobroncoscopio lungo l'albero bronchiale eseguendo la biopsia al di fuori del controllo visivo ma sempre lungo l'albero bronchiale. Nelle biopsie trans-bronchiali la pinza viene spinta in periferia, in pieno parenchima polmonare, sotto controllo fluoroscopico e non. Il contatto della pinza con la pleura viene avvertito dal paziente come un improvviso dolore puntorio, la pinza viene ritirata di 1-2 centimetri, aperta e richiusa prelevando piccole quantità di tessuto. In mani non esperte il pneumotorace iatrogeno può essere una complicanza frequente, meno frequente il sanguinamento. Anche queste sono complicanze che possono essere prevenute facendo ricorso alla prudenza dettata dall'esperienza e alla instillazione di coagulanti e adrenalina in loco. Opportuno in tali casi un controllo radiografico a qualche ora dall'indagine.

### **Lavaggio broncoalveolare**

La procedura più innovativa associata alla fibrobroncoscopia è il lavaggio broncoalveolare o BAL.

Esso consiste nell'incannulamento, durante una profonda inspirazione, di un bronco segmentario o subsegmentario che si adatta al calibro esterno dello strumento. Attraverso il canale operativo, vengono immessi piccoli boli di soluzione fisiologica (20 cc), riscaldata a 37° o a temperatura ambiente, che viene recuperata subito dopo. La sede del lavaggio sono i rami del bronco lobare medio, della lingula o del segmentario anteriore dei lobi superiori. La quantità di liquido immesso secondo la procedura più seguita è di 100 cc suddivisi in 5 aliquote di 20 cc. Il liquido recuperato viene filtrato su garza e utilizzato per determinare la conta totale e differenziale delle cellule presenti.

Il primo risultato viene ottenuto mediante camera di Burkner e il secondo citocentrifugando il liquido recuperato colorando le cellule aderenti per la conta differenziale. Le ricerche condotte utilizzando il BAL hanno permesso di stabilire la patogenesi di diverse patologie respiratorie (sarcoideosi e altre interstiziopatie, tubercolosi, tumori, asma bronchiale).

Il BAL è stato utilizzato anche a scopo terapeutico nella proteinosi alveolare affezione diffusa a tutto il parenchima polmonare e caratterizzata dall'accumulo di materiale proteinaceo a livello alveolare. Il BAL richiede un allungamento dell'esame fibrobroncoscopio di 5-10 minuti. Le complicanze sono in stretto rapporto alla quantità di liquido immesso e al suo recupero (nel soggetto sano intorno al 50% e più). Quasi sempre l'esecuzione del BAL si associa a fugace rialzo febbrile pomeridiano con sfumato e fugace infiltrato nella sede di esecuzione.

### **Complicanze della fibrobroncoscopia**

Se correttamente impostata e condotta l'indagine solitamente non presenta complicanze. Queste sono rappresentate da lieve rialzo febbrile, talora infiltrato parenchimale fugace specie dopo lavaggio broncoalveolare, emottisi dopo ese-

cuzione di biopsie, pneumotorace iatrogeno dopo biopsie transbronchiale, insufficienza respiratoria acuta in pazienti con gravi alterazioni funzionali di base, disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, extrasistolia), fenomeni di dissociazione conseguenti alla somministrazione di eccesso di anestetico.

Nella maggior parte dei casi tali complicanze possono essere prevenute o limitate attraverso un atteggiamento prudente dell'operatore e dei suoi collaboratori.

## Casi

### Caso 1

A.E., maschio di anni 67, ex fumatore; riferiva pregressa appendicectomia a 10 anni e polmonite destra a 45 anni. Circa due mesi prima riferiva insorgenza di tosse con espettorazione biancastra, saltuario rialzo febbrile ( $37,5^{\circ}\text{C}$ ) serotino che regrediva sotto terapia antibiotica orale. La ricomparsa della sintomatologia induceva il curante a richiedere una radiografia del torace in 2 proiezioni che evidenziava in sede basale destra un tenue addensamento parenchimale (Fig. 9 del 4-11-2005).

Eseguita terapia antibiotica per via intramuscolare associata a cortisone per via orale e per dieci giorni con miglioramento della sintomatologia, ma persistenza delle alterazioni al controllo radiologico. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) evidenziava un addensamento a carico del lobo inferiore sinistro a contorni irregolari e delle dimensioni di 3-4 cm (Fig. 10 del 15-11-2005). All'esame fibrobroncoscopico veniva riscontrata una neoformazione che affiorava parzialmente all'interno del bronco lobare inferiore sinistra, sulla sua parete mediale e subito al di sotto del bronco segmentario apicale (Fig. 11 del 17-11-2005). L'esame cito-istologico eseguito sul *brushing* e sulle biopsie rivelava un carcinoma squamoso. Il paziente veniva sottoposto a lobectomia inferiore.

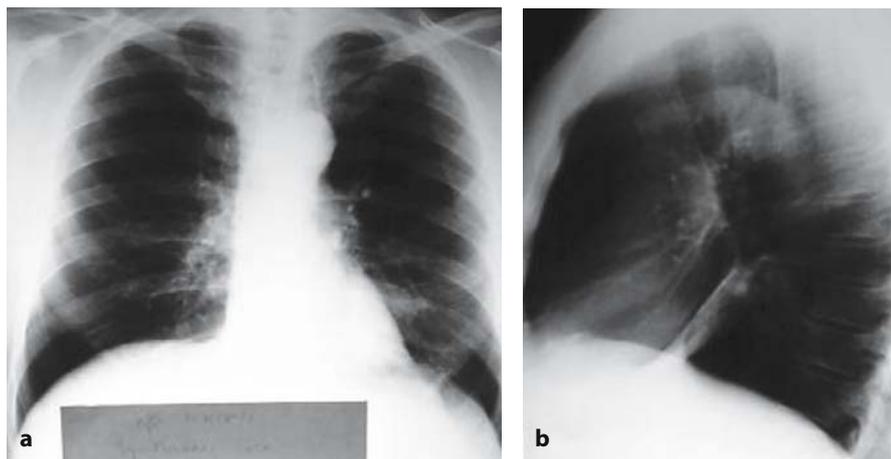


Fig. 9 a, b.

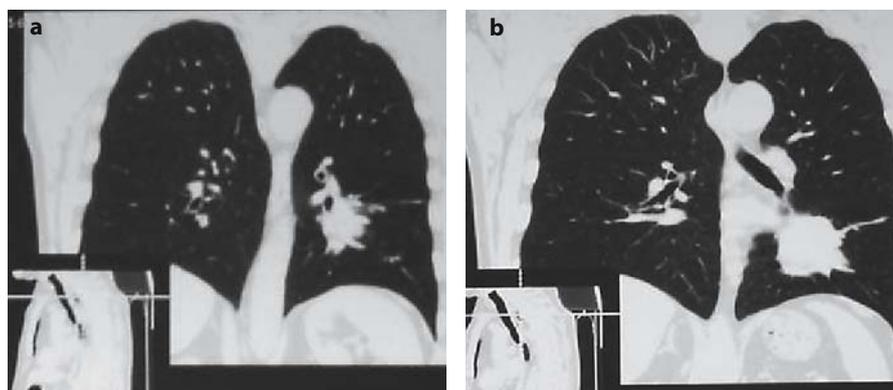


Fig. 10 a, b.

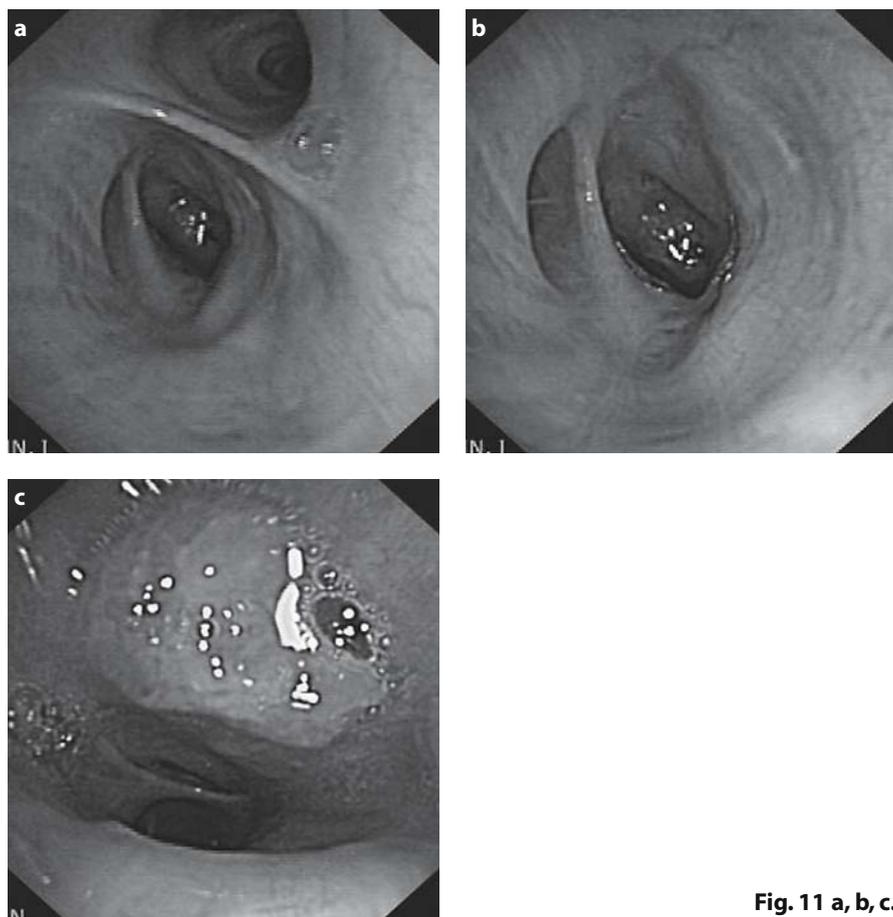


Fig. 11 a, b, c.

## Caso 2

O.G., maschio, di anni 67, elettrauto in pensione, fumatore (> 25 *pack-year*); riferiva pgressa tubercolosi apicale sinistra all'età di 55 anni con risoluzione completa dopo adeguata terapia. Il paziente faceva risalire la sua attuale sintomatologia a circa 10 giorni prima quando compariva emottisi di media entità che si protraeva per diversi giorni, non febbre, non dispnea, non calo ponderale. La radiografia del torace in due proiezioni non evidenziava alterazioni. Per il persistere della emottisi si recava in ospedale e veniva ricoverato nel nostro reparto.

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione evidenziava un addensamento sfumato ed irregolare a carico del lobo superiore sin con presenza di broncogramma aereo nel contesto, di probabile origine flogistica (Fig. 12).

Il paziente veniva sottoposto ad esame endoscopico che evidenziava in corrispondenza del bronco lobare superiore sinistro, subito dopo la biforcazione del bronco principale, un coagulo che ostruiva l'orifizio della linguola (Fig. 12). Il paziente veniva sottoposto a terapia antibiotica aspecifica ed aerosolica in attesa dell'esame cito-istologico sui prelievi che risultava positivo per carcinoma squamoso.

Veniva eseguita nuova TAC torace con mezzo di contrasto a distanza di 15 giorni che evidenziava la scomparsa dell'addensamento parenchimale, l'assenza di *enhancement* (Fig. 13) dopo mezzo di contrasto; l'esame endoscopico (Fig. 13) evidenziava scomparsa del coagulo endobronchiale e presenza di una piccola formazione papillomatosa nella stessa sede che veniva asportata completamente con le pinze bioptiche.

L'esame istologico dei prelievi questa volta risultava negativo, così come negativo risultava l'esame batteriologico per la ricerca di germi comuni e bacillo di Koch. Il paziente veniva dimesso con il consiglio di ripetere a breve distanza esame endoscopico e TAC di controllo.

Commento: il precedente anamnestico, pgressa tubercolosi, assieme al quadro radiologico, addensamento flogistico in sede apicale sinistra, potevano indurre a

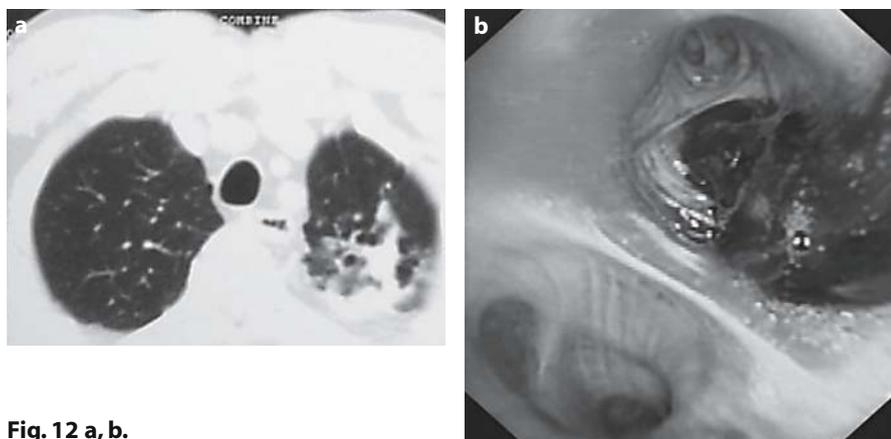
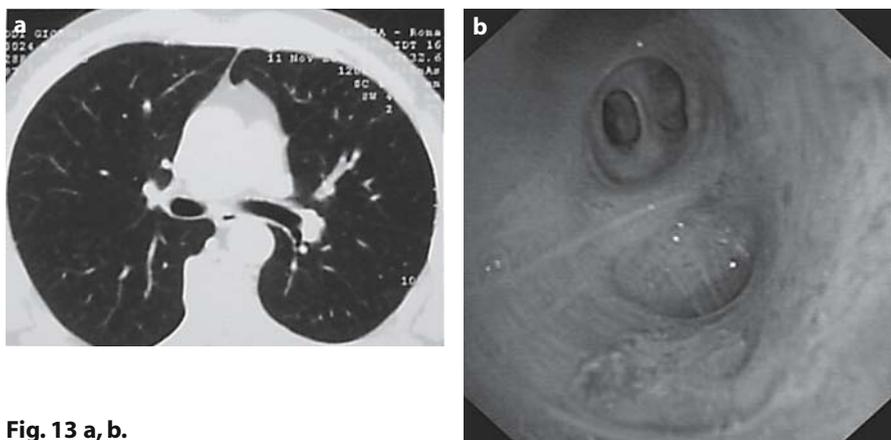


Fig. 12 a, b.



**Fig. 13 a, b.**

pensare ad una riacutizzazione tubercolare con emottisi da escavazione o su base bronchiectasica. Il risultato della prima esplorazione endoscopica e soprattutto l'esame cito-istologico inducevano a pensare diversamente. Non concordavano però sia per l'una che l'altra ipotesi diverse cose. La prima ipotesi, riacutizzazione tubercolare veniva scartata dalla rapida risoluzione (15 giorni) dell'addensamento sotto terapia aspecifica ed aerosolica. La seconda ipotesi veniva messa in dubbio dall'aspetto endoscopico della lesione (quasi normale) nella seconda esplorazione con negatività per neoplasia dell'esame cito-istologico, l'assenza di infiltrazione delle pareti bronchiali, la normale motilità bronchiale, il reperto della tac anch'esso normale. Tali dati venivano poi riconfermati da una terza broncoscopia con tubo rigido per eventuale trattamento laser che non documentava alcuna patologia locale. Di conseguenza abbiamo concluso potesse trattarsi di un papilloma endobronchiale andato incontro a sanguinamento a sua volta causa del riempimento alveolare a valle del bronco interessato. La formazione era stata asportata completamente durante i prelievi cito-istologici. La diagnosi di neoplasia era con molta probabilità un falso positivo indotto dalle alterazioni flogistiche locali.

### **Letture consigliate**

- Bolliger CT, Mathur PN (2000) Interventional bronchoscopy. *Prog Respir Res* Basel, Karger, 30:2-297
- Duhamel D, Harrell J II (2004) *Clinical atlas of airway disease: bronchoscopy, radiology and pathology*. Elsevier
- Feinsilver SH, Fein A (1995) *Textbook of bronchoscopy*. Williams and Wilkins, New York
- Fraser RS, Muller NL, Colman N et al (2001) *Diagnosi delle malattie del torace*. Verducci Editore, Roma
- Kitamura S (1992) *Applicazioni cliniche della broncoscopia a fibre ottiche*. Haropharma, London
- Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA (2006) *Textbook of respiratory medicine*. Elsevier
- Prakash Udaya BS (1995) *Broncoscopia*. Raven Press, New York

## Diagnostica per immagini in pneumologia

G. PEDICELLI, S. GIANNECCHINI, C. LEONETTI, P. MATTIA, S. PASCOLI, P. REGIMENTI

### Introduzione

Nel nuovo millennio la diagnostica per immagini ha continuato a progredire a ritmi elevati su tutti i fronti, spinta dallo sviluppo tecnologico e dei sistemi informatici. La crescita è stata così importante da coinvolgere tutte le altre discipline mediche, condizionando l'impostazione dell'intera diagnostica e la gestione del malato a favore della "medicina basata sulle evidenze" rispetto alla tradizionale impostazione clinica.

Le caratteristiche di velocità di acquisizione e di ricostruzione delle immagini con elevata risoluzione spaziale e di contrasto, hanno progressivamente consentito il superamento delle informazioni statiche di ordine morfologico a favore di informazioni dinamiche e funzionali che rappresentano l'attuale trend della diagnostica per immagini di tutti gli organi e in particolare degli apparati respiratorio, cardiovascolare e muscolo-scheletrico.

L'imaging attuale è rappresentato dalle seguenti metodologie: radiografia tradizionale, generalmente in acquisizione digitale (RD), tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), ultrasuoni (US), angiografia digitale (DA), medicina nucleare (MN). Ciascuna metodologia può utilizzare nella pratica diverse tecniche.

Oltre alle metodologie classiche, si vanno imponendo nuove metodologie di imaging quali la PET, la PET-CT e le "nano-tecnologie" (queste ultime in avanzata fase sperimentale), orientate allo sviluppo dell'"imaging molecolare" (IM). Quest'ultimo ha l'obiettivo di caratterizzare e misurare in vivo processi biologici a livello cellulare e molecolare, al fine di prevenire lo sviluppo clinico di malattie individuate sul nascere.

### La radiografia del torace e la gestione delle immagini

La radiografia tradizionale, basata sull'uso del vecchio sistema di rilevazione a cassette contenenti l'accoppiata "film-schermi di rinforzo" è in progressivo abbandono a favore delle tecniche digitali. Mentre restano pressoché invariate le macchine che erogano i raggi X, il sistema di rilevazione delle immagini si è convertito in una piastra che cattura l'immagine in formato numerico, la riconverte e la presenta su un display, oppure la invia ad una stampante o all'archivio digitale, utilizzando il sistema integrato di gestione digitale dell'intero Servizio Ra-

diologico, noto con l'acronimo PACS (*Picture Archiving and Communication System*). Il film, inteso come supporto di stampa, non è più necessario, sostituibile con la carta, il CD o DVD.

Esistono diversi sistemi di rilevazione digitale dell'immagine. Il più diffuso e consolidato nell'uso clinico è il sistema dei "fosfori a memoria", noto come *Computer Radiography* (CR).

Il sistema più attuale è quello dei "detettori a pannello piatto" (*flat panel*) che sfruttano la tecnologia informatica del silicio e del selenio amorfo; quest'ultimo può fornire la "radiografia digitale diretta" (DR) entrata nell'uso clinico nell'ultimo quinquennio, la più avanzata in termini di qualità, in grado di soddisfare gli studi del torace, dell'osso, della mammella.

La DR è in grado di produrre immagini con elevato standard di qualità, disponibili in pochi secondi sia per la lettura che per la eventuale consultazione anche a distanza. È possibile eliminare i film: esistono ormai numerose strutture ospedaliere *filmless* con evidenti vantaggi in velocità, qualità ed incorruttibilità delle immagini, sicurezza rispetto a possibili smarrimenti, riservatezza assicurata da chiavi di accesso elettroniche. Altri vantaggi sono: la possibilità di elaborazione elettronica delle immagini, di archiviazione digitale in spazi estremamente ridotti e la gestione integrata delle stesse (PACS); la possibilità di trasmissione all'interno del Servizio Radiologico (RIS = *Radiological Information System*), nelle altre strutture dell'ospedale (HIS = *Hospital Information System*) o a distanza, tramite sistemi di teleradiologia. Quest'ultima è nata per soddisfare le esigenze di paesi dalle grandi estensioni geografiche e con popolazione "dispersa", al fine di ridurre gli spostamenti della gente, anche per superare le difficoltà climatiche e dei trasporti (paesi scandinavi, realtà rurali del nord-America). La teleradiologia si va diffondendo per ragioni economiche e strategiche (servizi di "guardia radiologica" accentrati, teleconsulti, didattica, teleconferenze, ecc.). Si pensi al ruolo strategico che ha avuto la consultazione delle immagini via internet fra specialisti di tutto il mondo, in occasione dell'epidemia di SARS nel 2003! Peraltro, il largo ricorso al PC e alla trasmissione via internet rende necessario ridefinire l'uso del termine teleradiologia. Intanto si vanno consolidando le esperienze circa la qualità e la fedeltà delle immagini trasmesse, la velocità e i costi di trasmissione, l'affidabilità e riservatezza delle reti e dei sistemi di visualizzazione.

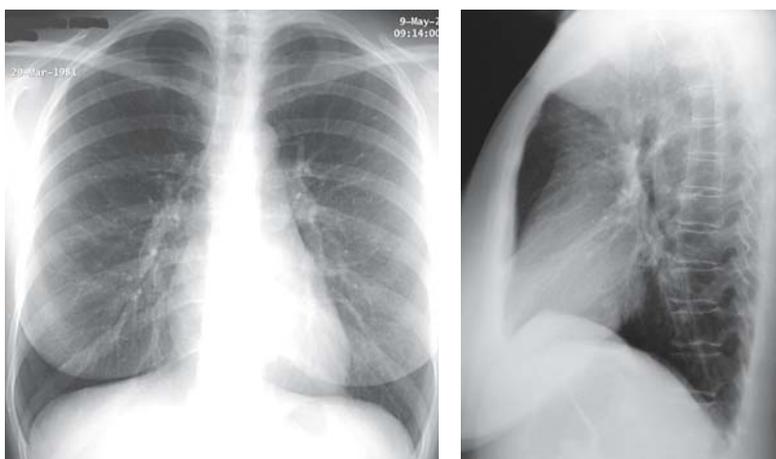
La radiografia del torace (RT) resta ancora oggi la metodologia di base per lo studio dell'apparato respiratorio. La sua fortuna è legata alla struttura anatomica del torace che presenta tre gradienti naturali di densità costituiti da strutture scheletriche della gabbia toracica (colonna dorsale, costole, clavicole e sterno), parti molli (muscoli, grasso, connettivo), aria presente nei polmoni. Una tale configurazione costituisce una condizione estremamente favorevole per una buona rappresentazione di strutture anatomiche di diverse densità nello stesso film.

Negli ultimi decenni è stata più volte annunciata la fine della RT a favore delle tecniche *cross-sectional*. Nella realtà essa resta l'unica tecnica di radiologia tra-

dizionale non scalfita dalle metodologie tomografiche computerizzate (TC, RM, US). Essa rappresenta attualmente il 30-40% di tutta la diagnostica per immagini. Le ragioni di tale successo risiedono in parte nelle caratteristiche anatomiche del torace, ma anche nelle seguenti considerazioni: necessita di una tecnologia semplice, a basso costo, molto diffusa; è un esame flessibile, eseguibile al letto del malato, anche a domicilio; è caratterizzata da elevata resa diagnostica; ha un importante ruolo diagnostico di prima istanza e di *follow-up*; ha assunto nella storia, e conserva ancora oggi, un ruolo sociale, specie nelle indagini di screening. Ai fini pratici, nel Sistema Sanitario Nazionale è l'esame sul quale vengono parametrati tutti gli altri nell'attribuzione della produttività della strutture pubbliche.

Per radiografia standard del torace s'intende l'esame eseguito nelle due proiezioni ortogonali postero-anteriore (PA) e latero-laterale (LL) (Fig. 1).

Dal punto di vista tecnico si considera di buona qualità una radiografia che contenga una documentazione leggibile delle tre grosse componenti: la parete toracica, il polmone e il mediastino. Nella lettura della radiografia standard, ragionando in termini volumetrici, è utile ricordare che il polmone è costituito per il 10% da vasi; il restante 90% è rappresentato dal parenchima polmonare il quale contiene aria (92%), sangue capillare e tessuti alveolo-capillari (8%). I vasi, a partenza dall'ilo, costituiscono il "disegno polmonare". Il parenchima polmonare contribuisce alla creazione della "densità di fondo" apprezzabile sul radiogramma. L'armonica distribuzione del disegno polmonare e la coerenza della densità di fondo con gli atti del respiro (più bassa nella inspirazione, più elevata nella espirazione) contribuiscono a definire il radiogramma del torace normale (Fig. 2).



**Fig. 1.** RT standard (PA e LL): risultano ben rappresentate le tre componenti costituite dalla parete toracica, polmone, mediastino



**Fig. 2.** RT (PA). Distribuzione gravitazionale del disegno polmonare

## Tomografia assiale computerizzata (TAC)

### La storia

La TAC nasce dalle sperimentazioni di A.M. Cormack e G.N. Hounsfield, due ricercatori che nel 1979 ricevettero il premio Nobel per la Medicina.

Il primo esame eseguito fu una TAC del cranio, con tempi di acquisizione lunghissimi (4-5 minuti per scansione) e con risoluzione spaziale di 3 mm.

Da allora lo sviluppo tecnologico ha generato molti sistemi-TAC, con l'obiettivo di ridurne i tempi di acquisizione, contemporaneamente migliorandone il potere di risoluzione.

Per "generazione-TAC" si intende il sistema tubo-detettori (vedi oltre) correlato al movimento del lettino porta-paziente.

Il primo tomografo di seconda generazione ("sequenziale", perché le immagini erano acquisite una dopo l'altra, con intervalli di buio diagnostico predeterminati, ad esempio sezioni spesse 7 mm, acquisite ad intervalli di 1 cm) fu commercializzato nel 1974.

Nel 1975, gli apparecchi in uso erano in grado di produrre un'intera scansione in 25 secondi, con possibilità di esame durante l'apnea respiratoria, così riducendo gli artefatti da movimento.

Alla fine degli anni '80 l'industria propone la prima TAC a rotazione continua ("TAC spirale", definita anche "elicoidale" o "volumetrica"), caratterizzata dal simultaneo movimento del tubo radiogeno e del lettino porta-paziente.

La TAC spirale consentì una netta riduzione dei tempi d'esecuzione, con acquisizioni d'immagine ogni 8 secondi.

L'acquisizione dei dati senza intervalli di "buio" diagnostico, insieme alla possibilità di ricostruire le immagini secondo tutti i piani dello spazio, determinò un

netto aumento della possibilità diagnostiche; senza peraltro richiedere aumento della dose di radiazioni erogata al paziente.

La riduzione dei tempi di esecuzione determinò anche l'uso di una quantità di mezzo di contrasto inferiore rispetto alla TAC convenzionale.

In buona sintesi, la TAC spirale si è rivelata fin da subito un formidabile strumento diagnostico, per la elevata capacità di detezione, la ridotta invasività, la rapidità di esecuzione. Non ha senso logico, disponendo di TAC spirale, sottoporre pazienti instabili in situazioni di pronto soccorso, magari politraumatizzati, ad una sequela di radiografie standard, da eseguire in precarie condizioni tecniche, con erogazione di dose di radiazioni eccessiva e non giustificabile.

Lo sviluppo tecnologico della TAC spirale ha progressivamente determinato nuove configurazioni dell'insieme tubo-detettori, finché, nel 1998, fu commercializzata la TC multidettore (o *multislice*, TCms), vera rivoluzione nella diagnostica per immagini, con acquisizioni *subsecond*: scansione di torace e addome completo in meno di 14 secondi.

L'apparecchiatura può essere corredata di software per la visualizzazione multipianare delle immagini, con possibilità di ricostruzioni 3D e di endoscopia virtuale.

## Formazione dell'immagine-TAC

Il tubo radiogeno genera il fascio di radiazioni, indirizzato verso il distretto corporeo in esame (*fase della scansione*).

L'intensità della radiazione diminuisce, nell'attraversare le sezioni anatomiche, perché assorbita dai tessuti, in misura direttamente proporzionale al loro peso molecolare (ogni tessuto possiede uno specifico valore di attenuazione della radiazione incidente).

La quantità di radiazione che esce viene misurata dal sistema, attraverso congegni elettronici definiti "detettori", che converte i valori di attenuazione in coefficienti di attenuazione dei singoli elementi di volume, detti "voxels".

I coefficienti di attenuazione sono misurati in unità Hounsfield (UH), secondo una scala che per convenzione assegna il valore 0 all'acqua e -1000 all'aria; ogni tessuto ha un proprio valore di attenuazione; l'osso, ad esempio, ha coefficiente di attenuazione uguale a 3500 UH (*fase della misura*).

I dati numerici vengono quindi avviati all'elaboratore, che li sottopone ad una serie di processi, il cui portato ultimo è la conversione dei dati numerici (analogici) in valori di annerimento nella scala dei grigi (digitali), con formazione dell'immagine.

La scansione di ogni singolo strato richiede una quantità enorme di misurazioni: ecco perché i sistemi con molti detettori posseggono elevata velocità di impiego ed ottima risoluzione.

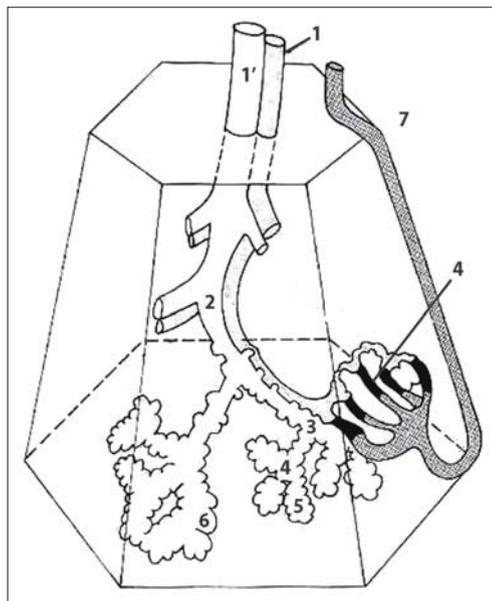
La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT, *High Resolution Computed Tomography*) rappresenta la possibilità tecnica di definire l'anatomia,

la semeiotica e la distribuzione delle lesioni polmonari con l'accuratezza dell'anatomia patologica macroscopica. Benché ideata nei primi anni Ottanta, la HRCT ha trovato applicazioni pratiche nello studio del polmone nel 1992, in coincidenza con la identificazione radiologica dell'unità anatomica elementare e cioè il lobulo secondario (Fig. 3).

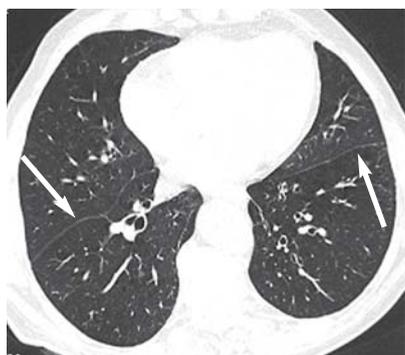
È tramontata, contestualmente, la cultura "acinare" del polmone che era nata negli anni Trenta e si era sviluppata sull'onda della broncografia. La tecnica HRCT prevede la scelta di alcuni parametri tecnici fissi (spessore di strato sottile, campo di vista più stretto possibile, algoritmo di ricostruzione ad alta frequenza, tempo di scansione breve) ed altri variabili. Il risultato finale è l'acquisizione sequenziale o spirale di strati in alta risoluzione: esso prevede la documentazione anatomica reale delle scissure pleuriche interlobari, una fine rappresentazione dei vasi e delle pareti bronchiali nonché dei lobuli secondari, laddove la geometria di acquisizione lo permette (scissure - Fig. 4, e lobuli secondari - Fig. 5).

I dati morfologici possono essere arricchiti da rilievi funzionali utilizzando a confronto le tecniche di acquisizione, rispettivamente in inspirazione versus espirazione. Ulteriori informazioni si possono ottenere con elaborazioni in post-processing (MIP, MinIP, MPR, volume rendering, ricostruzioni 3D).

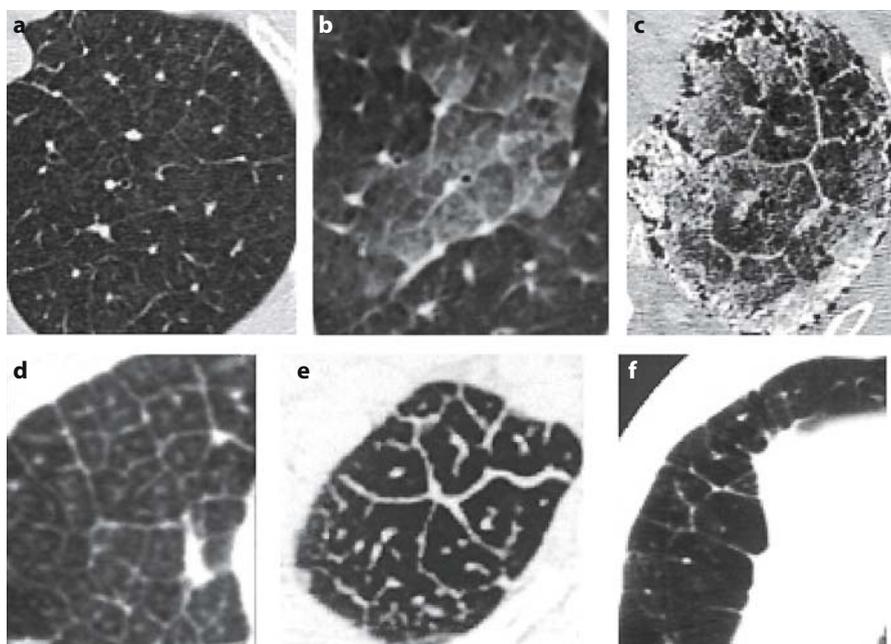
L'accuratezza del rilievo anatomico della HRCT, specialmente nei confronti delle scissure pleuriche, dei lobuli secondari, delle pareti bronchiali e bronchiolari nonché dei piccoli vasi, ha permesso sorprendenti progressi nella identificazione e tipizzazione di svariate condizioni patologiche quali: l'enfisema (Fig. 6), le bronchiectasie (Fig. 7), la bronchite cronica (Fig. 7, 8), le pneumopatie infil-



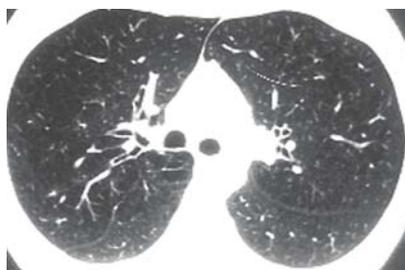
**Fig. 3.** Unità anatomica elementare del parenchima polmonare: schema tridimensionale del lobulo secondario 1, arteriola antrobulbare; 1', bronchiolo centro bulbare; 2, bronchiolo terminale; 3, canale alveolare; 4, rete capillare; 5-6, sacchi alveolari



**Fig. 4.** Le scissure polmonari interlobari (*frecche*)



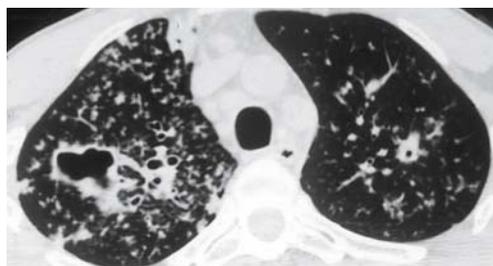
**Fig. 5 a-f.** Esempi di lobulo secondario. **a** bronchiolo centrolobulare; **b** soffiunzione emorragica; **c** microlitiasi; **d** edema; **e** linfagite; **f** enfisema parasettale



**Fig. 6.** HRCT: estese aree di ridotta densità polmonare per enfisema di tipo misto



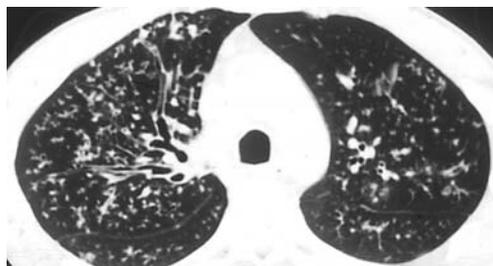
**Fig. 7.** HRCT: diffusi ispessimenti bronchiali e bronchiolari con formazioni bronchiectasiche prevalentemente cistiche e fenomeni di *air trapping*



**Fig. 8.** HRCT: aree di ridotta attenuazione parenchimale per enfisema diffuso con ispessimento delle pareti bronchiali, noduli con rapporto bronco-centrico, immagine cavitaria (TBC in fase di disseminazione)

trattive diffuse, la valutazione di attività ed evolutività di alcune malattie quali la TBC (Fig. 9) e la sarcoidosi (Fig. 10). È divenuto chiaro il concetto di iperdensità “a vetro smerigliato” (Fig. 11). È divenuta familiare la guida alla biopsia di lesioni focali.

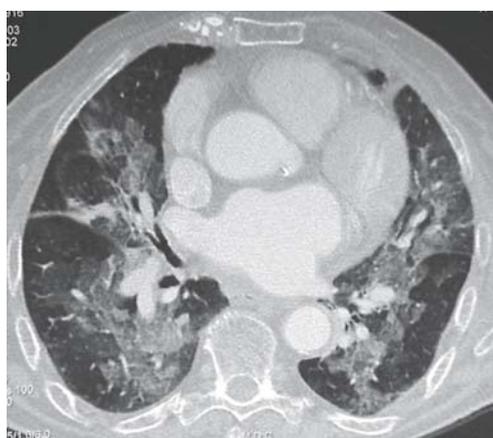
Negli ultimi mesi sono stati presentati i risultati di studi sperimentali relativi ad una tecnologia *Ultra-High-Resolution CT* e di *Micro-CT*: quest'ultima, utilizzando quale specimen il polmone umano espantato, ha potuto dimostrare le immagini dei bronchioli respiratori e degli alveoli, nonché i reperti di endoscopia virtuale dei dotti alveolari con una risoluzione spaziale di 1  $\mu\text{m}$ .



**Fig. 9.** HRCT: TBC attiva con disseminazione di piccoli noduli da diffusione broncogenica



**Fig. 10.** HRCT: micronodulazione diffusa con adenopatie ilo-mediastiniche in sarcoidosi



**Fig. 11.** HRCT: estese aree di aumentata densità polmonare (*gr-glass*) a "vetro smerigliato" (*ground-glass*) in sede parailare bilateralmente

## Risonanza magnetica (RM)

### La storia

Il principio fondamentale della RM è costituito dal comportamento dei nuclei quando sono esposti all'azione di un campo magnetico di elevata intensità: se questi vengono eccitati con onde elettromagnetiche di determinata frequenza ("frequenza di risonanza"), si verifica trasferimento di energia, mentre i nuclei cominciano ad oscillare.

Il fenomeno fu osservato dai ricercatori F. Bloock ed E.M. Purcell, che nel 1952 ricevettero il premio Nobel per la Fisica.

Nel 1973 P. Lauterbur, dell'Università di New York, ottenne le prime immagini con RM; da allora lo sviluppo tecnologico è continuato inarrestabile, fino alle moderne apparecchiature, capaci di ridotti tempi di acquisizione, (ordine delle decine di secondi), con ottima risoluzione spaziale.

Più in dettaglio, la RM analizza il comportamento dei nuclei, in genere idrogeno, immersi in un campo magnetico ed eccitati con impulsi di radiofrequenza.

Sia il tempo impiegato per riacquistare le condizioni di equilibrio sia quello durante il quale viene emesso il segnale sono caratteristici del nucleo e del microambiente che lo circonda. Opportunamente modulando la frequenza di impulsi, si ottengono immagini pesate in T1 (caratterizzazione morfologica) ed immagini pesate in T2 (caratterizzazione tissutale).

### **Formazione dell'immagine RM**

In un moderno tomografo-RM, il campo magnetico è generato da un magnete, che costituisce il principale costituente del sistema.

Il segnale emesso dai nuclei eccitati è prelevato da apposite bobine ed inviato all'elaboratore. In questa fase il segnale è privo di indicazioni relative alla posizione dei nuclei eccitati.

Si sovrappone allora al campo magnetico principale un ulteriore campo magnetico ("gradiente di campo"), con intensità progressivamente crescente, man mano allontanandosi dal punto di prima applicazione.

Così i nuclei di ogni elemento di volume saranno immersi in un campo magnetico complessivo di valore diverso da quello in cui sono immersi i nuclei dell'unità di volume precedente o successiva, secondo l'asse perpendicolare.

Poiché il valore della frequenza di risonanza è funzione dell'intensità del campo magnetico, ogni elemento di volume risuonerà per una determinata frequenza e solo per quella.

Combinando valore e direzione del gradiente di campo con il valore della frequenza di risonanza sarà possibile attribuire al segnale una esatta corrispondenza spaziale; l'elaborazione delle informazioni provenienti da tutti gli elementi di volume condurrà alla formazione dell'immagine.

Il parenchima polmonare è mal valutabile, per la scarsità dei nuclei risonanti.

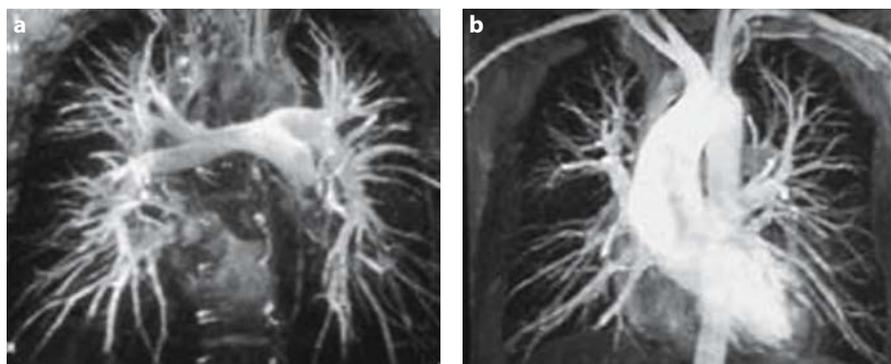
La multiplanarietà della tecnica ne indica l'uso in zone anatomiche ricche di tessuto adiposo (passaggio cervico-toracico; mediastino; parete toracica; passaggio toraco-addominale), il cui caratteristico segnale costituisce discriminante ottimale nei confronti delle strutture adiacenti, per la elevata risoluzione di contrasto.

Gli attuali esami di angio-RM per lo studio di arterie e vene polmonari, dell'aorta e dei vasi epiaortici, poco o nulla hanno in meno rispetto ai corrispondenti esami di angio-TC, a fronte di una minore invasività (Fig. 12).

### **L'angiografia polmonare (angiopneumografia)**

L'angiografia tradizionale si esegue attraverso catetere posizionato nell'arteria polmonare (o in uno dei suoi rami), con accesso transfemorale.

L'angiografia digitale si esegue con iniezione di mdc (mezzo di contrasto) iodato non-ionico in una vena del gomito.



**Fig. 12 a, b.** Angio-RM. In **a** le arterie polmonari. In **b** l'aorta con i vasi epiaortici

È metodica invasiva e costosa, peraltro ben sostituita dalla angio-TAC e dalla angio-RM.

Trova attualmente limitate indicazioni, nel caso di discordanza tra clinica fortemente sospetta ed imaging incerto; conserva piena validità nello studio selettivo delle arterie bronchiali, con finalità terapeutiche in caso di imponenti emottisi.

Rimane il gold-standard nella diagnosi dell'embolia polmonare ed in pratiche interventistiche (frammentazione di trombi; infusione locale di trombolitici; trattamento embolizzante di fistole AV).

## Anatomia TAC-RM

Le scansioni-TAC vengono acquisite sul piano assiale e quindi ricostruite, se ritenuto diagnosticamente utile, in piani coronali, sagittali, obliqui.

È importante riconoscere le componenti anatomiche sul piano assiale, perché, nella pratica quotidiana, spesso non c'è tempo per ricostruzioni accessorie.

L'analisi delle sezioni contigue, meglio se ottenute con uso del mezzo di contrasto (MdC), porta ad identificare correttamente le regioni del passaggio cervico-toracico, del mediastino, dei recessi mediastinici, della parete toracica.

## Passaggio cervico-toracico

È contenuto nello spessore anatomico che contiene l'arco antero-laterale della prima costa; rappresenta la continuità tra la regione del collo e quella del torace.

La trachea è al centro, circondata dai lobi tiroidei; davanti ed esternamente le vene giugulari; posteriormente a queste le arterie carotidi.

Dietro la trachea è collocato l'esofago (Fig. 13).

Bilateralmente, nella regione del basi-collo, nascoste tra i muscoli scaleni, trovano posto le diramazioni del plesso brachiale ed i nervi frenici, che però la TAC non è in grado di visualizzare, a fronte del loro frequente coinvolgimento nelle patologie dell'apice polmonare.



**Fig. 13.** TAC. Il passaggio cervico-toracico (vedi testo)

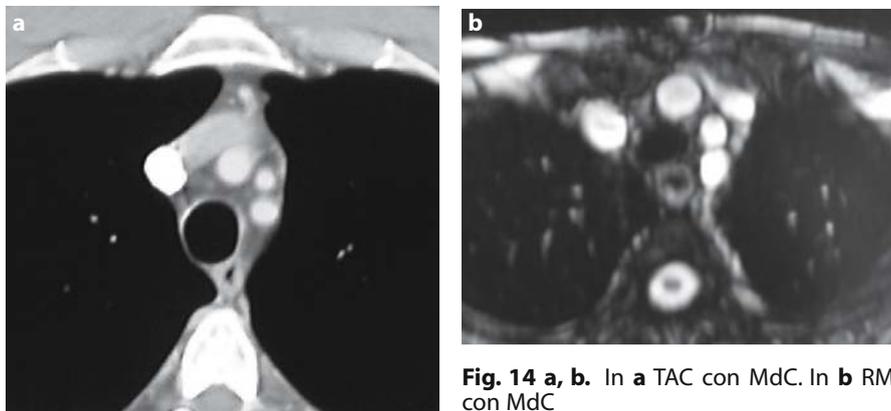
### Mediastino superiore

È ancorato alla parete toracica dalle limitanti pleuriche; anteriormente la riflessione dei foglietti pleurici individua la loggia timica.

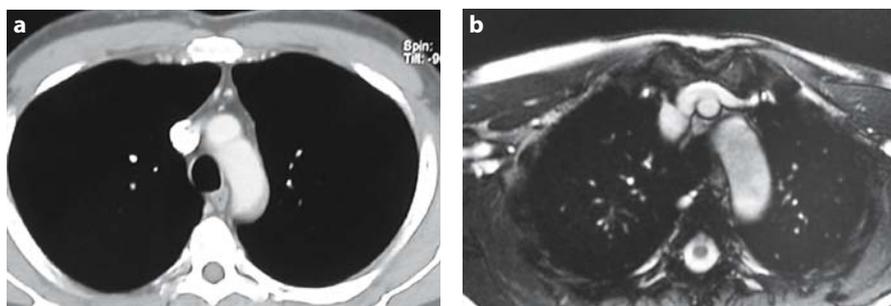
Le arterie carotide e succlavia di sinistra nascono autonomamente dall'arco aortico; a destra originano dal tronco arterioso comune braccio-cefalico.

La vena anonima di sinistra per congiungersi alla controlaterale attraversa il piano mediano, disponendosi davanti alle diramazioni arteriose.

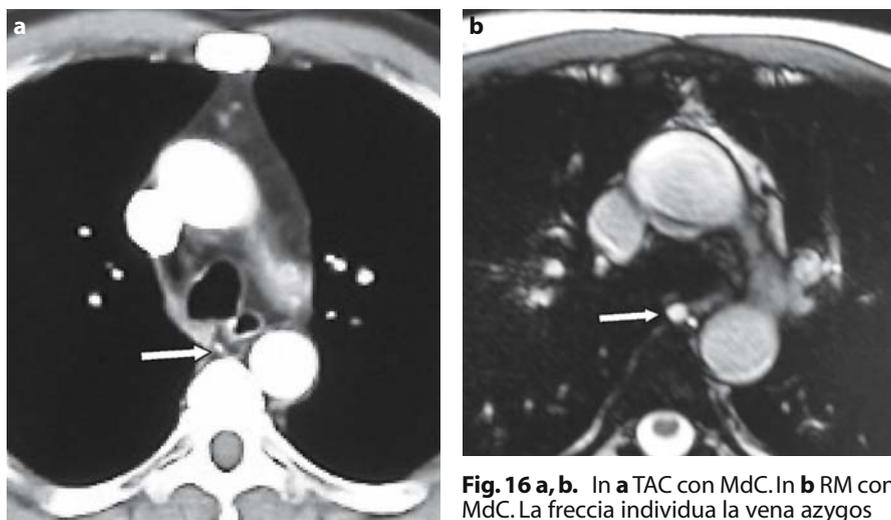
In sintesi, una scansione eseguita a livello della giunzione tra arco anteriore della prima costa e sterno evidenzia, dall'avanti all'indietro, la vena anonima sinistra mentre attraversa il piano mediano, tesa verso la vena omonima controlaterale; dietro ad essa l'arteria brachiocefalica, che proviene dall'arco aortico; a destra le arterie carotide e succlavia (Fig. 14).



**Fig. 14 a, b.** In **a** TAC con MDC. In **b** RM con MDC



**Fig. 15 a, b.** In **a** TAC con MdC. In **b** RM con MdC



**Fig. 16 a, b.** In **a** TAC con MdC. In **b** RM con MdC. La freccia individua la vena azygos

Nelle scansioni successive i vasi visibili sono l'arco aortico, la vena cava superiore e le branche ascendente e discendente dell'aorta (Figg. 15, 16).

Nel mediastino superiore terminano il loro tragitto la vena azygos, con il caratteristico incrocio anteriore verso la vena cava superiore, ed il dotto toracico, peraltro invisibile alla TAC.

Il sistema della vena azygos è ben individuato: l'emisistema inferiore, costituito dalle vene azygos ed emiazygos, risale le docce costo-vertebrali. La ricostruzione sul piano coronale identifica correttamente l'inflessione dell'emiazygos verso la vena azygos.

### Mediastino medio ed inferiore

Contiene la porzione distale della trachea, con i bronchi principali.

Le strutture vascolari arteriose sono costituite dalle porzioni ascendente e discendente dell'aorta.

La vena cava superiore è visibile subito dietro l'aorta ascendente.

Nella regione dell'ilo destro si individua l'arteria polmonare, davanti al bronco principale dello stesso lato e, successivamente, al bronco intermedio.

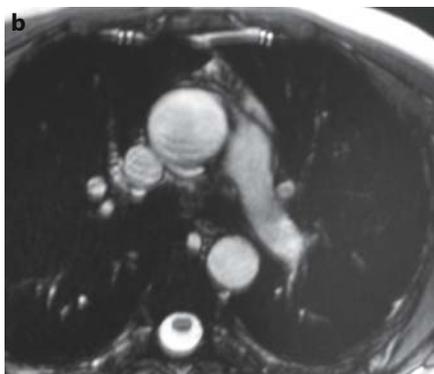
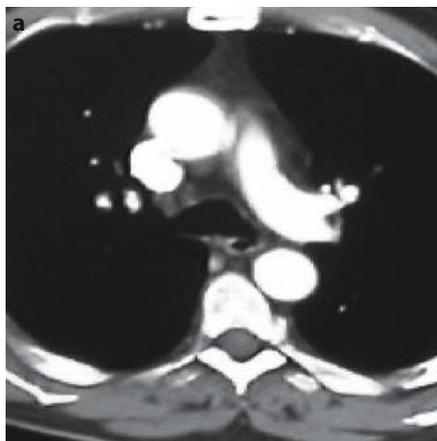
Il tronco arterioso polmonare incrocia la linea mediana, per disporsi a sinistra ed anteriormente, accollandosi al profilo parietale mediale dell'aorta ascendente. Qui origina la branca sinistra dell'arteria polmonare, che si inflette posteriormente per collocarsi dietro il bronco principale omolaterale (Fig. 17).

Nelle scansioni successive compaiono le vene polmonari.

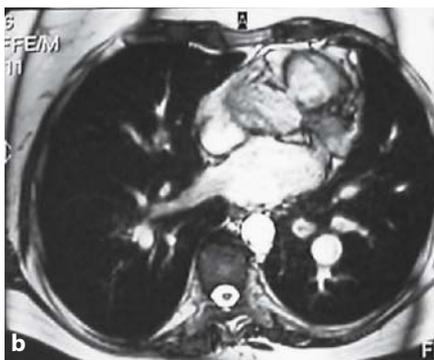
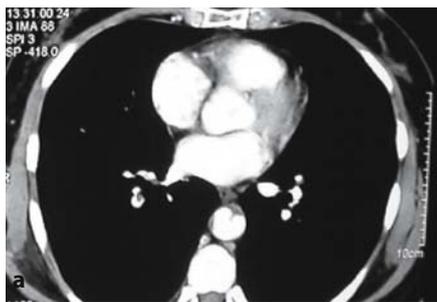
Analizzando le sezioni in sequenza, è facile ricostruire il tragitto dei vasi arteriosi e venosi fino alla loro origine dalle corrispettive cavità cardiache (Fig. 18).

Il cuore ha forma globosa ed appoggia direttamente sul piano diaframmatico.

Dietro al cuore sono riconoscibili la vena cava inferiore, l'esofago, l'aorta discendente, le vene azygos ed emiazygos.



**Fig. 17 a, b.** In **a** TAC con MdC. In **b** RM con MdC



**Fig. 18 a, b.** In **a** TAC con MdC. In **b** RM con MdC

## Recessi mediastinici

Gli organi mediastinici sono immersi in un tessuto lasso, di struttura adiposa, di solito in quantità modesta.

In alcuni distretti il cellulare lasso mediastinico è più abbondante ed individua spazi anatomici nei quali sono contenuti organi e stazioni linfonodali.

## Parete toracica

La visibilità dei muscoli è funzione della variabile consistenza del tessuto adiposo sottocutaneo, che costituisce ottimo contrasto naturale (Fig. 19).

## Diaframma

È mal identificabile, per il suo ridotto spessore e perché presenta densità uguale a quella delle strutture sottostanti.

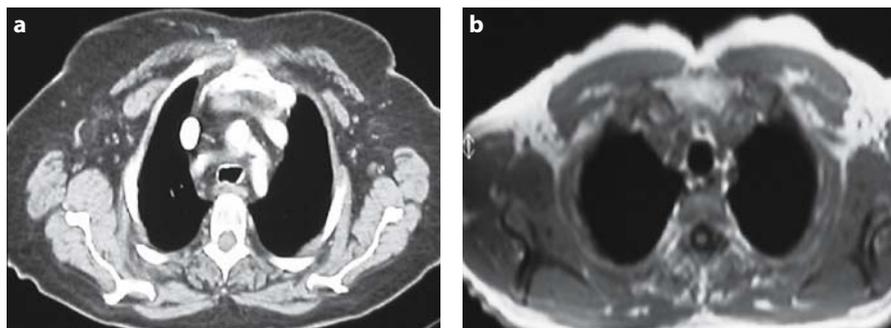
## Bronchi e vasi

Le scansioni-TAC sequenziali non sono adatte per una visione d'insieme delle arborizzazioni bronchiali; come correttivo, possono essere impiegate scansioni aggiuntive con opportuna inclinazione del gantry; la tecnica, pur semplice, è di ridotta utilità pratica, non essendo prospettabile, anche per motivi di ordine dosimetrico, un esame ripetuto secondo tutti i possibili piani di orientamento dei bronchi. Anche in questo caso la TAC spirale rivela le sue maggiori potenzialità, permettendo di ricostruire in via multiplanare quanto acquisito sul piano assiale.

I bronchi sono visibili fino alle ramificazioni di quarto ordine.

I vasi, in virtù della iperdensità relativa del contenuto ematico, sono apprezzabili fino alle regioni subpleuriche.

La distinzione tra vene ed arterie è agevole solo nella regione degli ili.



**Fig. 19 a, b.** In **a** TAC con MdC. In **b** RM con MdC. Parete toracica

Vasi e bronchi a decorso verticale appaiono, sezionati perpendicolarmente, come cerchi; decorrendo appaiati, assumono la caratteristica configurazione “a binocolo”, con il vaso opaco agevolmente distinguibile dal concomitante bronco, trasparente e delimitato da parete opaca. Rigorosamente uguale il loro calibro.

Se il tragitto è obliquo, le medesime strutture assumeranno forma di ovoidi; di tubuli, qualora siano orientati orizzontalmente.

Le tecniche ad alta risoluzione (HRCT polmonare) identificano vasi e bronchi fino al livello massimo di risoluzione del sistema, che corrisponde al calibro del bronchiolo terminale e della arteria centrolobulare, con l'interstizio che delimita il lobulo polmonare secondario.

## **Pleura**

In condizioni di normalità i foglietti pleurici, con il tessuto adiposo sub- ed extra-pleurico, il muscolo intercostale e la fascia endotoracica (l'insieme di queste strutture è radiologicamente definito come “limitante pleurica”) sono rappresentate nelle immagini TAC come linea stratificata di spessore submillimetrico, che avvolge il parenchima polmonare sia sul versante paracostale che su quello mediastinico.

La TAC spirale consente ottimale visualizzazione ed analisi anche delle scissure interlobari e del legamento polmonare.

## **TAC ed RM nella valutazione del tumore polmonare**

Queste metodologie d'immagine vanno considerate come indagini integrate, dove la TAC offre maggiore risoluzione spaziale, con possibilità di caratterizzazione morfologica e strutturale; la RM possiede maggiore specificità nella caratterizzazione tissutale e diventa indispensabile nei pazienti che non possono eseguire la TAC, perché allergici al mdc iodato.

Classificazione TNM (Mountain, 1997) del tumore polmonare (Tabella 1) (Figg. 20, 21).

### **Il parametro T**

La codifica del fattore T è stata di recente modificata, rispetto alla formulazione di Mountain (Tabella 2).

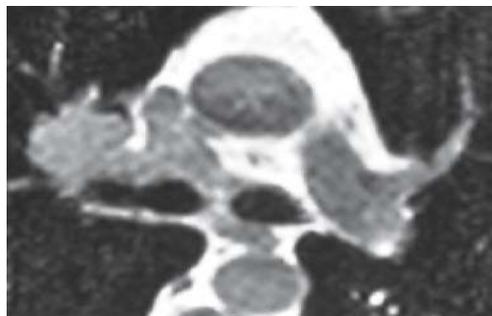
L'esistenza di un nodulo nello stesso lobo della neoplasia indica T4; se il nodulo è in un altro lobo la classificazione diventa M1.

### **Il parametro N**

TC ed RM non sanno distinguere i linfonodi patologici da quelli normali; il criterio discriminante è quello dimensionale, per cui linfonodi con minor diametro superiore al centimetro sono considerati patologici.

**Tabella 1.** Classificazione TNM (Mountain, 1997) del tumore polmonare

Stadio	TNM
0	Carcinoma in situ
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N0M0 T1N2M1 T2N2M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	Qualsiasi T o N, M1

**Fig. 20.** RM: scansione T1-dipendente. Neoplasia ilare destra, con infiltrazione del grasso mediastinico. Stadio IIIA**Fig. 21.** TAC con MdC: neoplasia ilare destra con infiltrazione del grasso mediastinico e coinvolgimento di linfonodi omo- e controlaterali; stenosi serrata del bronco intermedio. Stadio IIIB

**Tabella 2.** Tumore primitivo (parametro T)

TX	La presenza del tumore primitivo non può essere dimostrata, oppure la diagnosi è basata sulla presenza di cellule neoplastiche nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale ma la neoplasia non è stata visualizzata durante la broncoscopia
T0	Nessuna evidenza di neoplasia
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore del diametro massimo inferiore a 3 cm, separato dai foglietti pleurici, senza evidenza broncoscopica di invasione neoplastica prossimale al bronco lobare
T2	Tumore con almeno una delle seguenti caratteristiche: 1. diametro massimo maggiore di 3 cm 2. coinvolgimento del bronco principale a più di 2 cm di distanza dalla carena 3. invasione della pleura viscerale 4. presenza di atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare ma non interessa l'intero polmone
T3	Tumore di qualsiasi dimensione che invade direttamente una delle seguenti strutture: 1. parete toracica, diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale 2. bronco principale a meno di 2 cm di distanza dalla carena, ma senza interessamento della stessa 3. presenza di atelettasia o polmonite ostruttiva di un intero polmone
T4	Tumore di qualsiasi dimensione che invade una delle seguenti strutture: 1. Mediastino, cuore, grossi vasi, esofago, vertebre, carena 2. Presenza di effusione pleurica e/o pericardica o presenza di nodulo(i) satellite(i) nel medesimo lobo polmonare della neoplasia primitiva

## Il parametro M

Il fattore M, giudizio di estensione a distanza della malattia, è indagato ottimamente dalla TAC, capace di esplorazioni *total body* in pochi secondi.

Sedi preferenziali di metastatizzazione (in ordine di maggior frequenza):

- surreni (nel 37 % dei casi di tumore polmonare in prima stadiazione sono presenti metastasi surrenaliche);
- encefalo;
- osso (soprattutto in caso di microcitoma ed adeno-carcinoma; localizzazioni preferenziali: midollo, nel 40% dei casi, vertebre, nel 70% dei casi, pelvi, nel 40% dei casi, femore, nel 25% dei casi, le metastasi possono essere osteolitiche -2/3 dei casi ed osteoblastiche -1/4 dei casi);
- fegato;
- reni;
- polmone controlaterale;
- apparato gastro-enterico.

Nessuna metodologia di immagine è in grado di definire esattamente il TNM.

La classificazione del parametro T non si basa infatti sui soli caratteri dimensionali o di infiltrazione, ma è necessario conoscere il coinvolgimento eventuale di trachea e grossi bronchi: per questo è necessaria l'integrazione broncoscopica.

Nel caso del parametro N, il solo dato dimensionale non è di sicuro affidamento per giudicare il coinvolgimento neoplastico dei linfonodi, rendendosi spesso necessaria la mediastinotomia anteriore preoperatoria e la PET.

Nel caso del parametro M, possono esistere metastasi ossee non rilevabili o dubbie sia alla TAC che all'RM (necessaria l'integrazione scintigrafica) e lesioni focali epatiche di significato ambiguo (ecografia con MdC).

Le ricostruzioni multiplanari rendono meglio apprezzabili le zone critiche (passaggio cervico-toracico e toraco-addominale), eliminando gli effetti di volume parziale.

Si sottolinea, a questo proposito il contributo prezioso della RM, insostituibile mezzo d'indagine nella esatta definizione del tumore dell'apice polmonare (tumore di Pancoast), con possibilità di documentazione anche dell'eventuale coinvolgimento del plesso brachiale (sindrome di Bernard-Horner).

La TAC spirale è entrata di diritto anche negli studi di screening del tumore polmonare, per la capacità di riconoscere lesioni di dimensioni anche minime, classificabili al livello T1, T2, T3A e quindi tutte suscettibili di intervento chirurgico radicale.

Rimane aperta la discussione sulla reale utilità della ablazione chirurgica di queste piccole lesioni, e quindi sulla utilità pratica delle campagne di screening, per la rilevante frequenza di falsi positivi.

## La medicina nucleare

La scintigrafia tradizionale è stata progressivamente sostituita dalle tecniche di tomografia computerizzata (*Emission Computer Tomography*, ECT) che rilevano la distribuzione della radioattività in un determinato strato di tessuto o di organo utilizzando i segnali emessi dalla sostanza radioattiva incorporata. Questa metodica ha completamente sostituito la tomografia analogica nella quale la formazione dell'immagine scintigrafica avviene con metodo geometrico meccanico.

I vantaggi di questa nuova metodologia sono rappresentati dal miglioramento dell'immagine in quanto tecnica tomografica e dalla possibilità di ricavare informazioni fisiopatologiche derivanti dall'analisi della distribuzione e della concentrazione del tracciante.

Si distinguono due tipi di ECT in rapporto a due procedimenti fondamentali di creazione e di rilevazione delle radiazioni: la SPECT o SPET (*Single Photon Emission Computer Tomography*) utilizzate da alcuni decenni e la PET (*Positron Emission Tomography*), di recente impiego clinico.

La SPECT è caratterizzata da emissione di fotoni singoli emessi da radionuclidi gamma-emittenti la cui rilevazione viene conteggiata mediante gamma camera rotante secondo una traiettoria circolare generalmente intorno all'asse longitudinale del paziente e con ricostruzione dell'oggetto attraverso proiezioni multiple; il volume dell'oggetto da ricostruire è suddiviso in tante piccole unità volumetriche elementari, "voxel", il cui numero e dimensioni sono dipendenti dalla quantità di pixel della matrice utilizzata moltiplicata per il numero degli strati nei quali viene

suddiviso l'oggetto stesso. Le elaborazioni delle immagini e l'eliminazione di eventuali artefatti è affidata al sistema informatico della gamma-camera.

Esistono vantaggi rispetto alla PET legati all'utilizzo di abituali apparecchi di rilevazione ed all'impiego di tradizionali radionuclidi con emivita sufficientemente lunga, generalmente presenti in ogni centro di Medicina Nucleare.

L'utilità di questa metodologia nell'impiego clinico da qualche tempo ha riacquisito importanza con l'ottenimento di unità ibride quali la SPECT-CT.

Gli svantaggi sono rappresentati da una qualità inferiore dell'immagine, dalla ridotta accuratezza diagnostica e da una risoluzione spaziale non ottimale. Inoltre non è utilizzabile nello screening e nella stadiazione del cancro né di altre malattie.

La PET è una metodica recente. In tempi passati veniva impiegata a scopo di ricerca nell'ambito delle neuroscienze, oggi il suo impiego clinico principale è nella caratterizzazione delle neoplasie, nella valutazione della loro reale estensione, nella valutazione della risposta alla terapia e nella precocità di eventuale ripresa evolutiva.

Questa metodica è caratterizzata dalla rilevazione in coincidenza da parte di due rilevatori uguali, di due fotoni di annichilazione prodotti da radionuclidi positroni-emittenti che vengono poi amplificati e trasformati in segnali elettronici. Le immagini PET presentano una migliore rappresentazione, in quanto l'attenuazione è notevolmente ridotta per effetto della energia delle radiazioni (511 Kev); inoltre sia il potere risolutivo sia il rapporto segnale /rumore sono elevati in quanto vengono rilevati soltanto i fotoni di annichilazione e l'efficienza di conteggio è particolarmente elevata poiché il sistema di rilevazione non necessita di collimatore. Tutti questi fattori, in pratica, sono indipendenti dalla profondità alla quale si trova la sorgente.

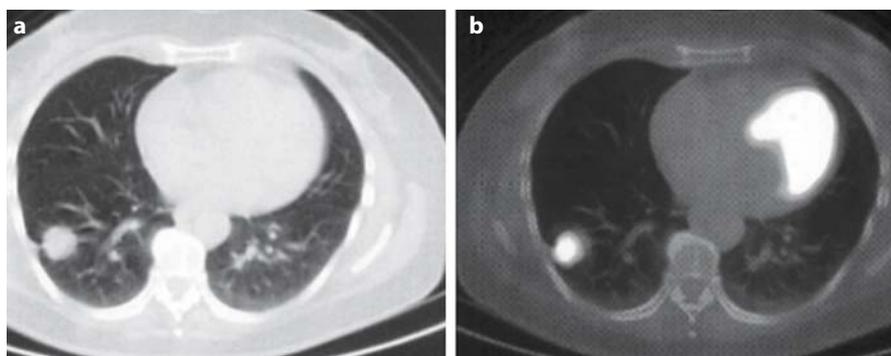
Il maggiore svantaggio alla diffusione di questa metodologia è rappresentato dall'elevato costo e dal fatto che i radionuclidi positrone-emittenti utili sul piano clinico hanno una emivita fisica molto breve che rende necessaria la presenza, nelle immediate vicinanze, di un ciclotrone e di un laboratorio di radiochimica.

I radiofarmaci a cui viene fatto riferimento sono quelli maggiormente impiegati nelle applicazioni cliniche sia per studi metabolici che per studi di perfusione e di recettorialità. Tra i primi vi è il 18 F-FDG, sempre impiegato per lo studio dei tumori e della vitalità miocardica. Questo radio-farmaco mima il metabolismo del glucosio ed essendo questo incorporato dai tessuti avidi di glucosio quali quelli neoplastici, viene utilizzato nella loro identificazione (Fig. 22).

L'incorporazione del radiofarmaco nelle cellule maligne consente l'identificazione della lesione primaria e delle eventuali localizzazioni secondarie con rilevazione di metastasi linfonodali fino a dimensioni di 5 mm.

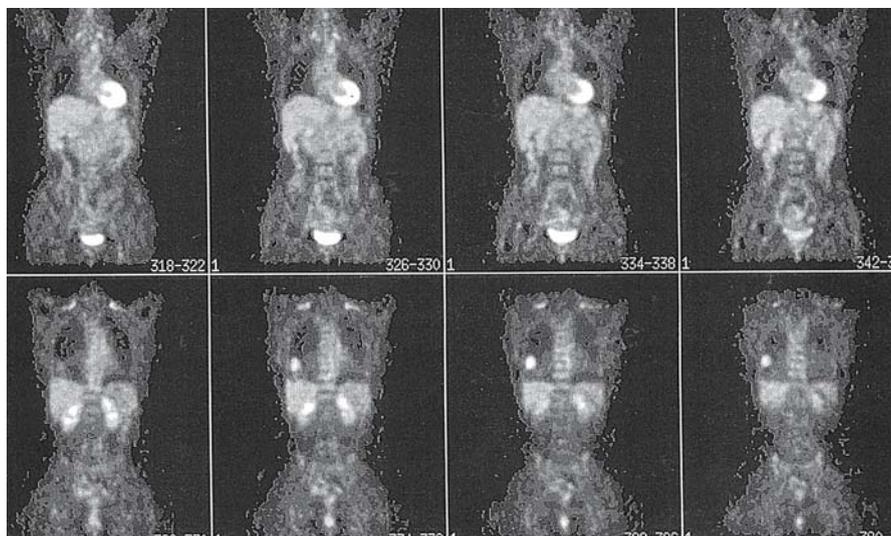
Altri traccianti possono essere utilizzati per la metodica PET, in particolare gli aminoacidi quali la metionina e la lecitina; questi vengono marcati con  $^{11}\text{C}$  prodotto in ciclotrone per bombardamento dell'azoto; gli aminoacidi vengono impiegati per il metabolismo proteico ( $^{11}\text{C}$ -metionina e  $^{11}\text{C}$ -tiroxina), per la valutazione della proliferazione cellulare (18F-fluorotimidina e  $^{11}\text{C}$ -timidina).

Considerando che la PET fornisce informazioni di tipo metabolico funzionale mentre la CT rileva gli aspetti anatomico-strutturali degli organi e dei tessuti con



**Fig. 22 a,b.** TC (a), PET-TC 18FDG (b): ipercaptazione patologica del nodulo solitario in corrispondenza del territorio postero-basale destro

una maggiore risoluzione spaziale, si presenta la necessità di confrontare e possibilmente sovrapporre i relativi quadri. Nasce quindi la necessità di realizzare un sistema ibrido di esatta sovrapposizione (fusione) delle immagini CT e PET che renda possibile ottenere un sinergismo informativo funzionale-anatomico pur in presenza di separata metodica di realizzazione delle due immagini. Si realizza in tal modo un tomografo PET-CT fondamentalmente basato sull'abbinamento di uno scanner CT con un complesso anulare rotante PET articolato su un singolo sostegno compatto (gantry). Viene prodotta un'immagine di fusione elettronica con vari vantaggi rispetto alla sola PET: preciso posizionamento del paziente mediante CT; accurata registrazione delle immagini anatomiche e funzionali di qualsiasi parte del corpo (Fig. 23), esecuzione in tempi brevi della correzione per l'at-



**Fig. 23.** PET-CT, acquisizione *whole body* per ricerca di metastasi

tenuazione PET basato su immagini trasmissive CT che non sono influenzate dalla iniezione del tracciante; infine, migliora la definizione della distribuzione spaziale del tessuto patologico, dell'edema, della necrosi e della sclerosi per un'accurata pianificazione della terapia e per una valida valutazione prognostica del processo morboso.

## Impiego degli ultrasuoni in ambito toracico

### Indicazioni

L'ecografia del polmone, della pleura e della parete toracica, costituisce un uso intelligente della tecnologia che chiude il gap tra la radiologia convenzionale e la TC. Le principali indicazioni attuali sono riportate nella Tabella 3.

I vantaggi derivanti dall'impiego degli ultrasuoni in ambito toracico sono riportati nella Tabella 4.

### Limiti

La metodica diviene utilizzabile quando l'aria viene eliminata da una porzione di polmone a contatto con la parete per il formarsi di una adeguata "finestra" di osservazione.

**Tabella 3.** Impiego degli ultrasuoni in ambito toracico

- 
- Caratterizzazione di lesioni della parete toracica (lesioni extrapleuriche) occupanti spazio
  - Caratterizzazione di lesioni pleuriche
  - Caratterizzazione di masse del mediastino anteriore, superiore e dell'angolo cardio-frenico
  - Indagine complementare per lo studio dell'emitorace radio-opaco (fibrotorace, masse solide pleuropolmonari, eventuale versamento)
  - Studio dell'area di confine toraco-addominale; in particolare, possibilità di caratterizzazione della "area nuda del fegato" in pazienti con ascite, raccolte subfreniche o lesioni ad estensione trans-diaframmatica
  - Metodica di guida per la toracentesi e per la biopsia
  - Valutazione della dinamica del diaframma
  - Valutazione strutturale delle "lesioni occupanti spazio" del polmone
- 

**Tabella 4.** Vantaggi derivanti dall'impiego degli ultrasuoni in ambito toracico

- 
- Metodica non invasiva nei pazienti in terapia intensiva
  - Eccellente risoluzione spaziale con largo campo di vista e ottima rappresentazione dei punti di repere anatomici per le lesioni da sottoporre a trattamento bioptico
  - Utilizzo di più scansioni
  - *Follow-up* a brevi intervalli in pazienti ad alto rischio o non trasportabili
  - Bambini: studio dei processi pleuro-polmonari con possibilità di demarcazione delle atelettasie, dei versamenti e di piccoli focolai ascessuali
-

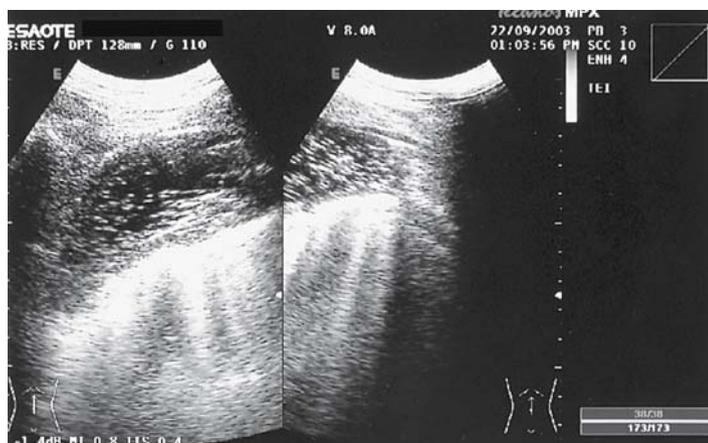
Gli US (ultrasuoni) non possono essere utilizzati per lo studio del parenchima normalmente aerato a causa dell'eccessivo scarto di impedenza acustica fra la parete ed il parenchima stesso.

Gli US non possono essere utilizzati in presenza delle cosiddette “zone blindate” dovute a ragioni anatomiche: regione scapolare, spazio interlobare (lesioni intraparenchimali).

## Versamento pleurico

Il versamento pleurico appare come uno spazio anecogeno a margini netti. La sensibilità è elevata con visualizzazione anche di piccoli versamenti (10-20 cc).

L'ecografia è utile per: a) la caratterizzazione strutturale del versamento (frustoli in sospensione o livello fluido-fluido in sede declive; b) per la diagnosi differenziale tra versamento libero e saccato che si basa sulla morfologia e sullo spostamento nei vari decubiti (Fig. 24); c) può contribuire al bilancio di un versamento neoplastico (Fig. 25).



**Fig. 24.** Versamento saccato a carattere empiematico con struttura poli-microbulla-re



**Fig. 25.** Versamento neoplastico con aspetti mammellonati lungo il versante viscerale

## Caratterizzazione delle atelettasie

Da compressione: morfologia triangolare del parenchima polmonare, accentuazione dei segnali di flusso all'eco-color-Doppler (Figg. 26-28).

Da ostruzione: broncogramma fluido anecogeno, da ostruzione centrale (Fig. 27).



**Fig. 26.** Atelettasia da compressione. Presenza di versamento libero con quota di parenchima atelettasico a morfologia triangolare



**Fig. 27.** Atelettasia da ostruzione. Modesta quota fluida del parenchima atelettasico nel cui contesto si apprezza broncogramma fluido anecogeno con morfologia a limiti indistinti



**Fig. 28.** Atelettasia da compressione (CNTI). Aumento dei segnali di flusso al campionamento mediante modulo Eco Color Doppler e dopo somministrazione di mdc (II generazione)

## Applicazioni di nicchia

L'ecografia del polmone con mezzo di contrasto (mdc di II generazione) realizza un nuovo modo di “vedere”.

Il MdC è significativo nella sindrome parietale o extrapleurica (fibroma pleurico, mesotelioma, lesioni di parete); nella valutazione dell'emitorace opaco (possibilità di differenziare le atelettasie benigne da processi espansivi maligni, caratterizzazione strutturale dell'atelettasia rotonda); nella ecoendoscopia per la valutazione mediante mdc e Color Doppler di stazioni linfonodali mediastiniche “nascoste”, come quelle del mediastino antero-superiore destro e quelle adiacenti al bronco principale di sinistro; quale contributo allo *staging* e *restaging* in pazienti oncologici già sottoposti ad altre metodiche di imaging.

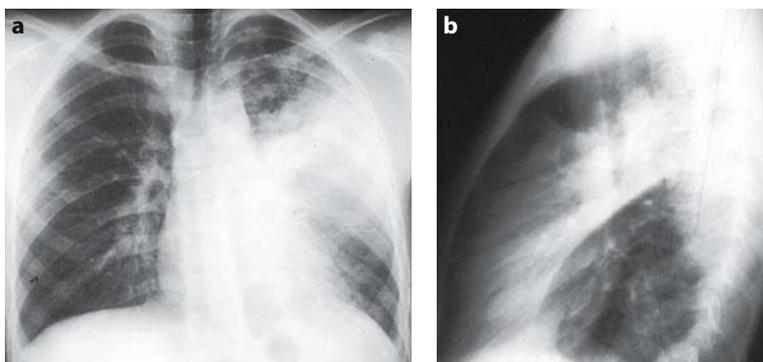
## Prospettive future

L'imaging “basato sull'evidenza” comporta la descrizione di un “pattern” di impregnazione della lesione, ossia la dimostrazione di una neoangiogenesi al fine di esplorare in modo intelligente le nuove possibilità delle metodiche di imaging impiegate.

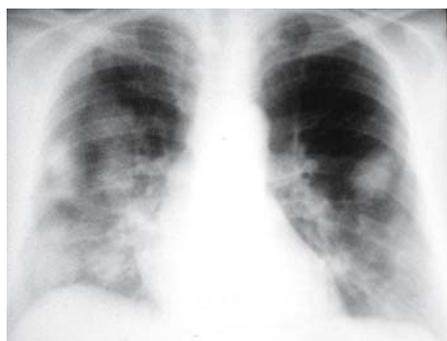
## Le polmoniti – Ruolo dell'imaging

La diagnostica per immagini delle polmoniti deve essere affidata quasi esclusivamente alla radiografia del torace (RT), salvo casi di difficile interpretazione o l'insorgenza di complicanze (escavazione, empiema, pneumotorace, emottisi) che possono richiedere l'impiego della TC. Il ruolo della RT è quello di: documentare il focolaio flogistico, validarne la compatibilità con il sospetto clinico, stabilire la sede, estensione, caratteri semeiologici, monitorarne il decorso, identificare eventuali complicanze. Dal punto di vista morfologico distinguiamo quattro modelli radiografici di polmoniti, basati su correlazioni anatomo-radiologiche.

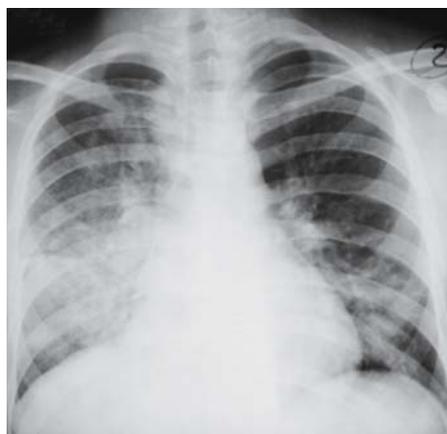
1. Il *modello alveolare* (o polmonite lobare): riconosce quale momento patogenetico il riempimento di essudato degli spazi aerei in risposta all'insulto batterico prodotto direttamente sulle pareti alveolari; segue una rapida confluenza e diffusione tramite le vie della ventilazione collaterale. Radiologicamente l'evento si presenta con il reperto di formazioni nodulari a contorni sfumati, rapidamente confluenti e tendenti alla consolidazione con una estensione segmentaria e lobare (sindrome da riempimento alveolare). Il processo flogistico non supera le scissure pleuriche interlobari. Tipica è la polmonite da pneumococco (Fig. 29).
2. Il *modello lobulare* (o bronco-polmonite): l'insulto batterico cade in primis sulle pareti bronchiolari con successivo interessamento alveolare. La flogosi ha un'estensione di tipo lobulare e densità cotonosa, disomogenea (Fig. 30).



**Fig. 29.** RT PA e LL: opacità nodulari rapidamente confluenti fino alla formazione di un'opacità omogenea estesa a gran parte del lobo superiore di sinistra (polmonite lobare)

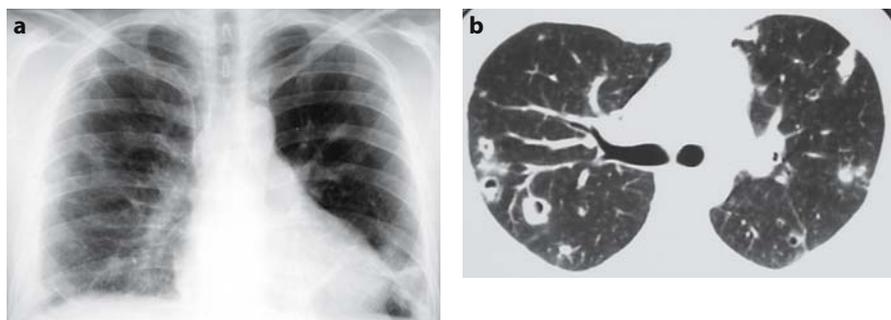


**Fig. 30.** RT PA, formazioni nodulari di densità cotonosa su entrambi gli ambiti polmonari, di estensione lobulare: broncopolmonite o polmonite lobulare



**Fig. 31.** RT PA: diffuso impegno delle strutture interstiziali di tipo microreticolo-nodulari in campo medio basale bilateralmente

3. Il *modello interstiziale* si può presentare con un pattern di tipo lineare, reticolare, micronodulare o misto. È di più comune riscontro nelle infezioni virali o da micoplasma (Fig. 31).



**Fig. 32 a, b.** **a** RT, opacità nodulari pluridimensionali bilaterali in parte escavate. **b** HRCT, aree di consolidazione parenchimale nodulari alcune delle quali escavate (emboli settici)

4. Il *modello da disseminazione ematogena*: è costituito da formazioni nodulari di dimensioni variabili da qualche millimetro fino a 3 centimetri, spesso in progressiva escavazione, caratterizzati da rapporto angio-centrico (Fig. 32). In un adeguato contesto clinico è facile distinguerli dalle metastasi.

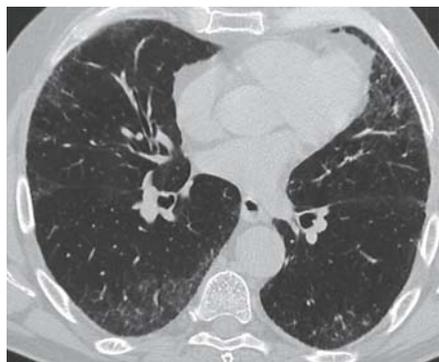
## Le pneumopatie infiltrative diffuse

È un gruppo eterogeneo di malattie che colpiscono quasi esclusivamente il parenchima polmonare ed interessano tendenzialmente in modo diffuso l'intero polmone con lesioni di tipo prevalentemente intralobulari ma con possibile interessamento dei setti interlobulari.

Ha costituito da sempre un gruppo numeroso di malattie molto difficili da inquadrare dal punto di vista della diagnostica per immagini. La disponibilità della HRCT e l'esperienza multidisciplinare (radiologica, clinica ed istologica) hanno consentito negli ultimi anni progressi sorprendenti con risultati diagnostici specifici molto più accurati rispetto al recente passato. Il successo è correlato con la identificazione di pattern diagnostici di riferimento, ovvero di modelli di riferimento anatomo-radiologici compatibili con un determinato raggruppamento di patologie possibili. I principali pattern sono quattro: reticolare (Fig. 33), nodulare (Fig. 34), alveolare (Fig. 35), cistico (Fig. 36).

Ovviamente esistono forme miste. Ad esse vanno aggiunti i concetti di: addensamento "a vetro smerigliato" (è quello tenue attraverso il quale restano visibili i vasi) (Fig. 37) e di *tree-in-bud* (opacità ramificate sottili terminanti con nodolini, espressione generica di bronchioli ispessiti con estremità alveolari zaffate di materiale flogistico) (Fig. 38).

L'impiego della HRCT, combinata con la lettura basata sui pattern anatomo-radiologici, ha aperto la possibilità d'interpretare correttamente anche il mondo delle polmoniti interstiziali idiopatiche, la più comune e temibile delle quali è rappresentata dalla fibrosi polmonare idiopatica (istologicamente UIP = *Usual Interstitial Pneumonia*) caratterizzata da pattern cistico (Fig. 39).



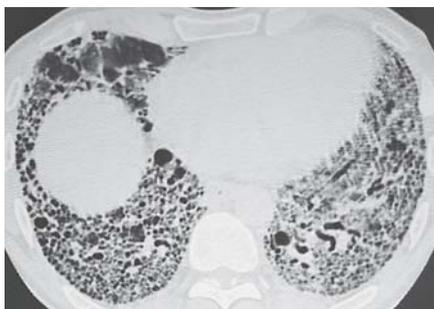
**Fig. 33.** HRCT, tenui opacità reticolari con diffuso ispessimento dell'interstizio lobulare



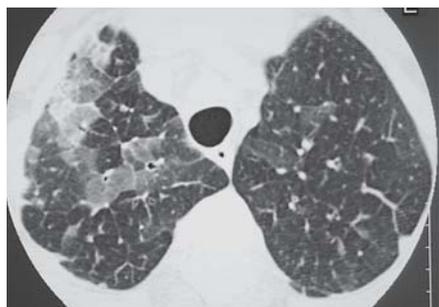
**Fig. 34.** HRCT, formazioni micro-nodulari rotondeggianti a margini netti con distribuzione periscissurale e subpleurica



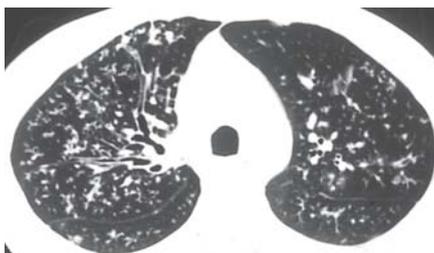
**Fig. 35.** HRCT, aree di iperdensità a "vetro smerigliato" con distribuzione lobulare a chiazze



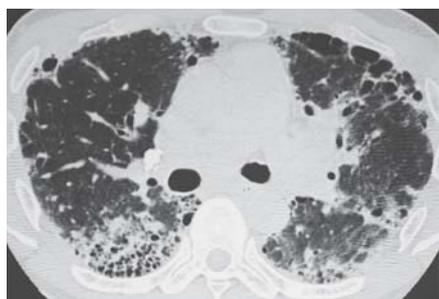
**Fig. 36.** HRCT, micro-cisti, pluristratificate in corrispondenza dei territori posteriori basali in UIP



**Fig. 37.** HRCT, aree di aumentata densità polmonare a "vetro smerigliato"



**Fig. 38.** HRCT, opacità in parte ramificate che terminano con opacità nodulari a margini sfumati come "albero in fiore"; coesistono ispessimenti peribronchiali



**Fig. 39.** HRCT, impegno dell'interstizio assiale e periferico con distorsione dell'architettura parenchimale. Bronchiectasie da trazione; formazioni cistiche pluristratificate in sede perimantellare ed in postero-basale

## La broncopneumopatia cronica ostruttiva

L'imaging nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è rappresentato essenzialmente dalle due principali patologie che la causano ovvero la bronchite cronica (BC) e l'enfisema, che illustreremo separatamente.

Il radiogramma del torace (RT) ancora oggi è la metodica di primo impiego nello studio di queste affezioni.

Nella BC, il RT è normale nella metà dei casi e solo in rapporto ad infezioni ricorrenti, con reazioni flogistiche endo- e peribronchiali di una certa entità, o con evoluzione in senso organizzativo (fibrosi peribronchitica) possono essere presenti moderata iperinsufflazione, oligoemia o più spesso accentuazione del disegno polmonare con perdita di nettezza dei profili bronco-vasali, ispessimento delle pareti bronchiali fino a realizzare il cosiddetto "torace sporco" (*dirty lung*).

Mentre la broncografia, oggi abbandonata, forniva reperti del processo flogistico cronico, quali l'ectasia delle ghiandole mucose all'interno delle pareti bronchiali fino alla visualizzazione di formazioni pseudo diverticolari e le bronchiectasie, il RT oggi serve soprattutto per escludere altre patologie (TBC, neoplasie etc) aventi in comune con la BC sintomi come tosse ed espettorato o per evidenziare eventuali complicanze.

I reperti più comuni della BC dimostrabili con la HRCT sono rappresentati dall'ispessimento delle pareti bronchiali, dai tappi di muco endoluminali, da aree di intrappolamento espiratorio e dai segni connessi all'infiammazione delle piccole vie aeree, quali i noduli centrolobulari, le opacità ad albero in fiore (*tree-in-bud*), le bronchioloectasie, le aree di aumentata densità a tipo "vetro smerigliato".

Per l'enfisema polmonare, il RT può mostrare segni diversi a seconda di quale tipo di enfisema esamineremo. Nell'enfisema "A", corrispondente al tipo clinico del *pink puffer* con dispnea prevalente, cianosi tardiva e tardiva ipertensione polmonare il RT evidenzierà i segni dell'iperinsufflazione, l'oligoemia, l'intrappolamento aereo espiratorio, la deformazione della trachea e le bolle. Nell'enfisema "B", corrispondente al tipo clinico del *blue and bloated*, avremo moderata iperinsufflazione, aspetto sporco del disegno polmonare e precoci segni di ipertensione polmonare o quadro cuore polmonare cronico.

La HRCT, con immagini che hanno la valenza dell'anatomia patologica macroscopica, ha determinato il grande progresso nella tipizzazione morfologica, nei rilievi funzionali e nel bilancio di estensione dell'enfisema.

La classificazione all'HRCT dell'enfisema comprende tre varianti principali in base alla distribuzione delle lesioni all'interno del lobulo secondario: centrolobulare, panlobulare e parasettale.

L'*enfisema centrolobulare* (Fig. 40), tipico del fumatore, appare come un'area ipodensa, centrata spesso dal residuo dell'arteriola centrolobulare. Prevale nei lobi superiori.

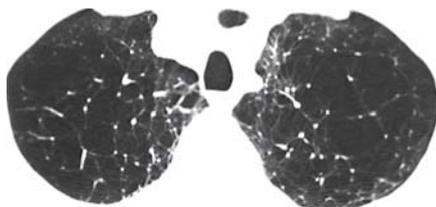
L'*enfisema panlobulare* (Fig. 41) appare alla HRCT con vaste aree di ipodensità con rottura dei setti interlobulari prevalente nei lobi inferiori, oligoemia e vasi che in periferia appaiono amputati. Si possono associare bronchiectasie e bolle.

Infine, l'*enfisema parasettale* (Fig. 42) che si mostra alla HRCT con aree ipodense similcistiche periferiche, allineate in un unico strato e disposte lungo le limitanti pleuriche. Evolve frequentemente verso la forma bollosa.

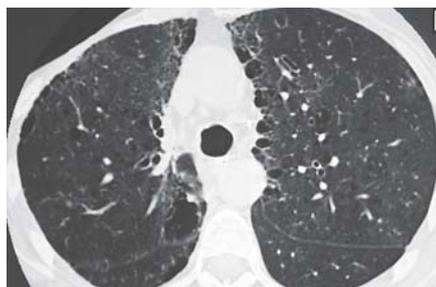
L'imaging delle BPCO è in rapida evoluzione e conquista un ruolo sempre più determinante. Si è passati dalla RT, che conferma la diagnosi clinica di BPCO, alla HRCT che è stata determinante nella conoscenza dell'enfisema. Oggi l'introduzione della tecnologia multidetettore, permettendo la produzione di immagini multiplanari e tridimensionali delle vie aeree di qualità superiore e l'uso delle acquisizioni del volume polmonare, rendono possibile una valutazione anche quantitativa dei volumi di enfisema. Tutto ciò porterà ad utilizzare sempre di più la TC per migliorare la comprensione della fisiopatologia delle BPCO.



**Fig. 40.** HRCT: piccole areole cistiche senza pareti, di dimensioni sub-lobulari: enfisema centrolobulare



**Fig. 41.** HRCT, zone di enfisema panlobulare



**Fig. 42.** HRCT, areole cistiche disposte in singolo strato in sede subpleurica sul versante mediastinico: enfisema parasettale

## Tubercolosi e micobatteriosi atipiche

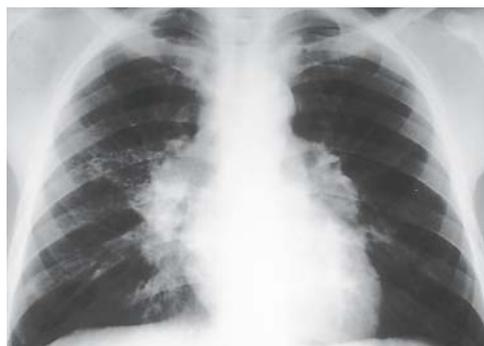
### Tubercolosi

La tubercolosi (TB) rappresenta a tutt'oggi e in tutto il mondo uno dei problemi sanitari principali. Si valuta che un terzo della popolazione mondiale ne sia infetta e che 90 milioni di individui svilupperanno la malattia entro il 2015. Rispetto all'età, nei Paesi più evoluti, l'infezione tubercolare disegna oggi una curva con andamento bimodale, con un primo picco nella terza decade di vita (corrispondente all'infezione primaria) ed un secondo al sesto decennio, quest'ultimo caratterizzato da aspetti biologici, anatomo-radiologici e clinici abbastanza peculiari da permettere di parlare di una vera e propria malattia TB nel soggetto anziano. Nei giovani, in età compresa tra i 20 e i 30 anni, la TB primaria deve essere differenziata dal linfoma di Hodgkin (LH), dalla sarcoidosi e da alcune virosi respiratorie.

Nell'anziano, circa il 90% dei casi di tubercolosi sono dovuti a riattivazione dell'infezione primaria. La linfoadenopatia è il segno radiografico caratteristico della TB primaria. Le stazioni paratracheali di sinistra e ilari sono le più frequentemente interessate, ma le combinazioni possono essere le più svariate, compresa quella ilare bilaterale e la mediastinica isolata (Fig. 43).

Il coinvolgimento parenchimale appare comunemente come un'area di consolidazione omogenea, a distribuzione lobare o segmentaria e, in una percentuale variabile radiologicamente dal 12 al 24%, può essere multifocale. Possono coesistere atelettasie ostruttive per coinvolgimento delle vie aeree, mentre la consolidazione circoscritta di distretti polmonari inferiori o l'assenza di manifestazioni sono altri segni radiografici documentati. Infine, sebbene poco frequente, il versamento pleurico può essere l'unico segno radiografico indicativo della presenza di TB primaria negli adulti.

Nel soggetto anziano sono comuni le forme a lenta evoluzione, considerate croniche, e le riattivazioni di malattia spesso mal distinguibili dagli esiti fibrotici. Nel corso di una sintomatologia aspecifica e non grave, è frequente la confusione con malattie cardio-respiratorie, la bronchite cronica o malattie genericamente chiamate "della vecchiaia".



**Fig. 43.** RT: tumefazioni linfonodali ilari bilaterali (TBC primaria)

Non essendo il reperto anatomico-radiologico patognomonico di malattia TB si può andare allora incontro a ritardi di diagnosi con conseguente evoluzione sfavorevole della malattia.

Il riscontro del bacillo di Koch nell'espettorato, non esclude la possibilità di una coesistenza della TB con altre patologie, ed in particolare tra esse il cancro. Nell'adulto, in presenza di emottisi, va sempre evocato il sospetto di tumore polmonare e di fronte a lesioni equivoche è sempre necessaria una valutazione clinico-radiologica accurata, a cui deve seguire un esame dell'espettorato o un BAL o un esame bioptico.

Nell'ambito delle manifestazioni anomale osservabili attualmente, un modello tutto nuovo è rappresentato dalla correlazione tra TB e infezione da HIV.

Gli aspetti clinico-radiologici sono fortemente dipendenti dal grado di depressione immunitaria, ma in generale comunque le manifestazioni clinico-radiologiche della TB sono le stesse dei soggetti normoimmuni, sebbene caratterizzate da espressioni più gravi e più estese. Con il peggioramento delle difese immunitarie poi insorgono caratteri del tutto nuovi e sorprendenti come la localizzazione prevalente ai lobi inferiori, una configurazione di tipo interstiziale e un vistoso impegno linfonodale.

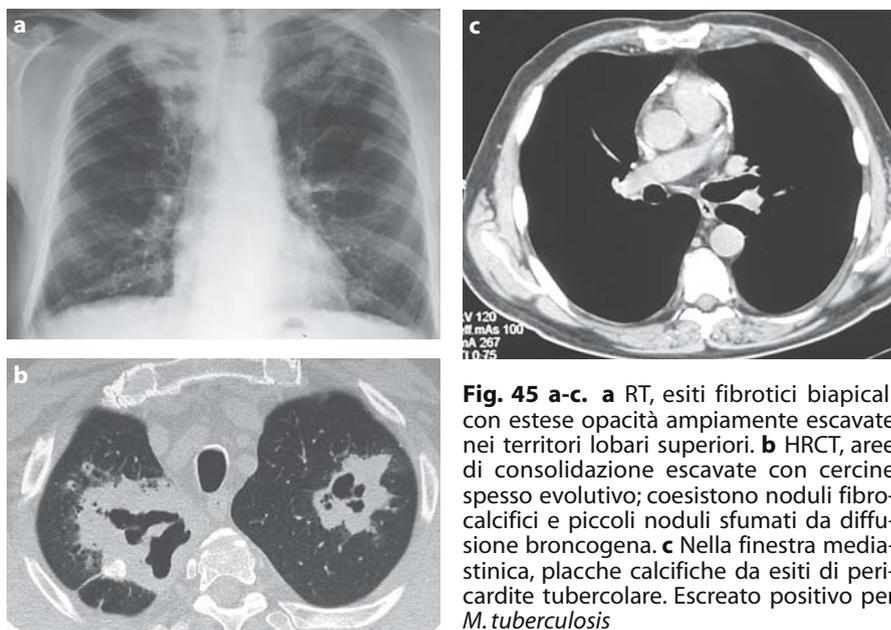
Lo spostamento epidemiologico del picco della TB primaria verso l'età del giovane adulto ha poi posto problemi di diagnosi differenziale con altre due malattie tipiche della medesima fascia di età: la sarcoidosi e l'LH. La morfologia di queste tre malattie è spesso sovrapponibile, essendo dominata dalle tumefazioni linfonodali ilo-mediastiniche, tipicamente raccolte a pacchetti, reperto questo particolarmente equivoco quando siano assenti o scarse le manifestazioni parenchimali di malattia. Nella sarcoidosi tuttavia l'indagine HRCT dimostra spesso linfonodi mediastinici di dimensioni maggiori rispetto quelli riscontrabili nella TB e frequentemente sono presenti calcificazioni focali anziché diffuse (Fig. 44).

In persone con precedente malattia possono inoltre riscontrarsi quadri di TB polmonare cronica, determinati da meccanismi biologici di difesa che tendono a sviluppare un'alternanza di episodi di riaccensione e remissione con reinfezione endogena e diffusione per via bronchiale. Si può così generare una vera TB bronchiale, a carico dei bronchi, di ogni ordine e grado (Fig. 45).

Sebbene sia concreto il rischio di un'emergenza sanitaria legata all'isolamento di *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) farmaco-resistenti, la vasta maggioranza dei



**Fig. 44.** HRCT: tumefazioni linfonodali mediastiniche con fitta rete micronodulare



**Fig. 45 a-c.** **a** RT, esiti fibrotici biapicali con estese opacità ampiamente escavate nei territori lobari superiori. **b** HRCT, aree di consolidazione escavate con cercine spesso evolutivo; coesistono noduli fibrocalcifici e piccoli noduli sfumati da diffusione broncogena. **c** Nella finestra mediastinica, placche calcifiche da esiti di pericardite tubercolare. Escreato positivo per *M. tuberculosis*

casi di tubercolosi è ancora determinata da ceppi farmaco-sensibili. Di contro, i soggetti che hanno una storia di pregresso trattamento antitubercolare presentano un grado di resistenza alla terapia superiore di circa tre volte rispetto alla popolazione che non ha una pregressa storia di malattia TB.

L'aumentata incidenza di infezioni multi-farmaco-resistenti (MDR-TB), ha indotto a modifiche delle linee guida di trattamento.

La risposta ad un trattamento antitubercolare dovrebbe essere valutata in relazione al monitoraggio clinico dei sintomi, all'esame dell'escreato e al reperto radiografico. L'impiego dell'imaging diagnostico in questi casi si avvale non solo della radiografia standard del torace, generalmente non sufficiente a chiarire il grado di attività della malattia, ma anche e soprattutto dell'ausilio dell'HRCT. Il tipico aspetto radiografico della cavità tubercolare guarita è la caverna detersa, con aspetto simil-cistico, delimitata da contorni netti e regolari e soprattutto stabile nel tempo. L'integrazione con l'HRCT permette di valutare l'eventuale diffusione broncogena e/o ematogena della malattia, la possibile estensione dell'infezione all'albero bronchiale e l'eventuale persistenza o incremento di cavità attive. Ma in ogni caso, nel giudizio di attività, l'unico criterio affidabile è costituito dalla dimostrazione dell'evoluzione documentata nei successivi radiogrammi.

### Le micobatteriosi atipiche

Sono infezioni polmonari sostenute da micobatteri alcool-acido-resistenti con caratteristiche colturali diverse dal bacillo di Koch e quindi classificati come mico-

batteri non tubercolari (gli NTM degli autori anglosassoni), conosciuti anche come MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis*). Al genere *Mycobacterium* appartengono 95 specie diverse e di esse circa un terzo possono essere causa di malattia nell'uomo. Questi batteri sono abituali saprofiti delle vie respiratorie ma, in determinate situazioni, possono divenire opportunisti anche molto aggressivi, causando malattie polmonari, linfonodali, cutanee, scheletriche o, occasionalmente, sindromi sistemiche.

È osservazione comune che i MOTT occasionalmente possono sviluppare una malattia specifica in soggetti che presentano un *background* di alterata immunità o di preesistenti malattie polmonari croniche (BPCO), pneumoconiosi, bronchiectasie, fibrosi cistica, broncoaspirazione da acalasia dell'esofago, pregressa gastrectomia, alcoolismo, terapie immunosoppressive, AIDS.

Tra le specie di MOTT associate a malattia nell'uomo, il ruolo principale spetta al *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC), che è stato riscontrato nel 25-50% delle indagini autoptiche nei malati di AIDS.

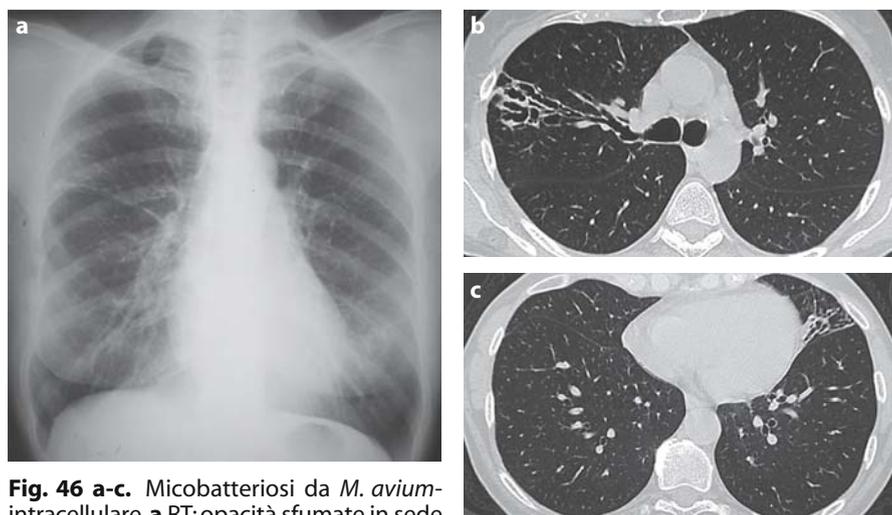
Dal punto di vista clinico e anatomo-radiologico le micobatteriosi atipiche non si differenziano sostanzialmente dalla tubercolosi, sebbene sia stato osservato che esse non sviluppino quasi mai la forma primaria.

Il MAC è il ceppo batterico responsabile della maggior parte delle infezioni, in prevalenza polmonari. Il relativo quadro radiologico si differenzia con difficoltà da quello tubercolare, essendo anch'esso caratterizzato da lesioni cavitari, talvolta con pareti più sottili di quelle che si riscontrano nella tubercolosi, e da infiltrati, che tuttavia non interessano diffusamente il parenchima polmonare. Le lesioni possono essere mono o bilaterali e può essere interessato più di un lobo. La HRCT permette di osservare gruppi di noduli confluenti associati ad formazioni bronchiectasiche nei territori medio-inferiori (Fig. 46). Ispessimenti e versamenti pleurici sono rari.

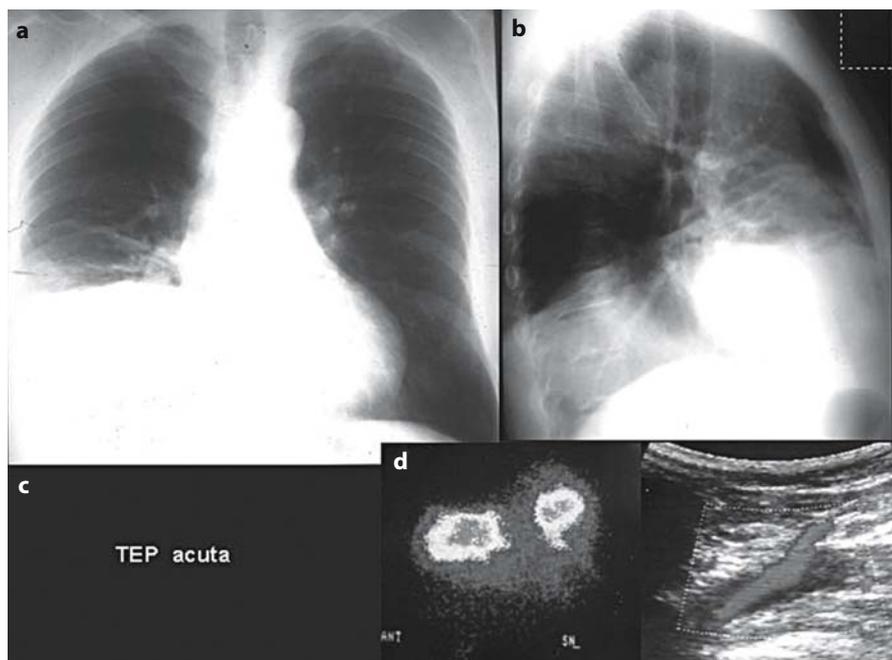
Nella fase diagnostica è anche molto utile la broncoscopia, sia per esami culturali che per ottenere campioni biotici che permettono l'isolamento dei micobatteri e la loro rapida identificazione.

## Imaging dell'Embolia Polmonare (EP)

Nella EP acuta la *radiografia del torace* (RT) è molto spesso anormale (> 80%), ma dimostra sensibilità (circa 35%) e specificità (circa 60%) diagnostiche relativamente insufficienti. I segni radiologici sono strettamente correlati con il grado di ostruzione e con la fase di osservazione; i più comuni sono rappresentati da: estese strie atelettasiche, sollevamento dell'emidiaframma, oligoemia distrettuale e dilatazione prossimale dell'arteria polmonare. Non comune e tardivo il reperto di addensamento triangolare a base pleurico di tipo infartuale. Il versamento pleurico, non massivo e monolaterale, si evidenzia in circa il 30% dei casi. Particolare importanza rivestono il *segno di Fleischner* (ectasia globosa di una arteria polmonare o di un suo ramo centrale con bruca amputazione periferica del vaso, ed oligoemia regionale (*segno di Westermark*)). L'utilità della RT



**Fig. 46 a-c.** Micobatteriosi da *M. avium-intracellulare*. **a** RT: opacità sfumate in sede lobare superiore a destra e basale sinistra. **b, c** HRCT, formazioni bronchiectasiche cilindriche anche in parte ripiene in corrispondenza del territorio dorsale del lobo superiore destro e della lingula, con retrazione polmonare

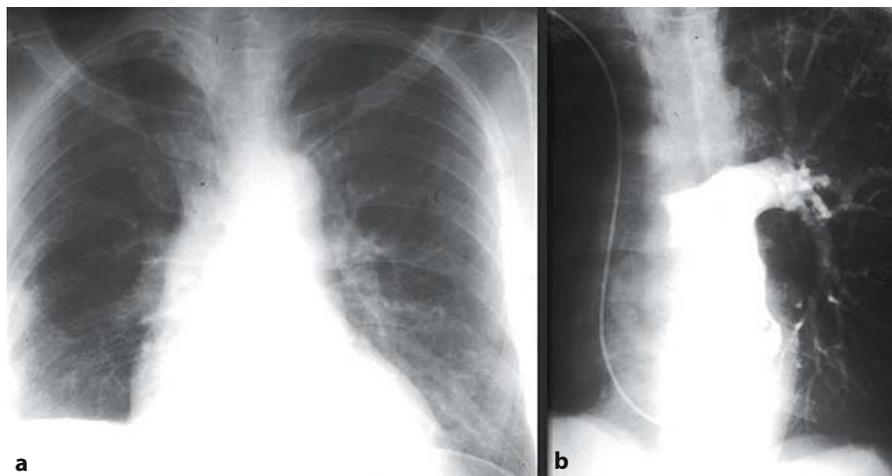


**Fig. 47 a-d.** EP Acuta in paziente recentemente operato per timoma: RT (**a-b**) sollevamento dell'emidiaframma dx con estese strie lamellari medio basali a dx. Oligoemia distrettuale basale a sn e del campo superiore dx. Scintigrafia polmonare perfusiva (**c**) oligoemia distrettuale medio basale bilaterale. (**d**) Ecocolordoppler dell'arto inferiore dx: trombo flottante alla confluenza della vena femorale

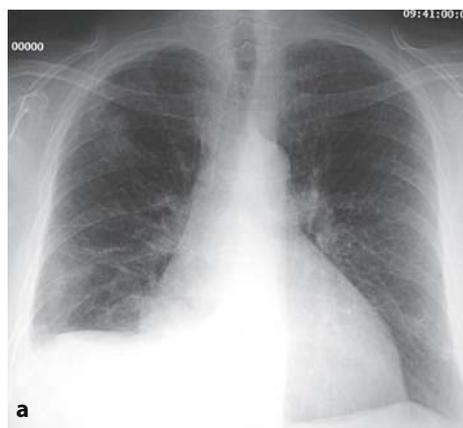
consiste soprattutto nella diagnostica radiologica differenziale rispetto a patologie che possono mimare clinicamente una EP: pneumotorace, pleurite, polmonite, edema polmonare acuto, atelettasia non infartuale. L'RT deve far parte della valutazione clinica iniziale unitamente a: emogasanalisi, ECG e dosaggio del D-dimero. In caso di positività si procederà con ulteriori accertamenti costituiti da: angio-TC (con estensione dell'immagine per l'individuazione della TVP), scintigrafia perfusionale, eventuale angio RM e, ormai raramente angiopneumografia.

La *angioTC-multidetettore (TCMD)* con mdc evidenzia gli emboli localizzati fino alle arterie sub-segmentarie, con sensibilità e specificità elevate (95-100%). La TCMD ha ormai sostituito l'angiopneumografia quale gold standard di riferimento. All'interno del vaso polmonare si rilevano difetti di riempimento parziali o totali. Nella obliterazione parziale le apposizioni trombotiche centrali o periferiche a contorni regolari o irregolari sono circondate da quantità variabile di mdc. Gli emboli cronici appaiono applicati o incorporati nella parete interna dell'arteria, con angoli di raccordo ottusi. La EP cronica è la causa più comune di ipertensione polmonare secondaria. L'estensione dello studio TCMD alle vene degli arti inferiori (*flebo TC*) può evidenziare trombi venosi sfuggiti all'ecografia nella valutazione della trombosi venosa profonda.

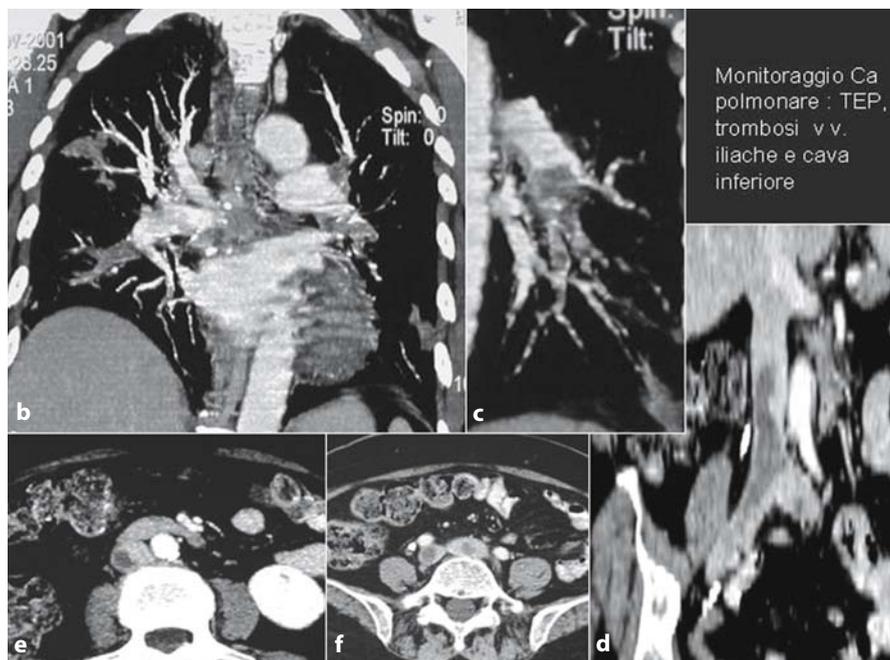
La *scintigrafia polmonare* perfusionale con macroaggregati di albumina marcati con Tc99 eseguita entro 48 ore dall'esordio esclude la diagnosi di embolia polmonare se normale. Un difetto di captazione segmentario o lobare può non essere specifico in quanto secondario a qualsiasi infiltrato (polmonite, TBC, tumori, atelettasie).



**Fig. 48 a, b.** RT (a) Vistosa riduzione delle strutture vascolari dell'ilo dx con marcata oligoemia distrettuale perilare. Sollevamento dell'emidiaframma dx con modesto versamento pleurico latero-basale omolaterale. Angiopneumografia (b): obliterazione completa del ramo principale dell'arteria polmonare dx



**Fig. 49 a-f.** Follow-up di Ca polmonare del lobo superiore dx. RT(a): sollevamento dell'emidiaframma dx. Rarefazione della vascolarizzazione periferica basale bilaterale. Quadro da correlare con EP in sindrome paraneoplastica. AngioTCMD con ricostruzioni coronali (b-c): grossolani difetti di riempimento nei rami lobari inferiori dell'arteria polmonare bilateralmente e nelle diramazioni periferiche. La flebo-TCMD (d-e-f) documenta estesi trombi nella v. cava inferiore e nelle vene iliache



L'angiografia polmonare va eseguita preferibilmente tra le 24 e le 72 ore dall'esordio dei sintomi, e permette una corretta diagnosi nel 95% dei casi. I reperti tipici sono i difetti di riempimento endovasali e l'amputazione del vaso occluso. L'angiopneumografia è gravata da circa il 6% di morbilità e dallo 0,5% di mortalità; nella gran parte dei pazienti questo esame può essere sostituito dalla TCMD.

La risonanza magnetica (angioRM) con mdc paramagnetico ev presenta una accuratezza diagnostica simile a quella della TCMD, può consentire lo studio di

perfusion e di ventilazione (mediante inalazione di gas nobili iperpolarizzati con laser oppure O<sub>2</sub> puro).

La TCMD per la rapidità di esecuzione, la multiplanarietà delle ricostruzioni, la sensibilità e la possibilità di individuare trombi arteriosi polmonari, venosi periferici e patologie parenchimali polmonari associate, rappresenta la metodica d'elezione nel sospetto di embolia polmonare. Un esame TCMD positivo per EP è diagnostico.

## Letture consigliate

- Alavi A, guest editor (2004) PET Imaging I. *Radiol Clin North Am* 42
- Alavi A, guest editor (2005) PET Imaging II. *Radiol Clin North Am* 43
- Beadsmore CJ, Sreaton NJ (2003) Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radiol* 45:8-17
- Cormack AM (1980) Nobel Award address. Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. *Med Phys* 7:277-282
- Djureti T, Herbert J, Drobniewski F et al (2002) Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom: 1993-1999. *Thorax* 57:477-482
- Fanti S, Franchi R, Battista G et al (2005) PET e PET-TC Stato dell'arte e prospettive future. *Radiol Med* 110:1-15
- Hounsfield GN (1973) Computerised Transverse Axial Scanning (Tomography). Part 1: description of system. *Br J Radiol* 46:1016-1022
- Katoch VM (2004) Infections due to non-tuberculosis mycobacteria (NTM). *Indian J Med Res* 120:290-304
- Klingenbeck-Regn K, Schaller S, Flohr T et al (1999) Subsecond multi-slice computed tomography: basic and application. *Eur J Radiol* 31:110-124
- Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SPG (2002) Transthoracic US of the Chest: Clinical Uses and Applications. *Radiographics* 22:e1
- Leung AN (1999) Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology* 210:307-322
- Mathis G, Annema JT, Lessnau KD (2003) Atlas of Chest Sonography. Springer Verlag, Berlin
- Mountain CF, Dresler CM (1997) Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718-1723
- Pedicelli G (1993) La Tuberculosis polmonare attuale. Problematiche radiologiche. *Radiol Med* 86:399-417
- Prokop M (2003) Image processing and display technique. In: Prokop M, Galanski M (eds) *Spiral and multislice computed tomography of the body*. Thieme, Stuttgart, pp 45-82
- Rajagopalan S (2001) Tuberculosis and Aging: A Global Health Problem. *Clin Infect Dis* 33:1034-1039
- Roch A, Bojan M, Michelet P et al (2005) Usefulness of Ultrasonography in Predicting Pleural effusion > 500 ml in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest* 127:224-232
- Schillaci O (2005) Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:521-524
- Takasugi JE (1998) Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am* 36:29-55
- Watz H (2005) Micro-CT of the Human Lung: Imaging of Alveolar Duct in a Normal Lung and in a Lung with Centrilobular Emphysema – Initial Observations. *Radiology* 236:1053-1058
- Zeitler E, Schittenhelm R (1981) La tomodensitométrie à résonance magnétique nucléaire (TRMN) et ses possibilités d'application densitoclinique. *Électromédica* 3:134-143

## La dispnea

C. TERZANO, L. D'ANTONI

### Introduzione

La dispnea costituisce uno dei sintomi fondamentali conseguenti ad alterazioni dell'apparato cardiorespiratorio e può essere definita una *sensazione soggettiva di difficoltà respiratoria*.

La dispnea rappresenta un sintomo abbastanza comune nei pazienti con patologie in fase avanzata ad etiologia mista respiratoria, neoplastica, cardiaca e neuromuscolare.

Il termine è genericamente utilizzato per indicare la difficoltà vissuta dal paziente nel respirare ed il paziente stesso spesso utilizza diverse espressioni per descriverla, quali “fame d’aria”, “sensazione di oppressione toracica” e “sensazione di soffocamento”. Episodi di difficoltà respiratoria che risvegliano bruscamente i pazienti in occasione di un sonno profondo, sono definiti come *dispnea parossistica notturna* e si osservano generalmente nei soggetti affetti da insufficienza ventricolare sinistra o in corso di malattie polmonari croniche. In alcuni casi la dispnea può aggravarsi in posizione supina (*ortopnea*) fino a costringere il paziente, in alcuni casi di paralisi diaframmatica bilaterale, a non poter assumere la posizione supina (*ortopnea istantanea*).

Quando la dispnea si verifica in posizione eretta prende il nome di *platipnea*, mentre quando si realizza in decubito laterale è definita *trepopnea*.

Vi sono, infine, situazioni in cui il respiro appare difficoltoso, ma non si verifica dispnea. La comparsa della dispnea infatti, deriva dall’interazione di fattori multipli, psicologici, fisiologici, sociali e comportamentali e può portare a risposte fisiologiche e comportamentali diverse.

### Patogenesi della dispnea

Una volta accertato che ci si trova di fronte a dispnea, è importante chiarirne le cause scatenanti e determinarne i sintomi associati. La ricerca clinica non è stata ancora in grado di chiarire il meccanismo o i meccanismi reali responsabili della comparsa di dispnea che si verifica comunque ogni qualvolta il lavoro respiratorio risulti eccessivo.

La causa potrebbe essere imputabile ad una marcata o anormale attivazione dei centri respiratori del tronco cerebrale.

Il sistema di controllo respiratorio viene infatti regolato al fine di soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo. La respirazione regola sia la pressione parziale di ossigeno e di anidride carbonica che la concentrazione di idrogenioni nel sangue e nei tessuti corporei. I chemorecettori nel sangue e nell'encefalo così come i meccanocettori nelle vie respiratorie, nei polmoni e nella parete toracica sono coinvolti nella regolazione del pattern respiratorio e partecipano all'omeostasi dei gas ematici e all'equilibrio acido-basico.

Anche gli impulsi afferenti che hanno origine nei recettori vagali delle vie aeree e dei polmoni influenzano il pattern respiratorio. I recettori polmonari da stiramento sono attivati dall'espansione polmonare, i recettori irritativi intorno alle cellule epiteliali della parete bronchiale sono attivati dalla stimolazione tattile della mucosa bronchiale, dal flusso aereo ad alta frequenza e dall'aumentato tono della muscolatura liscia. Le fibre C, presenti nell'interstizio polmonare in prossimità degli alveoli e dei capillari polmonari, rispondono ad aumenti di pressione a livello dell'interstizio polmonare e dei capillari.

I muscoli respiratori sono innervati da diversi recettori sensoriali. I fusi muscolari sono numerosi nei muscoli intercostali e sono coinvolti sia in riflessi spinali che sovraspinali. Il diaframma contiene organi di tensione che segnalano la tensione muscolare e determinano azioni inibitorie sull'attività respiratoria centrale.

Le vie afferenti dal polmone e dalla parete toracica forniscono ai neuroni motori importanti informazioni riguardo lo stato meccanico della pompa ventilatoria, come variazioni in lunghezza e forza di contrazione dei muscoli respiratori.

I meccanismi fisiopatologici alla base della dispnea non sono ancora stati chiariti, una delle teorie più accreditate vede la dispnea come il risultato di un "disregolazione" tra l'attività motoria respiratoria centrale e le informazioni afferenti dai recettori nelle vie aeree, nei polmoni e nella parete toracica.

L'intensità della dispnea aumenta progressivamente all'aumentare della ventilazione durante l'esercizio fisico.

Quando lo sforzo respiratorio impiegato nel respirare è sproporzionato rispetto ai livelli di ventilazione ne risulta la dispnea.

La dispnea viene spesso osservata in patologie del parenchima polmonare: è possibile che il respiro superficiale e frequente che si osserva in tali patologie sia un riflesso che risponde alla stimolazione di recettori polmonari vagali, anche se questi ultimi non sembrano contribuire direttamente alla dispnea.

L'ipossiemia causa aumento dell'attività motoria respiratoria attraverso la stimolazione di chemorecettori. L'ipossia può avere anche un effetto dispnogenico diretto; la somministrazione di ossigeno supplementare in pazienti con patologia polmonare riduce la dispnea anche in assenza di variazioni della ventilazione. Similmente, la dispnea indotta dall'ipercapnia è la conseguenza di un aumentato output motorio respiratorio, ma sembra esserci anche un effetto diretto della  $PCO_2$  sulla dispnea che dipende dalle variazioni di idrogenioni nei chemorecettori midollari.

In pazienti con ipercapnia cronica, le compensazioni metaboliche minimizzano ogni cambiamento nella concentrazione di idrogenioni e conseguentemente limitano la risposta ventilatoria ed i cambiamenti nella sensazione respiratoria.

Gli individui utilizzano sensazioni distinte qualitativamente per descrivere questo disagio: i pazienti con patologie caratterizzate da elevato carico meccanico (BPCO, malattia polmonare interstiziale) e debolezza muscolare descrivono la dispnea come una *sensazione di aumentato sforzo respiratorio*, mentre i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia descrivono una *sensazione di fame d'aria o di soffocamento* mentre la dispnea nei soggetti asmatici è conosciuta come una *sensazione di costrizione toracica*. Questa diversità nella descrizione della sintomatologia riflette differenze nei meccanismi fisiologici che sono alla base delle sensazioni stesse. La sensazione di fame d'aria sembra essere associata con la stimolazione di chemorecettori, mentre lo sforzo respiratorio può riflettere il comando motorio respiratorio centrale.

Nell'asma la broncostrizione causa la costrizione toracica, ma l'infiammazione delle vie aeree, l'ostruzione e l'aumentato carico meccanico determinano la sensazione di sforzo respiratorio.

Nei pazienti con malattie neuromuscolari la debolezza dei muscoli respiratori è avvertita come un aumentato sforzo dei muscoli respiratori che rappresenta, a sua volta, il principale meccanismo di dispnea.

È inoltre ben noto che l'obesità è in grado di condizionare la funzione respiratoria attraverso la riduzione del volume di riserva separatoria e la capacità funzionale residua a causa delle alterazioni della meccanica della parete toracica, nonché essere causa di un decremento della *compliance* totale respiratoria, della riduzione dei flussi e dei volumi polmonari e dell'aumento del volume residuo e del lavoro totale respiratorio. Tuttavia è verosimile che la causa principale di percezione della dispnea nei pazienti obesi sia da attribuire alla riduzione della massima pressione espiratoria e alla compromissione delle piccole vie aeree.

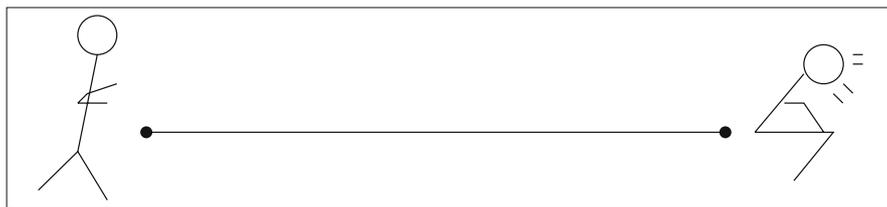
## Valutazione della dispnea

La sintomatologia dispnoica caratterizza la maggior parte dei pazienti cardiopolmonari, ma la valutazione del sintomo rappresenta un aspetto critico della gestione di questi pazienti.

La dispnea va valutata quantitativamente in base al grado di esercizio fisico, tuttavia per definire la gravità bisogna tener conto delle condizioni fisiche generali del paziente, del tipo di lavoro che svolge, e delle sue abitudini ricreative.

Inoltre la gravità della sintomatologia, così come gli aspetti qualitativi delle difficoltà respiratorie, variano da paziente a paziente.

Nella maggior parte dei casi la causa della dispnea è rappresentata da patologie cardiache, polmonari o neuromuscolari che possono essere identificate dalla storia del paziente e dall'esame obiettivo; successivamente si passa ai test diagnostici. La spirometria standard e la misura dei volumi polmonari possono essere di aiuto nella valutazione del paziente dispnoico. Questi test, coadiuvati dalla pletismografia e dalla valutazione funzionale dopo inalazione di un broncodilatatore, aiutano a distinguere i pazienti con patologie restrittive da quelli con patologie ostruttive.



**Fig. 1.** Esempio di scala analogico-visiva (VAS) per la valutazione della dispnea

La misura della diffusione dei gas ( $DL_{CO}$ ) è utile in quanto una ridotta capacità di diffusione è frequentemente associata ad una desaturazione di ossigeno arterioso durante l'esercizio, causa di ipossia ed ipercapnia.

La valutazione della saturazione di ossigeno arterioso può essere fatta con un saturimetro, mentre per valutare l'ipercapnia è necessario ottenere un campione di sangue arterioso.

L'esame clinico del paziente deve comprendere anche la valutazione dello stato psicologico del paziente. L'ansia, infatti, sembra accentuare la sintomatologia dispnoica mentre la terapia ansiolitica può alterare la percezione delle sensazioni respiratorie.

Per valutare la sintomatologia, la dispnea può essere controllata sottoponendo il paziente a sforzi controllati (per esempio: cicloergometro, test del cammino, test di iperresponsività bronchiale alla metacolina) che permettono di correlare direttamente l'affanno a risposte cardiache o respiratorie.

La dispnea può essere presente a riposo e/o sotto sforzo e per la valutazione ci si può avvalere della Scala di Borg (vedi Tabella 8, Capitolo 31 "Riabilitazione respiratoria") o della Scala Analogico-Visiva: nella prima il paziente sceglie dei termini per descrivere l'affanno, nella seconda invece il paziente deve indicare l'intensità della sintomatologia mettendo il dito su una linea limitata da due margini, da "non affannato affatto" a "estremamente affannato" (Fig. 1).

I questionari riguardanti la dispnea correlata alla qualità della vita non fanno ancora parte della routine anamnestica e dell'esame obiettivo, ma hanno dimostrato avere un ruolo determinante dei pazienti in riabilitazione respiratoria.

## Terapia della dispnea

Ogni intervento terapeutico che riduce la richiesta ventilatoria è in grado di ridurre il carico meccanico o rafforzare i muscoli inspiratori indeboliti. Di conseguenza la dispnea migliora attraverso una riduzione dell'attivazione motoria o una dissociazione neuromeccanica.

### Riduzione del carico metabolico

In pazienti affetti da BPCO si può sviluppare una lattacidemia significativa anche durante l'esercizio fisico di basso livello. L'allenamento all'esercizio ad alta inten-

sità ha dimostrato migliorare la capacità aerobica riducendo l'aumento dei livelli di lattato in pazienti affetti da BPCO di grado moderato.

Studi controllati hanno dimostrato che la dispnea diminuisce e la tolleranza allo sforzo migliora in risposta all'allenamento, persino in pazienti con malattia avanzata. Nei pazienti che lamentano dispnea nonostante una corretta terapia farmacologica, l'allenamento all'esercizio può migliorare significativamente la sintomatologia e di conseguenza la qualità della vita.

La terapia con ossigeno a lungo termine in pazienti con patologia respiratoria cronica può determinare una riduzione di lattato nel sangue, con riduzione della sintomatologia dispnoica.

### **Riduzione del *drive* centrale**

La ventilazione può essere direttamente ridotta in soggetti dispnoici riducendo l'output dal centro respiratorio indipendentemente dalle alterazioni metaboliche periferiche. Ad esempio, l'ossigenoterapia può deprimere il centro ipossico che è mediato attraverso i chemorecettori periferici nei glomi carotidei. Nonostante l'ossigenoterapia possa ridurre velocemente la dispnea, la risposta individuale non può essere predetta con precisione.

Nei pazienti che rispondono positivamente all'ossigeno ambulatoriale, quest'ultimo può essere utilizzato in aggiunta al programma di allenamento o come mezzo per decondizionare la muscolatura scheletrica, permettendo ai pazienti di incrementare le attività nella vita quotidiana.

L'ossigenoterapia sfortunatamente non può essere prescritta a quei pazienti le cui condizioni non rientrano in specifici criteri fisiologici. La prescrizione di ossigeno stesso è problematica in quanto, idealmente, il flusso di ossigeno dovrebbe essere aggiustato per correggere l'ipossiemia ad ogni istante e, quindi, ridurre la dispnea.

Al fine di alleviare la dispnea sono stati presi in considerazione due tipi di farmaci: oppiacei e ansiolitici. Gli *oppiacei* sono depressori del centro respiratorio e riducono la ventilazione sia a riposo che sotto sforzo, ma nonostante gli effetti benefici osservati, non ci sono dati sufficienti a raccomandare il loro uso nel trattamento a lungo termine dei pazienti dispnoici. Visti gli effetti collaterali documentati di questi farmaci: insufficienza respiratoria ipercapnica, alterazione dello stato mentale, costipazione, nausea, vomito, desaturazione di ossigeno correlata al sonno, bisogna usare cautela quando si somministrano queste terapie che svolgono però un ruolo importante nel trattamento dei pazienti in fase terminale.

Nuovo interesse ha suscitato l'inalazione di oppiacei dopo la scoperta di recettori oppiacei nel tratto respiratorio. La morfina inalata sembra modificare le sensazioni respiratorie legandosi a tali recettori, ma non riduce comunque la dispnea durante l'esercizio in pazienti con BPCO o malattia polmonare interstiziale.

Gli *ansiolitici* migliorano la dispnea riducendo la risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica. Studi controllati hanno dato pochi risultati nel dimostrare un consistente miglioramento della dispnea rispetto al placebo. Tuttavia, vista la prevalenza di ansia severa nei soggetti dispnoici con patologie polmonari è ragio-

nevole raccomandare una terapia ansiolitica su base individuale, particolarmente in quei soggetti con ansia morbosa o attacchi di panico respiratori.

### **Modificare le informazioni polmonari afferenti**

Durante l'inspirazione, numerosi recettori sono stimolati nelle vie aeree centrali (recettori di flusso), nel parenchima polmonare (recettori da stiramento), e nella parete toracica (fusi muscolari, organi tendinei), ed informazioni afferenti vengono trasmesse al sistema nervoso centrale. Probabilmente una dissociazione tra la via efferente, che dall'encefalo invia informazioni ai muscoli ventilatori e la via afferente, intensifica la sintomatologia dispnoica.

Interventi che aumentano la stimolazione recettoriale o alterano la trasmissione di informazioni afferenti possono potenzialmente ridurre la dispnea.

È stato poi osservato che l'applicazione di vibrazioni alla parete toracica durante l'inspirazione (muscoli inspiratori contratti) riduce la dispnea e modifica la respirazione con un pattern più profondo in pazienti con malattia respiratoria cronica severa che presentano dispnea a riposo, ma non migliora la sintomatologia dei pazienti sottoposti ad esercizio.

### **Ridurre l'impedenza ventilatoria**

La capacità funzionale residua nel paziente con BPCO è dinamicamente determinata; infatti, nel paziente broncopneuropatico cronico con un pattern respiratorio caratterizzato da respiri superficiali e frequenti, l'intervallo tra atti respiratori successivi non è sufficiente a ristabilire il punto di equilibrio del sistema respiratorio determinando un aumento del volume polmonare di fine espirazione.

Questa condizione è definita *iperinflazione dinamica polmonare* ed ha dimostrato avere conseguenze meccaniche e sensoriali gravi. Il paziente con iperinflazione dinamica respira infatti ad un alto volume corrente, con conseguente aumento del richiamo elastico. L'iperinflazione dinamica determina una riduzione meccanica severa del volume di espansione, come è manifestato dall'alto volume corrente a riposo e durante l'esercizio fisico in pazienti con grave limitazione di flusso espiratorio e rappresenta un'importante contributo alla dispnea nella BPCO, in quanto determina un aumentato sforzo inspiratorio con successiva dissociazione neuromeccanica della pompa ventilatoria.

Pertanto, ogni intervento atto a ridurre l'iperinflazione dinamica o controbilanciare i suoi effetti meccanici avversi, scaricherà il lavoro dei muscoli ventilatori migliorando la dispnea.

La riduzione chirurgica del volume polmonare, effettuata in pazienti selezionati affetti da enfisema, ha dimostrato essere strettamente collegata con la riduzione dell'iperinflazione dinamica e l'aumento della forza dei muscoli respiratori. L'intervento chirurgico può essere preso in considerazione per quei pazienti iperinflatati che lamentano dispnea nonostante un'ottima terapia farmacologica e la riabilitazione polmonare.

Bassi livelli di pressione positiva continua hanno dimostrato ridurre il volume polmonare residuo e quindi la dispnea durante la broncocostrizione nell'asma, in

pazienti in svezamento dalla ventilazione meccanica e durante l'esercizio in pazienti con avanzata BPCO.

### **Ridurre il carico resistivo**

L'aumento del carico resistivo polmonare viene percepito dal paziente come un disagio respiratorio. Per tale motivo interventi di broncodilatazione, terapie antinfiammatorie o entiedemigene possono ridurre la dispnea.

L'uso di steroidi riduce la dispnea agendo sull'infiammazione e sull'edema.

I broncodilatatori possono ridurre il carico resistivo nell'asma o in pazienti con BPCO che hanno una broncostrizione reversibile. Il miglioramento della dispnea dopo terapia broncodilatatrice correla debolmente con il miglioramento degli indici spirometrici. L'inalazione di  $\beta_2$ -adrenergici, di anticolinergici e l'uso di teofilline a lento rilascio può migliorare la dispnea nel paziente con BPCO stabile.

### **Migliorare la funzione dei muscoli respiratori**

Le alterazioni nel bilancio energetico dei muscoli respiratori, secondario sia ad una riduzione della fornitura di energia ai muscoli sia ad un aumento della domanda di energia, possono condurre ad un indebolimento della muscolatura respiratoria associato a fatica e peggioramento della dispnea. La funzione dei muscoli respiratori può migliorare a seguito della somministrazione per brevi periodi di nutrizione entrale o parenterale ma anche grazie a supplementi nutrizionali (integratori per os) atti a potenziare la massa muscolare.

Anche l'allenamento dei muscoli respiratori determina un miglioramento della dispnea.

I pazienti affetti da BPCO cambiano la posizione del corpo per migliorare la dispnea; in posizione supina infatti migliora la forza dei muscoli inspiratori, aumenta il reclutamento del diaframma, si riduce la partecipazione dei muscoli del collo e degli intercostali esterni e si riduce il respiro addominale parossistico.

L'applicazione di ventilazione non invasiva mediante pressione di supporto mette a riposo i muscoli respiratori in quegli individui nei quali la richiesta ventilatoria assorbe gran parte della capacità ventilatoria, determinando riduzione della dispnea ed aumento della resistenza all'esercizio nella BPCO.

Non sono ancora chiari però gli effetti a lungo termine di questa terapia.

Se da una parte gli steroidi riducono l'impedenza ventilatoria agendo sull'infiammazione ed aumentando la capacità vitale, dall'altra gli effetti avversi della terapia corticosteroidica sulla muscolatura possono minare i risultati raggiunti.

Ne deriva che la scelta dell'uso degli steroidi va sempre valutata tenendo conto anche degli effetti deleteri sulla debolezza muscolare.

### **Alterare la percezione centrale**

Le variazioni della percezione della dispnea sono il risultato di fattori cognitivi, emozionali e comportamentali sulla consapevolezza della richiesta di respirare e sulla risposta affettiva agli stimoli. Strategie cognitivo-comportamentali possono essere quindi usate per il trattamento della dispnea in quanto aumentano la con-

fidenza che ha l'individuo nelle proprie capacità di gestire i sintomi. Gli interventi comportamentali inclusi in un programma di riabilitazione polmonare determinano riduzione della dispnea in breve tempo.

L'educazione alla malattia ed al suo trattamento, fornisce al paziente i mezzi per riconoscere e controllare i sintomi, specialmente la dispnea. Questo è stato dimostrato soprattutto nell'asma.

L'allenamento all'esercizio sembra essere il metodo più potente di desensibilizzazione alla dispnea.

## **Approccio al paziente**

Vista la molteplicità fattoriale che contribuisce all'insorgenza della sintomatologia dispnoica ed i diversi meccanismi fisiopatologici che provocano disagio respiratorio, l'approccio più ragionevole al paziente dispnoico consiste nel determinare la causa della dispnea e nello sviluppare un programma di trattamento individualizzato.

La valutazione del paziente deve cominciare con la storia della sintomatologia, esaminando le caratteristiche del sintomo, includendo qualità, intensità, durata, frequenza e grado di disagio. La qualità del disagio dovrebbe essere esaminata valutando la descrizione fatta con le parole del paziente ed utilizzando frasi presenti nei questionari sulla dispnea. In base ai dati forniti dall'anamnesi, dall'esame fisico e dalla valutazione di laboratorio si può desumere qual è la causa fisiopatologica che più contribuisce al disagio respiratorio, distinguendo fra due grandi categorie, non infrequentemente associate fra loro: 1) dispnea polmonare, associata ad aumentato drive respiratorio, alterata meccanica della parete toracica, debolezza muscolare o alterazioni dei gas ematici e 2) dispnea cardiovascolare, associata ad aumentata pressione di riempimento cardiaco o inadeguata distribuzione di ossigeno ai tessuti.

La terapia mira a ridurre l'impedenza meccanica, a migliorare lo scambio dei gas ematici, a migliorare la gittata cardiaca o ridurre la pressione intracardiaca ricorrendo, negli stadi terminali delle malattie cardiopolmonari, anche all'uso giudizioso di oppiacei, utili nel ridurre la sintomatologia.

## **Disfunzione delle corde vocali e dispnea**

La disfunzione delle corde vocali (DCV) è una condizione caratterizzata dalla paradossale chiusura inspiratoria delle corde vocali. L'adduzione delle corde vocali durante l'inspirazione limita il flusso aereo e i pazienti lamentano sibili, stridore laringeo, "respiro corto" o dispnea da sforzo. In alcuni casi la fase acuta è drammatica e richiede il ricorso all'intubazione o alla tracheotomia. Nella maggior parte dei casi tali pazienti lamentano sibili frequentemente diagnosticati, scorrettamente, come asma. In tal modo la DCV rimane non diagnosticata anche per molti anni.

I pazienti con DCV presentano episodi acuti che iniziano e finiscono bruscamente e che sono caratterizzati da senso di costrizione alla gola, disfonia e difficoltà inspiratoria. I sibili laringei sono presenti in circa il 20% dei casi. Contrariamente ai pazienti affetti da asma, i pazienti con DCV sono spesso in grado di trattenere il respiro in occasione degli attacchi acuti e i sintomi sono temporaneamente ridotti distraendo il paziente.

Nella DCV la terapia con  $\beta_2$ -agonisti e corticosteroidi per via inalatoria tende ad essere inefficace. Newman et al. hanno dimostrato che il 55% dei pazienti con DCV è affetto anche da asma bronchiale che risponde alla terapia. Tuttavia la diagnosi di asma in tali pazienti può essere difficoltosa in quanto un'accurata interpretazione della risposta alla metacolina o a un broncodilatatore può essere confusa con la normale variabilità intra- e inter-individuale ai test di funzionalità respiratoria.

La malattia si manifesta prevalentemente nel donne di età compresa fra i 30 e i 50 anni, preferibilmente se obese e/o con disturbi psichiatrici, nei soggetti con reflusso gastroesofageo e distonia neurologica. Studi negli animali hanno infatti potuto dimostrare che un pH  $\leq 2,5$  è in grado di indurre laringospasmo attraverso meccanismi vagali e la sensibilizzazione dei chemorecettori, ipotizzando che l'iperresponsività laringea, esaltata dai fenomeni infiammatori, possa rappresentare la causa che sottende la disfunzione delle corde vocali. Disfunzioni neurologiche delle corde vocali possono infine dar luogo ad una distonia idiopatica segmentale delle corde vocali che si manifesta con la tipica sintomatologia.

L'appiattimento della porzione inspiratoria della curva flusso-volume rappresenta, una caratteristica importante nella disfunzione delle corde vocali. Tuttavia è stato dimostrato che tale anormalità della curva flusso-volume è assente nella maggior parte dei pazienti asintomatici ed ha comunque una bassa sensibilità, considerato che alcuni studi hanno riportato una sua incidenza di circa il 20% nei pazienti con documentata disfunzione delle corde vocali.

Pertanto il "gold standard" per la diagnosi di disfunzione delle corde vocali è rappresentato dalla laringoscopia che consente la visualizzazione diretta dei movimenti anomali delle corde vocali. Bisogna tuttavia notare che, in occasione del test farmacodinamico con metacolina, la percentuale di pazienti che esibisce appiattimento della curva flusso-volume sale al 60%. L'appiattimento della porzione inspiratoria della curva flusso-volume dopo in test con metacolina, sebbene non possa considerarsi diagnostico, deve comunque far prendere in considerazione la possibile presenza di DCV.

La terapia dei pazienti con disfunzione delle corde vocali richiede un approccio terapeutico multidisciplinare attraverso la combinazione di modalità farmacologiche, psichiatriche e comportamentali. Nella fase acuta, associata a grave sintomatologia, si può tentare di evitare l'intubazione endotracheale e/o la tracheostomia attraverso la somministrazione inalatoria di una miscela di elio 70%/ossigeno 30% (Heliox) associata o meno a ventilazione non invasiva a pressione positiva.

Buoni risultati sono stati osservati anche attraverso la somministrazione di un'iniezione di tossina botulinica direttamente sulle corde vocali.

Per concludere, possiamo affermare che la disfunzione delle corde vocali deve essere considerata nei soggetti giovani, in particolare se asmatici e con asma indotto da esercizio fisico, che presentano dispnea da sforzo difficile da trattare o che non risponde alla terapia. Molti pazienti possono manifestare sibili o stridore o lamentare esclusivamente dispnea da sforzo o una sensazione di costrizione in seguito all'esercizio fisico. La spirometria è, nella maggior parte dei casi, nella norma. Infatti la curva flusso-volume evidenzia infrequentemente un appiattimento della porzione inspiratoria. Un aiuto più importante può invece essere ottenuto attraverso l'esecuzione del test farmacodinamico con broncocostrittore (metacolina) in grado di esaltare le variazioni della curva flusso-volume e del FEV<sub>1</sub>/FVC. La laringoscopia, visualizzando direttamente le corde vocali, consente di fare la diagnosi.

### **Lecture consigliate**

- Altose MD, Cherniack NS (1981) Respiratory sensation and respiratory muscle activity. *Adv Physiol Sci* 10:111-119
- Altose MD (1992) Respiratory muscles and dyspnea. *Semin Respir Med* 13:1-6
- Annemie MW, Schols J, Soeters PB et al (1995) Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1268-1274
- Barach AL (1974) Chronic obstructive lung disease: postural relief of dyspnea. *Arch Phys Med Rehabil* 55:494-503
- Belman MJ, Botnick WC, Shin JW (1996) Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 153:967-975
- Borg G (1976) Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series* 28:39-47
- Borg G (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14:377-381
- Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR (1985) Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76:234-242
- Bradley BL, Garner AE, Billiu D et al (1978) Oxygen-assisted exercise in chronic obstructive lung disease: the effect on exercise capacity and arterial blood gas tensions. *Am Rev Respir Dis* 118:239-243
- Brown TM, Merritt WD, Evans DL (1988) Psychogenic vocal cord dysfunction masquerading as asthma. *J Nerv Ment Dis* 176:308-310
- Bucca C, Rolla G, Brussino L et al (1995) Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 346:791-795
- Burns BH, Howell JBL (1969) Disproportionately severe breathlessness in chronic bronchitis. *Q J Med* 38:277-294
- Campbell EJ, Hughes RL, Sahagal V (1980) Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 122:679-686
- Carrieri VK, Janson-Bjerklie S (1986) Strategies patients use to manage the sensation of dyspnea. *W J Nurs Res* 8:284-305
- Casaburi R, Patessio A, Ioli F et al (1991) Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 143:9-18
- Casaburi R, Patessio A, Loli F et al (1991) Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 143:9-18

- Chonan T, Mulholland MB, Leitner J et al (1990) Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. *J Appl Physiol* 68:2100-2106
- Christopher KL, Wood RP, Eckert C et al (1983) Vocal cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 308:1566-1570
- Chronos N, Adams L, Guz A (1988) Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin Sci* 64:531-537
- Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD (1988) Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 297:1506-1510
- Collett PW, Brancatisano AP, Engel LA (1983) Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 128:719-723
- Craig T, Sitz K, Squire E (1992) Vocal cord dysfunction during wartime. *Mil Med* 157:614-616
- Cristiano LM, Schwartzstein R (1997) Effect of chest wall vibration on dyspnea during hypercapnia and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1552-1559
- Dales RE, Spitzer WO, Schechter MT, Suissa S (1989) The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am Rev Respir Dis* 139:1459-1463
- Dean NC, Brown JK, Himelman RB et al (1992) Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 148:941-945
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P (1994) Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 150:11-16
- Dejkuijzen PNR, Decramer M (1992) Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 5:997-1003
- Demediuk BH, Manning H, Lilly J et al (1992) Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am Rev Respir Dis* 146:1222-1225
- Driver AG, MacAuley M, Smith JL (1982) Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 82:568-571
- Eakin EG, Sassi-Dambros DE, Ries AL, Kaplan RM (1995) Reliability and validity of dyspnea measures in patients with obstructive lung disease. *Int J Behav Med* 2:118-134
- Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG (1988) The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 137:1075-1082
- El-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, Jones NL (1986) Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol* 61:896-905
- Elshami AA, Tino G (1996) Coexistent asthma and functional upper airway obstruction: case reports and review of the literature. *Chest* 110:1358-1361
- Farncombe M, Charter S (1993) Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with end-stage chronic lung and cardiac disease. *J Pain Symptom Manage* 8:221-225
- Farncombe M, Charter S, Gillin A (1994) Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnea in patients with malignant disease. *Supp Care Cancer* 2:184-187
- Farncombe M, Charter S, Gillin A (1994) The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat Med* 8:306-312
- Gandevia SC, Macefield G (1989) Projection of low threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol* 77:203-214
- Gift AG, Cahill CA (1990) Psychophysiologic aspects of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Heart Lung* 19:252-257
- Gift AG, Plaut SM, Jacox A (1986) Psychologic and physiologic factors related to dyspnea in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 15:595-601
- Gift AG (1989) Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab Nurs* 14:313-325
- Goldstein SA, Thomashow B, Askanazi J (1986) Functional changes during nutritional repletion in patients with lung disease. *Clin Chest Med* 7:141-149

- Guenard H, Gallego J, Dromer C (1995) Exercise dyspnoea in patients with respiratory disease. *Eur Respir Rev* 5:6-13
- Harris-Eze AO, Guruswamy S, Clemens E et al (1982) Oxygen improves maximal exercise performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *Am Rev Respir Dis* 126:1105-1012
- Higenbottam T (1980) Narrowing of glottis in humans associated with experimentally induced bronchospasm. *J Appl Physiol* 49:403-407
- Higenbottam T, Payne J (1982) Glottis narrowing in lung disease. *Am Rev Respir Dis* 125:746-750
- Howe JL (1995) Nebulized morphine for hospice patients. *Am J Hosp Pallat Care* 12:6
- Hunter A, Carey M, Larsh H (1981) The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 124:376-381
- Janssens S, Decramer M (1989) Corticosteroid-induced myopathy and the respiratory muscles report of two cases. *Chest* 95:1160-1162
- Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM (1983) Dihydrocodeine for breathlessness in pink puffers. *BMJ* 286:675-677
- Jones NL, Jones G, Edwards RHT (1966) Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Clin Sci* 31:39-50
- Kaltreider NL, McCann WS (1937) Respiratory response during exercise in pulmonary fibrosis and emphysema. *J Clin Invest* 16:23-40
- Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G et al (1994) Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 330:1329-1334
- Killian KJ, Jones NL (1988) Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 9:237-248
- Killian KJ, Jones SL (1984) The use of exercise testing and other methods in the investigation of dyspnea. *Clinics Chest Med* 5:99-108
- Kim M, Larson J, Covey M et al (1993) Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 42:356-362
- Kivity S, Bibi H, Schwarz Y et al (1986) Variable vocal cord dysfunction presenting as wheezing and exercise-induced asthma. *J Asthma* 23:241-244
- Kollef MH, Johnson RC (1990) Transtracheal gas administration and the perception of dyspnea. *Respir Care* 35:791-799
- Lakin RC, Metzger WJ, Haughey BH (1984) Upper airway obstruction presenting as exercise-induced asthma *Chest* 86:499-501
- Landwehr LP, Wood RP, Blager FB et al (1996) Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents. *Pediatrics* 98:971-974
- Lane R, Cockcroft A, Adams L, Guz A (1987) Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airway disease. *Clin Sci* 72:693-698
- Leblanc P, Bowie DM, Summers E et al (1986) Breathlessness and exercise in patients with cardio-respiratory disease. *J Appl Physiol* 133:21-25
- Leung R, Hill P, Burdon J (1996) Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. *Thorax* 51:596-600
- Lewis MI, Belman MJ, Door-Uyemura L (1987) Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 135:1062-1068
- Light RW, Muro JR, Sato RI et al (1989) Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 139:126-133
- Lisboa C, Jardim J, Angus E et al (1980) Is extrathoracic airway obstruction important in asthma? *Am Rev Respir Dis* 122:115-121
- MacIntyre NR (1986) Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 89:677-683
- Mahler D, Matthay R, Snyder P et al (1985) Sustained release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 131:22-25

- Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB (1995) Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1027-1033
- Manning HL, Schwartzstein RM (1995) Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 333:1547-1553
- Martin RJ, Blager FB, Gay ML et al (1987) Paradoxical vocal cord motion in presumed asthmatics. *Semin Respir Med* 8:332-337
- Martinez FJ, Montes de Oca M, Whyte RI et al (1997) Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1984-1990
- Massod AR, Reed JW, Thomas SH (1995) Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 50:629-634
- McFadden ER Jr (1987) Glottic function and dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 79:707-710
- McFadden ER, Zawadski DK (1996) Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma a physiologic cause for "choking" during athletic activities. *Am J Respir Crit Care Med* 153:942-947
- Mitchell HP, Murphy K, Minty K et al (1980) Diazepam in the treatment of dyspnoea in the 'pink puffer' syndrome. *Q J Med* 49:9-20
- Morris MJ, Deal LE, Bean DR et al (1999) Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. *Chest* 116:1676-1682
- Newman KB, Dubester SN (1994) Vocal cord dysfunction: masquerader of asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 15:162-167
- Newman KB, Mason UG, Schmalung KB (1995) Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1382-1386
- O'Donnell DE, Webb KA (1993) Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 148:1351-1357
- O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LL, Webb KA (1997) Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 155:109-115
- O'Neil S, McCarthy DS (1983) Postural relief of dyspnea in severe chronic airflow limitation: relationship to respiratory muscle strength. *Thorax* 38:585-600
- Otte KE, Ahlburg P, D'Amore F, Stellfeld M (1989) Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 13:152-156
- Paintal AS (1995) Sensations from J receptors. *NIPS* 10:238-243
- Pang WS (1994) Dyspnea in advanced malignancies: a palliative approach. *Ann Acad Med Singapore* 23:183-185
- Parameswaran K, Cox G, Kitching A et al (2001) Coronary and laryngeal spasm provoked by methacholine inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 107:392-393
- Parker JM, Mooney LD, Berg BW (1998) Exercise tidal loops in patients with vocal cord dysfunction. *Chest* 114:2565
- Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R et al (1998) Irritant-associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environ Med* 40:136-143
- Petrof BJ, Legare M, Goldberg P et al (1990) Continuous positive airway pressure reduces the work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 141:281-289
- Picado C, Fiz JA, Montserrat JM et al (1990) Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 141:14-20
- Powell DM, Karanfilov BI, Beechler KB et al (2000) Paradoxical vocal cord dysfunction in juveniles. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:29-34
- Ramirez J, Leon I, Rivera LM (1986) Episodic laryngeal dyskinesia: clinical and psychiatric characterization. *Chest* 90:716-721

- Reisner C, Nelson HS (1997) Vocal cord dysfunction with nocturnal awakening. *J Allergy Clin Immunol* 99:843-846
- Renfroe KL (1988) Effect of progressive relaxation on dyspnea and state anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 17:408-413
- Renston JP, Supinski GS, DiMarco AF (1994) Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 105:1053-1060
- Rice KL, Kronenberg RS, Hidemark LL, Niewoehoer D (1987) Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow limitation. *Br J Dis Chest* 81:287-292
- Sassi-Dabron DE, Eakin EG, Ries A, Kaplan R (1995) Treatment of COPD in dyspnea: a controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 107:724-729
- Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, Weinberger SE (1990) Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 168:185-199
- Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A et al (1987) Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 136:58-61
- Selner JC, Staudenmayer H, Koepke JW et al (1987) Vocal cord dysfunction: the importance of psychological factors and provocation challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 79:726-733
- Sharp JT, Drutz WS, Moisan T, Machnach W (1980) Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 122:201-211
- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW et al (1990) Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 142:1009-1014
- Singh NP, Despars JA, Fischer C E et al (1990) Effect of buspirone on exertional dyspnea in chronic airflow obstruction. *Chest* 98:325
- Smoller JW, Pollack MH, Otto MW et al (1996) State of the art: panic anxiety, dyspnea and respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154:6-17
- Stark RD, O'Neill PA, Russell NJW et al (1985) Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. *Clin Sci* 69:29-36
- Stein DA, Bradley BL, Miller W (1982) Mechanisms of oxygen effects on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 81:6-10
- Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R (1988) Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 94:93-98
- Swinburn CR, Mould H, Stone TN et al (1991) Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 143:913-918
- Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W et al (1991) Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol* 71:2183-2190
- Tajchman UW, Gitterman B (1996) Vocal cord dysfunction associated with sexual abuse. *Clin Pediatr (Phila)* 35:105-108
- Thoman RL, Stoker GL, Ross JC (1966) The efficacy of purse-lips breathing in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 93:100-106
- Wasserman K, Cassaburi R (1988) Dyspnea: physiological and pathophysiological mechanisms. *Ann Rev Med* 39:503-515
- Widdicombe JG (1982) Pulmonary and respiratory tract receptors. *J Exp Biol* 100:41-57
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR (1989) Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 139:1435-1438
- Winning AJ, Hamilton RD, Guz A (1988) Ventilation and breathlessness on maximal exercise in patients with interstitial lung disease after local anesthetic aerosol inhalation. *Clin Sci* 74:275-281
- Wood RP II, Milgrom H (1996) Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 98:481-485
- Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM (1981) Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *BMJ* 283:343-346
- Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM (1981) Oxygen relieves breathlessness in 'pink puffers'. *Lancet* 1:907-909

## **Introduzione**

La tosse costituisce un meccanismo di difesa per espellere dalle vie aeree secrezioni in eccesso e materiale estraneo, tuttavia quando assume carattere continuo e violento, la tosse diviene un sintomo estremamente fastidioso in grado di compromettere seriamente la vita di relazione. Numerose sono le patologie, di varia gravità, che possono presentare tosse come sintomo principale o secondario. Indipendentemente dalla causa che la determina, la tosse è un riflesso “obbligatoriamente” vagale. Pertanto la tosse è tipicamente evocata dalla stimolazione di recettori situati a livello della laringe e dell'albero tracheo-bronchiale. Poiché, tuttavia, le terminazioni sensoriali del vago possono innervare anche distretti extra-respiratori, non è raro osservare la presenza di tosse anche in corso di patologie non respiratorie. È interessante notare come numerose evidenze sperimentali indichino che la stimolazione dei recettori vagali situati a livello del polmone profondo non provochi tosse bensì altre risposte riflesse di tipo cardio-respiratorio. I recettori implicati nella genesi della tosse sono polimodali, in quanto possono essere attivati da stimoli di natura diversa: irritanti meccanici e chimici, mediatori dell'infiammazione, materiale endoluminale, ed eventi meccanici che comportano ampie modificazioni del volume polmonare e/o variazioni conformazionali della parete bronchiale.

Nella gestione del paziente con tosse è importante stabilire il carattere di acuzie o di cronicità di tale sintomo, ma è solo il raggiungimento di una corretta diagnosi eziologica che consente il successo terapeutico.

La tosse acuta o di breve durata, che frequentemente si associa ad un'infezione virale delle prime vie aeree, ha un modesto significato clinico, autolimitandosi in maniera spontanea e necessitando solitamente di un trattamento sintomatico.

La tosse persistente o cronica riconosce molteplici cause, spesso associate tra di loro, ma le più frequenti sono rappresentate dalla rinorrea posteriore, dall'asma e dal reflusso gastroesofageo (GER).

Con un approccio sistematico è possibile giungere a identificarne la causa e quindi trattare con successo la tosse nella maggior parte dei casi. Tuttavia, *in una minoranza* di pazienti, non viene identificato alcun fattore eziologico, nonostante una appropriata ricerca. In questi soggetti, e/o quando la tosse interferisce con la qualità di vita del paziente, trova indicazione un trattamento non specifico con farmaci sedativi.

La tosse è uno dei più banali, ma al tempo stesso uno dei più importanti sintomi respiratori e, secondo recenti casistiche, risulta al terzo posto fra le cause che inducono un paziente a consultare il medico.

**Tabella 1.** Principali patologie causa di sintomatologia tussigena in relazione alle sedi anatomiche di insorgenza

Faringe e seni paranasali <sup>1</sup>	Sinusiti e faringiti associate a rinorea posteriore
Laringe e albero tracheo-bronchiale	Patologie laringee da irritazione, infezione, compressione, tracheiti, bronchiti acute e croniche, pertosse, morbillo, tifo, patologie da inquinamento ambientale ed occupazionale, corpi estranei, bronchiectasie, fibrosi cistica, asma, iperreattività bronchiale, forme neoplastiche
Parenchima polmonare <sup>2</sup>	Polmoniti, ascessi, TBC, fibrosi interstiziale, alveoliti acute e croniche, cisti idatidea, edema polmonare non cardiogeno, pneumoconiosi, embolia polmonare, forme neoplastiche, pleurite, pneumotorace, empiema
Pleura e mediastino	Forme neoplastiche, masse mediastiniche adenopatiche e non, aneurisma aortico, megaorecchietta sinistra, pericardite, insufficienza cardiaca congestizia
Localizzazioni extratoraciche	Ascessi subfrenici e/o epatici, fistole esofago-tracheali, esofagite da reflusso, ernia jatale, megaesofago, stimolazione timpanica e del meato acustico esterno
Tosse psicogena	

<sup>1</sup> È stato proposto che in corso di flogosi rino-sinusale si verifichi anche un aumento della sensibilità agli stimoli tussigeni attivi a livello tracheo-bronchiale.

<sup>2</sup> Poiché i recettori vagali situati a livello delle vie aeree distali non sembrano mediare il riflesso della tosse, si ritiene che la tosse in corso di malattie del polmone profondo origini per diffusione del processo patologico a strutture contigue dotate di recettori per la tosse; alternativamente, la tosse potrebbe avere un'origine comportamentale, piuttosto che puramente riflessa, e rappresentare cioè un atto compiuto dal paziente in forma semi-volontaria, allo scopo di eliminare la sensazione di "qualcosa che non va" a livello respiratorio

Nella Tabella 1 sono riportate le principali patologie associate a tosse.

Per convenzione la tosse viene definita acuta quando dura meno di tre settimane, cronica se persiste oltre questo periodo di tempo. La forma acuta tende di solito ad auto-limitarsi fino a scomparire, mentre quella cronica rappresenta sovente un enigma di non facile soluzione.

## Aspetti epidemiologici

La tosse costituisce un problema medico ed economico in costante aumento in tutto il mondo industrializzato: molte delle persone che tossiscono considerano tuttavia la tosse più un disturbo fastidioso che un sintomo potenzialmente grave.

L'incidenza del sintomo tosse varia nella popolazione generale dal 5 al 40% in base alle caratteristiche ambientali, all'età della popolazione, alla stagione e all'abitudine al fumo. Proprio il fumo è una causa importante di tosse: i fumatori presentano infatti una elevata prevalenza di tosse rispetto ai non fumatori: stretta è la relazione tra il numero di sigarette fumate ed il sintomo. Non meno importante è il ruolo del fumo passivo: studi recenti rilevano come i figli di fumatori mostrino un significativo aumento dell'incidenza di tosse rispetto ai figli di soggetti non fumatori e come questa si incrementi ulteriormente se entrambi i genitori sono dediti al tabagismo.

Negli Stati Uniti il 13-23% degli adulti non fumatori ed il 40-50% dei fumatori sono affetti da tosse cronica; questo comporta oltre 30 milioni di visite mediche annue con una spesa di 600 milioni di dollari per l'acquisto di farmaci sintomatici. Dati recenti segnalano come in Inghilterra la tosse cronica affligga non meno del 40% dei fumatori con oltre 75 milioni di confezioni di antitussivi auto-prescritti nel corso del 1995.

In Italia, la tosse costituisce, in ordine di frequenza, la terza causa che induce un paziente a consultare il proprio medico di base, mentre, in ambito specialistico, la tosse persistente ad eziologia sconosciuta rappresenta il 10-35% della normale pratica ambulatoriale.

## Il riflesso della tosse

La tosse è un riflesso di difesa delle vie aeree costituito, come tutti i riflessi, da una via afferente, rappresentata dal nervo vago, da un centro di integrazione bulbo-pontino, e da una via efferente somatica. La tosse può essere riprodotta volontariamente e può essere, almeno in parte, soppressa volontariamente. Alcune alterazioni dello stato di coscienza (sonno, anestesia) e alcune patologie a carico del sistema nervoso centrale (ictus, morbo di Parkinson) possono accompagnarsi a un deterioramento del riflesso della tosse. Sulla base di tali osservazioni è logico concludere che il riflesso è soggetto ad un elevato grado di controllo da parte di aree cerebrali corticali e/o sottocorticali.

Il riflesso della tosse origina obbligatoriamente da strutture innervate dal vago, particolarmente dalla laringe e dall'albero tracheo-bronchiale. Recettori per la tosse sono stati individuati anche in altri siti anatomici, dotati di innervazione vagale, quali la membrana timpanica, il canale uditivo, e il tratto digerente superiore.

Sono stati identificati due tipi di recettori putativamente implicati nella mediazione del riflesso:

- recettori "irritativi" a rapido adattamento (RARs), innervati da fibre mieliniche (A $\delta$ );
- terminazioni sensoriali delle fibre C (amieliniche) bronchiali.

Altri tipi di recettori, quali i recettori bronchiali a lento adattamento o da stiramento e le terminazioni sensoriali delle fibre C polmonari (note anche come "*J receptors*") non sono attualmente ritenuti implicati nella mediazione del riflesso. Tuttavia, in alcune specie animali, il blocco funzionale dei recettori a lento adattamento si accompagna a una scomparsa del riflesso della tosse.

Il colpo di tosse è caratterizzato dalla successione di eventi motori di seguito descritti, che possono ripetersi dando origine a parossismi più o meno intensi e prolungati.

### Fase inspiratoria

La glottide si apre ampiamente come risultato della contrazione dei muscoli abduttori delle cartilagini aritenoidi. Questo fenomeno consente la rapida inspirazione di

un volume variabile di aria, da pochi ml a valori pari a circa il 50% della capacità vitale. I meccanismi di controllo del volume di aria inspirata non sono completamente noti. È possibile che l'intensità dello stimolo tussigeno e la sede anatomica da cui viene evocato il riflesso della tosse abbiano un ruolo di rilievo. A tale proposito è opportuno ricordare che la stimolazione selettiva della rima glottica determina la comparsa di un riflesso particolare, detto "*expiration reflex*" (riflesso di espirazione), che si distingue dalla tosse per la mancanza della fase inspiratoria. Il riflesso di espirazione sembra coinvolgere vie nervose diverse da quelle della tosse classicamente intesa.

### **Fase compressiva**

La glottide si chiude rapidamente, grazie all'azione dei muscoli adduttori delle cartilagini aritenoidi, le corde vocali si serrano con forza, mentre i muscoli addominali ed i muscoli intercostali interni (muscoli espiratori) si contraggono energeticamente. La muscolatura inspiratoria è intensamente co-attivata. Conseguentemente, la pressione intrapolmonare si eleva spesso a 200 o più cmH<sub>2</sub>O.

### **Fase espiratoria**

Le corde vocali e l'epiglottide si aprono improvvisamente favorendo l'esplosiva fuoriuscita dell'aria dai polmoni verso l'esterno ad una velocità che può raggiungere, talvolta, valori prossimi a mach 1. La velocità dipende dal rapporto tra la portata del flusso espiratorio e l'area della sezione traversa delle vie aeree. Successivamente, l'espirazione continua, favorita dal rilassamento del diaframma, con una riduzione progressiva ed esponenziale del flusso.

## **Cause di tosse**

La tosse non è una malattia, ma un sintomo molto frequente che si può riscontrare in oltre 100 affezioni. Le numerose condizioni patologiche, di gravità molto diversa fra loro, possono presentare la tosse come sintomo principale o secondario.

Nella gestione del paziente con tosse è di primaria importanza, ai fini diagnostico-terapeutici, stabilire innanzitutto il carattere di acuzie o di cronicità di questo sintomo.

### **Tosse acuta**

Si tratta di un tipico disturbo della stagione fredda, dovuto, il più delle volte, ad infezioni virali delle alte vie respiratorie. In circa l'85% dei casi la tosse acuta è provocata dal comune raffreddore e viene scatenata attraverso un meccanismo di danno epiteliale. Tra le cause più frequenti di tosse acuta, oltre al comune raffreddore, troviamo la sinusite batterica acuta, la pertosse, le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la rinite allergica o da inalazione di irritanti. In tutti questi casi, un corretto approccio clinico-anamnestico consente solitamente di giungere facilmente alla diagnosi, senza bisogno di ricorrere ad ausili laboratoristico-strumentali.

La tosse secondaria ad infezione virale tende, usualmente, ad autolimitarsi in maniera spontanea, necessitando unicamente di un trattamento sintomatico. Se l'origine virale rende vano qualsiasi approccio terapeutico di tipo eziologico, altre cause di tosse acuta, quali sinusite acuta batterica, rinite allergica e le riacutizzazioni della BPCO, richiedono, invece, un preciso trattamento eziologico.

L'associazione di una tosse acuta con malattie più importanti, quali insufficienza cardiaca, polmonite, asma, aspirazione di un corpo estraneo o embolia polmonare, è accompagnata dalla presenza di altri sintomi e segni. In questi casi, il trattamento prevede la cura della malattia di base (Tabella 2).

## Tosse cronica

Per convenzione la tosse si definisce cronica (meglio persistente) se perdura oltre le 3 settimane; tuttavia alcuni autori suggeriscono di estendere il limite ad 8 settimane, così da escludere, da questa categoria, le forme di tosse post-infettiva a lenta regressione, come ad esempio, la pertosse.

La tosse cronica può riconoscere molteplici cause, dalle più gravi e rare alle più comuni e banali (Tabella 3) e talora può essere sostenuta da più fattori scatenanti contemporaneamente.

**Tabella 2.** Cause di tosse acuta

Frequenti	Meno frequenti
Raffreddore comune	Asma
Sinusite batterica	Insufficienza cardiaca
Pertosse	Polmonite
Riacutizzazione di BPCO	Aspirazione di corpo estraneo
Rinite allergica	Embolia polmonare
Rinite da irritanti ambientali	

**Tabella 3.** Cause di tosse cronica o persistente

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchite eosinofila</li> <li>• Bronchite cronica in fumatori (tosse produttiva)</li> <li>• Asma</li> <li>• Rinorrea posteriore (sinusite, rinite allergica, poliposi)</li> <li>• Ernia jatale, GER</li> <li>• Bronchiectasie</li> <li>• Tosse post-infettiva (virosi, pertosse)</li> <li>• Tumori bronco-polmonari</li> <li>• Masse mediastiniche, aneurisma aortico</li> <li>• Interstiziopatie polmonari fibrosanti</li> <li>• Cardiopatie</li> <li>• Infezioni in un paziente immunodepresso (ad esempio: pneumocistosi in AIDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverticolo esofageo, cisti da duplicazione esofagea</li> <li>• Malattie di pleura, pericardio, diaframma</li> <li>• TBC</li> <li>• Aspergillosi allergica</li> <li>• BOOP, polmonite e bronchite eosinofila</li> <li>• Farmaci (ACE inibitori)</li> <li>• Presenza di pace-maker, mixoma atriale</li> <li>• Osteofiti vertebrali</li> <li>• Tumori neurogeni del mediastino medio</li> <li>• Malattie dell'orecchio esterno</li> <li>• Artrite a cellule giganti</li> <li>• Tosse psicogena</li> <li>• BOOP: <i>bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i></li> </ul>
--	--

**Tabella 4.** Principali cause di tosse cronica o persistente

Autore	Numero pazienti	Rinorrea posteriore (%)	Asma (%)	Reflusso gastroesofageo (%)	Bronchite cronica (%)	Idiopatica (%)	Varie (%)
Irwin RS, 1981	49	38	24	10	12	–	6
Irwin RS, 1990	102	41	24	21	9	–	5
Pratter MR, 1993	45	71	17	6	–	–	4
Smyrniot NA, 1995	71	40	24	15	15	–	6
Zanasi A, 2000	284	28	22	18	6	20	6

Esclusa la forma legata al fumo, pressoché costante nei forti fumatori, le cause più comuni di tosse cronica sono, nell'ordine: gocciolamento retronasale, asma bronchiale e GER. Queste tre malattie, definite “triade patogenetica della tosse cronica”, provocano da sole, o in associazione, circa il 90% dei casi di tosse cronica non produttiva.

Altre condizioni patologiche, che, sebbene tutt'altro che poco comuni, inducono raramente il paziente a consultare il medico per il sintomo tosse, sono: la bronchite cronica, le bronchiectasie, le forme post-infettive, le neoplasie polmonari, le malattie interstiziali del polmone, la tosse da ACE-inibitori e la tosse idiopatica (Tabella 4).

### Tosse e gocciolamento retronasale (rinorrea posteriore)

È la causa più comune di tosse sia acuta che cronica, con una prevalenza del 41-87%. Il meccanismo tussigeno in questa sindrome risiede, con ogni probabilità, nella ripetuta stimolazione meccanica delle vie afferenti che hanno i propri terminali periferici nell'ipofaringe.

Il gocciolamento retronasale può essere causato da molte condizioni della cavità nasale (Tabella 5) e la tosse che ne segue è caratterizzata da 2-3 colpi in sequenza; compare prevalentemente di giorno o dopo il passaggio dal clinostati-

**Tabella 5.** Cause di rinorrea posteriore

- Sinusiti
- Rinofaringiti post-infettive
- Riniti allergiche
- Rinopatie croniche non allergiche (Nares, vasomotorie)
- Poliposi nasosinusali
- Rinofaringiti da irritanti ambientali
- Rinoliti

smo all'ortostatismo. I pazienti riferiscono la sensazione di qualcosa di liquido che refluisce dalle cavità nasali verso la faringe, e manifestano la necessità di schiarirsi frequentemente la gola: spesso associata a congestione ed ostruzione nasale, dolore al volto o al capo, la rinorrea posteriore può facilmente far sospettare una sinusite. Talvolta il gocciolamento retronasale può essere clinicamente "silente"; pertanto l'assenza di tali sintomi non necessariamente esclude questa ipotesi diagnostica. D'altra parte, sono numerosi i pazienti che presentano un quadro sintomatologico tipico per gocciolamento retronasale, ma non hanno la tosse.

È ipotizzabile che la tosse, nei soggetti con gocciolamento retronasale, sia facilitata dalla presenza di alterazioni flogistiche croniche tali da rendere più sensibile il braccio afferente del riflesso agli stimoli tussigeni attivi in altri sedi quali l'albero tracheo-bronchiale.

L'esame clinico della mucosa rino-orofaringea può mettere in evidenza un edema della mucosa nasale e la presenza di secrezioni mucoidi o mucopurulente; la faringe presenta talora il caratteristico aspetto della mucosa "a ciottolato". Il sospetto diagnostico può essere confermato da una rinoscopia, da una radiografia dei seni mascellari, meglio da indagine TC, che evidenzierà i classici segni della sinusite (opacamento dei seni o presenza di livelli idroarei e ispessimento della mucosa).

In quei casi nei quali il quadro clinico-anamnestico lo richieda, è appropriato eseguire una valutazione allergologica, anche se la positività del test non consente di affermare con sicurezza che la tosse, associata a gocciolamento retronasale, riconosca una eziologia allergica.

La terapia specifica del gocciolamento retronasale è condizionata dalla causa che la sottende: rinite allergica, non allergica, vasomotoria, da agenti irritanti ambientali, sinusite, faringite acuta. Se vi sono degli irritanti ambientali o dei fattori precipitanti, è doveroso l'allontanamento da queste fonti; segue l'utilizzo di farmaci decongestionanti nasali (ossimetazolina), sistemici (pseudoeferidrici) ed antistaminici di I generazione. Una buona risposta alla terapia dovrebbe aversi nell'arco di una settimana, nel caso di scarso risultato, si può associare una terapia con corticosteroidi per via nasale (per es. beclometasone, flunisolide o fluticasone).

La rinite vasomotoria può essere trattata efficacemente utilizzando ipatropio bromuro, mentre la sinusite cronica trae vantaggio da una antibiotico terapia mirata verso *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e verso gli anaerobi del tratto respiratorio superiore, meglio se in associazione a terapia decongestionante ed antistaminica. Nella rinite allergica, l'immunoterapia desensibilizzante va considerata quando, per due stagioni consecutive, steroidi topici associati a cromoni, antistaminici e decongestionanti, non sono stati in grado di controllare i sintomi.

## Tosse ed asma

L'asma è la seconda causa più frequente di tosse cronica ed è responsabile di questo sintomo in percentuali variabili dal 10 al 40%. Dal punto di vista clinico, la

malattia asmatica è caratterizzata da respiro sibilante, dispnea e tosse, tuttavia la sintomatologia tussigena può essere la sola manifestazione di questa affezione (*Cough Variant Asthma*, CVA).

La diagnosi di asma bronchiale è relativamente semplice quando il paziente sibilante, è un atopico, ha una positività familiare di asma o quando si evidenzia una ostruzione reversibile delle vie aeree, ma non vi sono dati a favore di un profilo specifico della sintomatologia tussigena che indirizzi verso una tosse quale equivalente asmatico (CVA). Nell'asmatico la tosse secca e stizzosa può talora favorire l'espulsione di piccoli grumi di muco denso e madreperlaceo, presente più frequentemente di notte, con una maggiore o minore intensità a seconda dell'esposizione a fattori scatenanti: spesso si hanno riacutizzazioni tussigene in seguito a sforzi fisici, esposizione a fumo di sigaretta, aria fredda o secca, profumi o inquinanti atmosferici in genere. Quando la tosse è l'unico sintomo della malattia, al fine di escludere altre cause, è utile eseguire una radiografia del torace ed un test di funzionalità respiratoria. Nei casi in cui la spirometria evidenzia un deficit ventilatorio ostruttivo, è opportuno eseguire un test di bronco-dilatazione facendo inalare al paziente 200 µg di salbutamolo e verificando, dopo 15 minuti, se vi è stata bronco-dilatazione: l'aumento del 15% del FEV<sub>1</sub> è indice di reversibilità bronchiale e conferma il sospetto di asma.

Se le indagini sopraccitate risultano negative, è necessario sottoporre il paziente ad un test di bronco-provocazione aspecifico per individuare un'eventuale iperreattività bronchiale. Nella maggioranza dei casi una positività al test di bronco-provocazione alla metacolina, in soggetti con tosse cronica, rafforza il sospetto di CVA, ma è solo la successiva risposta alla terapia antiasmatica che consente la certezza diagnostica.

Sensibilità e valore predittivo negativo di questo test si aggirano attorno al 100%; la sua specificità varia fra 67 e 80%, mentre il suo valore predittivo positivo oscilla fra 60 e 82%. Un'eventuale eziologia allergica può essere valutata mediante indagini allergologiche.

La terapia dell'asma bronchiale si basa essenzialmente sull'uso in associazione, per via inalatoria, di farmaci capaci di prevenire o ridurre l'infiammazione delle vie aeree, associati a farmaci che prevengono o riducono l'ostruzione bronchiale. I principali farmaci antinfiammatori sono rappresentati da corticosteroidi, cromoni ed antileucotrieni, mentre i broncodilatatori di prima scelta nel trattamento dell'asma sono quelli di tipo beta-adrenergico. Talora può essere necessaria anche la somministrazione di uno steroide per via sistemica: una volta stabilita con esattezza la diagnosi di asma, il trattamento può avvenire seguendo la "terapia a gradini", proposta dalle linee guida internazionali dall'ATS (*American Thoracic Society*) e dell'ERS (*European Respiratory Society*).

Al momento non vi sono linee guida specifiche per la CVA, anche se per tale variante dovrebbero applicarsi gli stessi principi che orientano la terapia dell'asma. A tal proposito, Irwin et al., basandosi sulla risposta terapeutica all'inalazione di beta2-agonisti, hanno constatato una riduzione significativa della severità clinica della tosse, dopo una settimana di terapia in 9 su 15 soggetti con iperresponsività bronchiale.

Se un corretto trattamento antiasmatico non dovesse controllare la tosse, va sospettata la presenza di qualche altra affezione associata all'asma in grado di provocare tosse, per esempio una sindrome da GER o un gocciolamento retronasale. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come la tosse cronica possa riconoscere cause multiple concomitanti.

### **Tosse e GER (reflusso gastro-esofageo)**

Il GER è la terza causa di tosse cronica e si ritiene che la sua prevalenza sia del 25% circa. Questo dato supporta il fatto che, dopo aver escluso patologie di pertinenza ORL e pneumologica, sia corretto sospettare un GER quale probabile causa di tosse cronica persistente.

L'esatto meccanismo con cui il GER induce il riflesso della tosse non è del tutto chiaro. I dati di letteratura avvalorano due ipotesi, non mutuamente esclusive:

- aspirazione di contenuto gastrico con stimolazione dei recettori laringei, associato o meno successiva contaminazione polmonare;
- stimolazione delle terminazioni sensitive di origine vagale presenti nella sottomucosa esofagea.

La sintomatologia tipica di questa malattia è caratterizzata da una sensazione di bruciore o dolore retrosternale, rigurgiti, sapore acido o amaro in bocca. Numerosi pazienti sono però asintomatici: unico sintomo è la tosse secca, stizzosa (forma atipica), favorita dalla posizione supina ed apparentemente più frequente di notte. In realtà la tosse si presenta maggiormente durante le ore diurne ed è scarsamente responsiva alla terapia sintomatica. Nella forma atipica la diagnosi di tosse cronica da reflusso è difficile da stabilire con il solo aiuto dei segni clinici e dei dati anamnestici. La sua presenza può essere messa in evidenza da una esofago-gastroscoopia o dallo studio della motilità esofagea con sostanze radiopache (bario). Spesso tali indagini, in questo tipo di pazienti, risultano però di incerta interpretazione, il metodo più efficace per la diagnosi di GER è rappresentato dalla pHmetria delle 24 ore, con una sensibilità superiore al 90%.

La tosse conseguente a GER deve essere gestita sotto vari aspetti di seguito descritti.

- Con una dieta appropriata, che contempi un aumento dell'apporto proteico a scapito di quello lipidico; inoltre, alcuni alimenti dovrebbero essere esclusi: cioccolata, alcool, caffè ed in genere tutti gli alimenti e le bevande che riducono il tono dello sfintere esofageo inferiore.
- Con l'astensione dal cibo almeno 2-3 ore prima di coricarsi.
- Mangiando tre volte al giorno, senza fare spuntini.
- Con la cessazione del fumo.
- Correggendo il sovrappeso.
- Sollevando lo schienale del letto di circa 15 cm.
- Con l'uso di farmaci inibitori della pompa protonica, associati, eventualmente, a procinetici.

È documentato come i primi risultati di questo regime si possono avere anche dopo 6 mesi.

Sono attualmente disponibili pochi dati relativi all'efficacia della terapia farmacologica nel trattamento delle manifestazioni extraesofagee della malattia da reflusso; è emersa tuttavia, dai *trials* effettuati, la necessità di un trattamento prolungato a dosaggi elevati (omeprazolo 40 mg/die). Va sottolineata l'elevata frequenza di una ripresa della sintomatologia tussigena alla sospensione del trattamento e come occasionalmente può essere necessario l'intervento del chirurgo per correggere il disturbo di base.

### **Tosse e bronchite cronica**

Tosse cronica ed espettorato (per almeno 3 mesi all'anno, per 2 anni consecutivi) caratterizzano questa affezione. Nonostante l'elevata prevalenza della malattia nella popolazione, da numerosi studi prospettici emerge come la tosse sia attribuita a bronchite cronica solo nel 5% dei casi. La sottostima dipende principalmente dal fatto che i fumatori, categoria maggiormente interessata, non considerano la tosse espressione di malattia e raramente ricorrono all'intervento del medico, rendendo così difficile una stima corretta del sintomo.

La tosse in questi pazienti è motivata dalla necessità di rimuovere le secrezioni ed è più frequente al risveglio, quando le secrezioni sono accumulate nelle vie aeree.

La diagnosi si basa essenzialmente su reperti anamnestici, mentre la terapia prevede, *in primis*, misure di prevenzione, soprattutto l'abolizione dell'abitudine al fumo.

Nei fumatori la tosse, in genere, scompare o si riduce drasticamente, dopo 4-6 settimane dalla sospensione del fumo di sigaretta.

La malattia può presentare quadri clinici più o meno gravi e l'impiego di farmaci broncodilatatori e steroidi per via inalatoria, antibiotici, ecc, variano da caso a caso.

### **Tosse e bronchiectasie**

La tosse nei soggetti bronchiectasici è dovuta all'accumulo di secrezioni ed è finalizzata alla detersione delle vie aeree. È responsabile di tosse cronica nel 4% dei casi. La diagnosi si basa sulla storia clinica e può essere confermata da indagini radiografiche che consentono di studiare estensione e localizzazione del processo patologico. La terapia è essenzialmente medica e fisioterapica; l'approccio chirurgico va riservato a casi selezionati.

### **Tosse post-infettiva**

Con questo termine si definisce una tosse che si sviluppa e persiste dopo una infezione del tratto respiratorio, in presenza di un quadro radiologico negativo del torace.

Questa situazione rappresenta la sequela di una transitoria iper-reattività bronchiale responsabile dell'abbassamento della soglia del riflesso tussigeno.

Generalmente nei casi di infezioni tracheo-bronchiali si riconosce un'eziologia virale, soprattutto *Rhinovirus* (oltre il 30% di tutte le infezioni delle alte vie), mentre la maggior parte delle infezioni polmonari è determinata da batteri.

La tosse può persistere anche per più di 8 settimane dopo infezione acuta. Tali casi sono particolarmente frequenti dopo epidemie da *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*.

La pertosse, in particolare, può manifestarsi come un'infezione delle vie aeree superiori, ma con caratteristiche diverse fra adulti e bambini: i primi presentano una tosse parossistica tale da portare al vomito o a malattia da reflusso, i secondi lamentano la tipica tosse abbaiante.

Nel mondo sono registrati 40 milioni di nuovi casi di pertosse e si sostiene che siano gli adulti a svolgere un ruolo determinante nella trasmissione della malattia.

La tosse post-infettiva tende solitamente a risolversi nel tempo, in modo spontaneo; tuttavia il suo decorso può essere facilitato dall'impiego per via inalatoria, di corticosteroidi ed ipratropium o tiotropium.

In caso di pertosse, l'impiego di macrolidi attenua i sintomi e riduce il rischio di trasmettere l'infezione.

### **Tosse da ACE-inibitori**

Quella da ACE-inibitori (captopril, enalapril, quinapril, ecc.) è la forma più frequente di tosse iatrogena. Si tratta di tosse secca, non legata al dosaggio del farmaco, che si manifesta principalmente nelle donne. Solitamente insorge alcune ore dopo l'assunzione dell'anti-ipertensivo; tuttavia non sono rari i casi in cui la tosse compare dopo settimane o mesi di assunzione asintomatica.

La causa è da ricercare nell'accumulo di mediatori infiammatori e pro-infiammatori, quali bradichinina, sostanza P e/o prostaglandine: tutte queste sostanze aumentano la sensibilità al riflesso tussigeno.

La diagnosi è confermata dalla scomparsa della tosse una volta sospeso il farmaco: la tosse può non sparire subito, ma può risolversi nel giro di 3-4 settimane.

### **Tosse e neoplasie polmonari**

Se la tosse è generalmente considerata un sintomo associato al cancro del polmone, quest'ultimo non è una causa frequente di tosse cronica isolata. Qualsiasi modificazione nella natura o nel carattere della tosse di un fumatore cronico deve immediatamente far avviare una serie di accertamenti diagnostici atti a rilevare o escludere l'esistenza di un carcinoma bronchiale. La sua prevalenza non supera il 2% dei casi.

### **Tosse e malattie interstiziali del polmone**

La prevalenza accertata di queste affezioni negli studi sulla tosse cronica varia dal 2 al 5%. La tosse accompagna tuttavia le malattie interstiziali con tassi che variano dal 20 al 60%, secondo il tipo di malattia. Nelle interstiziopatie polmonari dif-

fuse la tosse può costituire non solo il sintomo d'esordio della malattia, ma spesso di una sua complicanza.

### **Bronchite eosinofila**

La bronchite eosinofila viene suggerita come entità nosologica a sè stante nel 1989 da Gibson ed è causa del 12% dei casi di tosse cronica isolata. La differenza sostanziale dalla tosse come equivalente asmatico consiste nella normoreattività bronchiale e nella scarsa risposta al salbutamolo e comunque la diagnosi può essere esclusa quando gli eosinofili nell'espettorato indotto sono meno del 3% rispetto alle cellule non squamose.

L'eziologia è sconosciuta, gli aspetti citoistologici delle alte vie aeree sono qualitativamente simili a quelli dell'asma. Unica differenza rilevante è la localizzazione dei mastociti prevalentemente in sede epiteliale, ma non nello strato muscolare liscio.

Le vie aeree più distali sembrano meno interessate dal processo infiammatorio. Inoltre esiste una correlazione fra gravità della sintomatologia ed eosinofili nell'espettorato. La sensibilità alla capsaicina è aumentata; la malattia può evolvere in taluni casi verso la broncopneumopatia cronica ostruttiva, mentre in altri compare iper-reattività bronchiale che conduce alla diagnosi di asma.

I trattamenti antistaminico e cortisonico topico sono generalmente efficaci.

La localizzazione solo nelle prime vie respiratorie, un'infiammazione mastocitaria-eosinofila che non coinvolge la muscolatura liscia bronchiale ed una normalità della contrattura del muscolo liscio bronchiale in risposta a stimoli di varia natura sembrano le maggiori differenze che distinguono l'eziopatogenesi della bronchite eosinofila dall'asma.

### **Tosse psicogena**

C'è la tendenza a etichettare con il termine "tosse nervosa o psicogena" tutte quelle forme tussigene nelle quali non si riesce a identificare alcuna causa. In realtà questo tipo di tosse è estremamente raro nell'adulto, mentre può interessare (seppur in una percentuale assai modesta) i bambini. Il piccolo paziente non tossisce durante la notte e le caratteristiche della tosse (*honking*) richiamano il tipico verso dell'anatra. Si tratta di un tentativo, da parte del bambino, di attirare l'attenzione su di sé.

### **Tosse cronica idiopatica**

Questo termine identifica i casi nei quali non è possibile individuare alcuna causa di tosse. Diversi autori segnalano come nel 20-31% dei soggetti con tosse cronica l'eziologia resti oscura anche dopo un approfondito *work-up* diagnostico (Tabella 6). I pazienti non presentano alcuna evidenza laboratoristico-strumentale di iper-reattività naso-bronchiale. Si tratta di persone che non hanno assolutamente "nul-

**Tabella 6.** Tosse idiopatica

Autori	Numero di casi	Soggetti con tosse idiopatica
O'Connel F et al., 1994	43	31%
Mac Garvey LPA et al., 1998	87	18%
Zanasi A, 2000	284	20%

la”, se non la tosse. L'ipotesi eziologica più probabile è un difetto di regolazione dell'arco riflesso tussigeno, imputabile ad un abbassamento della soglia di reattività delle terminazioni recettoriali. Questo sarebbe conseguente ad un aumentato rilascio locale e/o ad un inefficiente inattivazione di tachinine endogene.

### La tosse nel bambino

La tosse è uno dei sintomi di più frequente riscontro in pediatria: questo sintomo colpisce fino al 25% dei bambini in età scolare e prescolare e rappresenta la causa principale di oltre 16 milioni di visite ambulatoriali, pari al 2,5% di tutte le visite mediche compiute in un anno negli Stati Uniti.

In tutte le fasce di età pediatrica la causa più frequente di *tosse acuta* è rappresentata dalle infezioni vitali a carico delle vie aeree superiori, in particolare quelle causate da *virus respiratorio sinciziale*, *Rinovirus*, *Adenovirus* e *virus parainfluenzale*. Durante queste infezioni, la tosse si manifesta in maniera stizzosa, è secca o scarsamente produttiva e si accompagna a sintomi generali (febbricola, astenia), ostruzione nasale o rinorrea. Generalmente la tosse tende a risolversi spontaneamente in una o due settimane. Tuttavia, particolarmente nei bambini in età scolare, queste infezioni possono recidivare anche 6-8 volte l'anno, specie durante il periodo invernale, causando episodi acuti di tosse ricorrente che possono in seguito trasformarsi in forme croniche, persistenti. Di regola, un bambino che manifesta tosse secca da meno di 3 settimane e che presenta con segni e sintomi di un'infezione virale delle vie aeree superiori, non necessita di accertamenti diagnostici se non sono concomitanti altri reperti obiettivi o importanti sintomi sistemici. Al contrario, nel caso di febbre elevata e di reperti patologici all'esame obiettivo del torace, quali un'alta frequenza respiratoria (> 25-30 atti al minuto) o la presenza di rumori respiratori accessori, è necessario eseguire indagini diagnostiche di approfondimento, esami ematochimici, ricerca di anticorpi specifici verso agenti infettivi, radiografia del torace per escludere la presenza di un'eventuale patologia broncopulmonare dovuta a sovrainfezione batterica.

Cause meno frequenti di tosse acuta sono rappresentate dall'inalazione accidentale di corpi estranei e dall'esposizione ad agenti irritanti ambientali, in particolare al fumo di sigaretta.

La *tosse cronica* o persistente rappresenta non solo motivo di preoccupazione per i genitori, ma è anche una causa rilevante di disturbo nella vita del bambino. Nella Tabella 7 sono riportate le principali cause di tosse cronica che possono

**Tabella 7.** Cause di tosse cronica o persistente in relazione all'età del bambino

Prima infanzia (1 anno)	Età prescolare (2-5 anni)	Età scolare ed adolescenziale (5-15 anni)
Infezioni (virali, da <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> )	Infezioni (virali, da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> )	Infezioni (virali, batteriche, da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> )
Malformazioni congenite (a carico delle vie aeree, del cuore o dei vasi sanguigni)	Asma bronchiale	Asma bronchiale
Discinesia ciliare	RGE	RGE
Fibrosi cistica	Rinorrea posteriore	Rinorrea posteriore
Bronchiectasie	Inalazione di corpi estranei	Esposizioni ad irritanti ambientali
Patologie da aspirazione e da RGE	Esposizione ad irritanti (fumo)	Cause psicogene
	Fibrosi cistica	Fibrosi cistica
	Bronchiectasie	Neoformazioni mediastiniche benigne e maligne

presentarsi con frequenza differente nella prima infanzia, in età prescolare e scolare. Generalmente, le cause più frequenti di tosse cronica, considerando tutte le fasce di età pediatriche, sono rappresentate dalle infezioni delle vie aeree superiori ed inferiori, dall'asma bronchiale, dalle patologie che determinano rinorrea posteriore (rinite acuta e cronica, allergica, vasomotoria, sinusite acuta e cronica, poliposi nasale) e dalla malattia da reflusso gastro-esofageo.

## Complicanze della tosse

Durante un colpo di tosse vigoroso, la pressione intratoracica può raggiungere pressioni elevate (> 250 cm H<sub>2</sub>O) con possibili ripercussioni sui sistemi cardiovascolare, nervoso, gastrointestinale, muscolo-scheletrico e respiratorio. Nella Tabella 8 sono elencate le diverse complicanze della tosse, relativamente ai diversi apparati.

## Iter diagnostico

Sono oggi disponibili vere e proprie linee guida sulla tosse, seguendo le quali è possibile giungere ad una diagnosi certa, nella maggior parte dei casi. L'anamnesi, come per tutte le malattie, rappresenta il primo e principale strumento di indagine. La raccolta dei dati dovrà considerare oltre alle modalità di presentazione della tosse, la familiarità per malattie ereditarie, l'abitudine al fumo, l'esposizione ad agenti irritanti, fattori precipitanti o sintomi associati, l'uso di farmaci anti-pertensivi, la risposta a terapie precedenti.

**Tabella 8.** Complicanze della tosse

<p><b>Cardiovascolari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipotensione arteriosa</li> <li>• Perdita di coscienza</li> <li>• Emorragia venosa sottocongiuntivale, nasale, anale</li> <li>• Dislocazione/malfunzionamento di cateteri intravascolari</li> <li>• Bradi/tachiaritmie</li> </ul> <p><b>Respiratorie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfisema polmonare interstiziale, con potenziale rischio di:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pneumatosi intestinale</li> <li>2. pneumomediastino</li> <li>3. pneumoperitoneo</li> <li>4. pneumotorace</li> <li>5. enfisema sottocutaneo</li> </ol> </li> <li>• Trauma laringeo</li> <li>• Trauma tracheobronchiale (rottture bronchiali)</li> <li>• Esacerbazione dell'asma</li> <li>• Erniazione polmonare</li> </ul> <p><b>Gastrointestinali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse indotta da episodi di GER</li> <li>• Idrotorace in corso di dialisi peritoneale</li> <li>• Malfunzionamento del bottone gastrostomico</li> <li>• Rotture spleniche</li> <li>• Erniazione inguinale</li> </ul>	<p><b>Neurologiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse sincopale</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Embolia gassosa cerebrale</li> <li>• Rinorrea cerebrospinale</li> <li>• Radicolopatia cervicale acuta</li> <li>• Malfunzionamento di shunt atrioventricolari</li> <li>• Vertigini</li> <li>• Ictus conseguente a rottura dell'arteria vertebrale</li> </ul> <p><b>Genito-urinarie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incontinenza urinaria</li> <li>• Estrusione della vescica in uretra</li> </ul> <p><b>Muscolo-scheletriche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevazione sierica asintomatica della creatinfosfochinasi</li> <li>• Lesione dei muscoli della parete addominale</li> <li>• Fratture costali</li> </ul> <p><b>Miscellanea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Petecchie e porpora</li> <li>• Distruzione di punti di sutura</li> <li>• Sintomi costituzionali</li> <li>• Cambiamenti nelle abitudini di vita</li> <li>• Raucedine</li> <li>• Paura di malattia grave</li> <li>• Peggioramento della qualità di vita</li> <li>• Capogiri</li> </ul>
---	---

Mentre le caratteristiche della tosse non sono sufficientemente predittive da un punto di vista diagnostico, il valore dei dati anamnestici, ai fini di una diagnosi certa, varia dal 40 al 56%. L'esame obiettivo non deve limitarsi alla valutazione del solo torace, ma porre particolare attenzione al comparto ORL e gastrico.

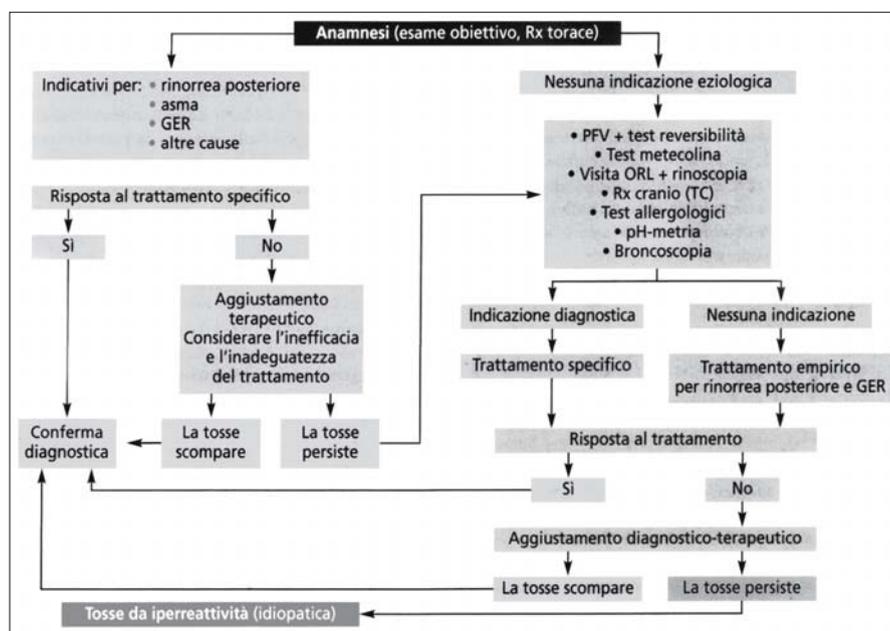
L'Rx del torace rappresenta la prima indagine strumentale da eseguire nei soggetti con tosse cronica, che non assumono ACE-inibitori. Questo esame pratico e poco costoso è di estrema utilità e serve, a nostro avviso, come criterio discriminante per il prosieguo di eventuali approfondimenti laboratoristici-strumentali, qualora questi si rendessero necessari. Nel caso di una radiografia del torace sostanzialmente negativa (in un non fumatore con tosse cronica), bisogna sospettare, in prima istanza, di quelle tre patologie che costituiscono oltre l'80% delle cause di tosse cronica (gocciolamento retronasale, asma, GER).

Se il paziente è un fumatore, prima di procedere, è bene valutare la risposta clinica dopo la sospensione dal fumo. Ulteriori accertamenti andranno eseguiti effettuando un programma che valuti di volta in volta il loro grado di invasività ed il rapporto costo-beneficio. Questa scelta, che è la più adeguata alla pratica

clinica quotidiana, viene condivisa anche da un comitato di esperti dell'*American College of Chest Physicians*, che sottolinea la necessità di procedere per tappe sulla base di esami diagnostici via via più specifici e della risposta alla terapia.

Nella Figura 1 riportiamo un nostro algoritmo, per uno studio ragionato, della tosse cronica.

Nell'eventualità che, nonostante il trattamento, la tosse non migliori, vanno prese in considerazione altre ipotesi eziologiche meno frequenti, o la concomitante presenza di più cause (Tabella 9), e va considerata anche la possibilità che, nel corso della valutazione, siano stati commessi errori diagnostici o terapeutici.



**Fig. 1.** Algoritmo della tosse cronica

**Tabella 9.** Tosse cronica o persistente e numero di cause che la sostengono

Autori	N. pazienti	1 causa (%)	2 cause (%)	3 cause (%)
Irwin RS, 1990	102	73,0	23,0	3,0
Holinger LD, 1991	72	82,0	18,0	–
Pratter MR, 1993	45	71,1	24,4	4,4
Smyrnios NA, 1995	71	38,0	36,0	26,0
Zanasi A, 1998	104	75,0	25,0	–

## Terapia sintomatica della tosse

Da quanto detto finora, appare chiaro come il trattamento ottimale della tosse sia basato sull'identificazione della causa e sulla sua eliminazione mediante una terapia eziologica, come, ad esempio, l'abolizione del fumo, la rimozione di corpi estranei dalle vie aeree, la chiusura di fistole esofago-tracheali, l'impiego di inibitori di pompa nel GER, ecc.

Numerosi studi riportano come, seguendo un approccio sistematico basato sull'anatomia del riflesso della tosse (protocollo anatomico) o utilizzando un criterio epidemiologico che tenga conto della frequenza delle possibili cause di tosse (protocollo epidemiologico), sia possibile determinare la causa di questo fastidioso sintomo nella quasi totalità dei pazienti ed ottenere un successo terapeutico nell'84-98% dei casi.

Tuttavia non sempre è possibile giungere ad una diagnosi, così, in questi casi, come in altre situazioni che vedremo, la terapia è "sintomatica" e tende unicamente a gestire il sintomo, mediante farmaci "sedativi della tosse". Questi farmaci agiscono sul riflesso tussigeno senza tenere conto della patologia di fondo e trovano il loro razionale impiego quando:

- 1) la causa di tosse resta sconosciuta;
- 2) il trattamento eziologico non riesce a controllare il sintomo;
- 3) la tosse non svolge alcun ruolo di utilità (tosse secca irritativa) e compromette la qualità di vita del paziente, interferendo nella vita sociale e/o disturbando il sonno;
- 4) la tosse costituisce una possibile fonte di rischio e/o di complicanze per il paziente;
- 5) la patologia che causa la tosse non è trattabile, ad esempio in casi di neoplasia polmonare inoperabile, fibrosi polmonare, ecc.

La terapia "sintomatica" della tosse contempla, oltre a farmaci che preven- gono, controllano e sopprimono la tosse, definiti antitussivi, anche farmaci che rendono la tosse più efficace e facilitano l'eliminazione delle secrezioni, detti protussivi.

### Farmaci antitussivi

In questo gruppo rientrano:

- a) farmaci ad azione centrale, distinti a loro volta in oppiacei e non oppiacei;
- b) farmaci ad azione periferica;
- c) farmaci ad azione sull'arco efferente.

Gli *agenti ad azione centrale* intervengono a livello del bulbo pontino, innalzando la soglia necessaria per stimolare la comparsa della tosse. Morfina, eroina, codeina, antitussigeni centrali derivati dell'oppio possiedono, seppur in diverso grado, effetti di tipo narcotico; altri come il destrometorfano, non hanno questi effetti, pur presentando minori effetti collaterali di tipo centrale.

Morfina ed eroina svolgono una potente attività inibitoria sul centro della tosse, ma dipendenza, sedazione e depressione ne limitano l'uso nella pratica clinica.

Il derivato oppioide più usato come antitosse è la codeina, che viene considerata come l'antitussivo "standard", tanto da essere il farmaco di riferimento, verso il quale viene comparata l'efficacia dei nuovi preparati. Gli effetti collaterali della codeina sono nettamente inferiori, a parità di dose ed efficacia, a quelli degli altri oppioidi. Il suo uso prolungato (1-2 mesi) può indurre tuttavia dipendenza. Alla dose impiegata nella normale terapia della tosse, la codeina non pone problemi di dipendenza, è bene però rispettare i dosaggi suggeriti, salvo debite eccezioni. Nell'adulto la posologia della codeina non deve superare 120 mg/die, in quanto possono comparire effetti indesiderati quali vertigini, cefalea, agitazione, tachicardia, vomito e stipsi. Nei bambini di 6-12 anni non vanno superati i 60 mg/die, mentre in quelli di età inferiore a 6 anni la dose massima consigliata è di 30 mg/die.

Un derivato della codeina con effetto esattamente sovrapponibile ad essa è la di-idrocodeina; viene commercializzato anche in associazione con il penetrozolo per limitarne gli effetti collaterali ed aumentarne la attività.

Un altro oppioide di largo uso è un analogo della codeina, il destrometorfano (fino a 100 mg/die); possiede un'attività antitosse, risultata talvolta inferiore, talora pari alla codeina. Non determina però dipendenza o tolleranza (assenza di effetto narcotico); cefalea, nausea e vomito rappresentano gli effetti indesiderati d'incidenza limitata, soprattutto a dosaggi elevati.

Fra gli agenti ad azione centrale non oppioidi, rientrano sostanze con differente struttura chimica, ma non correlate agli oppiacei. Fra queste una delle più note è la cloperastina: ha effetto antistaminico e papaverino simile e presenta la maggior attività antitosse fra gli omologhi della difenizamina. I suoi effetti collaterali sono sovrapponibili al placebo.

In questa categoria troviamo numerose altre molecole antitosse quali il butamirato, il clobutinolo, la di fenidramina, la pentossiverina, il pipazetato e lo zipeprolo. Per questi farmaci tuttavia la documentazione farmacologica e clinica comprovante l'efficacia antitosse, risulta carente e di scarsa rilevanza.

I *farmaci ad azione periferica* svolgono la loro azione direttamente sui recettori della tosse o sulle vie nervose efferenti. Gli anestetici locali, quali lidocaina, novocaina e benzocaina, somministrati per via aerosolica inibiscono il riflesso della tosse all'origine. Sebbene alcuni autori abbiano ottenuto risultati positivi in soggetti con tosse intrattabile, la perdita del riflesso della deglutizione ed il pericolo di "*ab ingestis*" ne limita l'impiego.

La levodopropizina è l'antitussivo non narcotico ad azione periferica più impiegato in Italia nella pratica ambulatoriale. Studi clinici ne hanno dimostrato l'ottima tollerabilità, ma la posologia consigliata nel foglietto illustrativo è sottodosata; pertanto, per ottenere una soddisfacente sedazione della tosse, occorre, quanto meno, raddoppiare il suo dosaggio.

*Farmaci ad azione sull'arco efferente*: l'impiego di un atropino-simile per via aerosolica, inibendo uno dei mediatori nervosi (l'acetilcolina), attenua la risposta efferente.

L'ipratropium bromuro è in grado di svolgere un'azione antitosse antagonizzando a livello bronchiale la risposta effettrice vagale come dimostrato in soggetti affetti da bronchite cronica e da tosse post-infettiva.

## Farmaci protussivi

Un errore che spesso viene commesso nel trattamento della tosse, è la sua sedazione sistematica. La terapia protussiva trova indicazione in tutti quei casi dove la tosse svolge una funzione utile e deve essere quindi aiutata: essa va riservata a pazienti con tosse produttiva, nei quali l'uso di sedativi sarebbe controproducente, in quanto non farebbe altro che favorire il ristagno dei secreti. Il trattamento con farmaci protussigeni mira ad incrementare l'efficacia della tosse, intesa come capacità di liberare le vie aeree dal muco ad esse adeso o da materiale inalato in maniera accidentale. L'uso di questi farmaci è indicato nel trattamento di patologie caratterizzate da abbondante produzione di muco (bronchiectasie) o da difficoltà di espettorazione (fibrosi cistica) nelle quali l'efficacia della tosse necessita di essere incrementata.

L'azione protussigena di questi agenti è stata generalmente studiata valutando la capacità da parte dei pazienti di percepire modificazioni quantitative e qualitative del muco. Infatti, è teoricamente possibile modificare la consistenza o il volume del muco senza che a questo corrisponda un reale miglioramento della *clearance* mucociliare. Ad esempio, in alcuni studi i pazienti potevano percepire modificazioni nel volume del muco perché durante il periodo di studio ne deglutivano meno, ovvero perché il muco risultava diluito a causa di una maggiore salivazione.

È stato dimostrato che, in pazienti affetti da bronchite cronica, l'inalazione di soluzione salina ipertonica al 4,5% determina un significativo incremento della *clearance* mucociliare che, tuttavia, non si associa ad un miglioramento soggettivo o della funzione respiratoria. In uno studio prospettico, controllato verso placebo, effettuato su pazienti affetti da fibrosi cistica, l'inalazione di soluzione salina ipertonica o di amiloride miglioravano significativamente il calibro delle vie aeree dopo 2 settimane di trattamento, verosimilmente per diminuzione della quantità di muco ad esse adeso. Analoghi risultati sono stati osservati utilizzando terbutalina per via inalatoria dopo trattamento fisioterapico in pazienti con bronchiectasie. La terbutalina, un farmaco B2 agonista noto per le sue proprietà broncodilatatrici, esplicherebbe il suo effetto protussigeno grazie ad un effetto addizionale che consiste nell'aumentare l'idratazione del muco e il battito delle ciglia dell'epitelio bronchiale.

## Farmaci attivi sul sistema mucociliare

Sebbene alcuni studi, eseguiti *in vitro* ed *in vivo*, abbiano dimostrato l'efficacia di alcuni di questi farmaci sul sistema mucociliare, non esistono ancora studi convincenti che ne dimostrino un reale effetto antitosse. Questi farmaci agiscono determinando uno o più dei seguenti effetti:

- facilitazione dell'espettorazione;
- riduzione della produzione del muco;
- modificazione delle caratteristiche reologiche del muco;
- aumento della *clearance* mucocillare attraverso la stimolazione diretta delle *ciglia* dell'epitelio bronchiale.

### **Glicerolo iodinato**

È stato dimostrato che il glicerolo iodinato (o iodopropilene glicerolo), somministrato per os alla dose di 60 mg 4 volte al giorno, riduce in maniera significativa la produzione di muco e la tosse in pazienti asmatici ed in pazienti affetti da bronchite cronica. Questo farmaco, tuttavia, è stato rimosso dal mercato per il potenziale effetto carcinogenetico e sostituito dalla guaifenesina che, però, non produce risultati altrettanto efficaci.

### **Guaimesal**

L'estere guaiacologico dell'acido acetilsalicilico (guaimesal), somministrato per os alla dose di 500 mg 3 volte al giorno in pazienti affetti da bronchite cronica, ha dimostrato un'efficace azione antitussigena associata ad un'azione fluidificante per incremento della componente sol: si tratta comunque di studi con livelli di prova di efficacia deboli.

### **Derivati della cisteina**

I derivati della cisteina (metilcisteina, acetilcisteina, carbocisteina), la bromessina e l'ambrossolo sono utilizzati frequentemente allo scopo di modificare le caratteristiche reologiche delle secrezioni. Tuttavia, i dati riguardo l'efficacia di questi farmaci come antitussigeni non sono conclusivi.

### **Farmaci antistaminici**

L'efficacia degli antistaminici sulla tosse è controversa. Curley ha dimostrato che il trattamento con desbromfeniramina associata alla pseudoefedrina riduce la frequenza e la durata della tosse in pazienti adulti affetti da raffreddore comune. Tale effetto sarebbe secondario alla riduzione della rinorrea. Al contrario, lo studio di Hutton non ha dimostrato alcun beneficio con l'impiego della bromfeniramina in combinazione con la fenilefrina e la fenilpropanolamina in pazienti pediatrici affetti da raffreddore comune. Simili risultati sono stati ottenuti da Berkowitz in uno studio in doppio cieco e controllato verso placebo in pazienti affetti da raffreddore comune che assumevano loratidina e pseudoefedrina. Per spiegare questi risultati contrastanti, alcuni autori hanno ipotizzato che gli antistaminici di vecchia generazione, quali la desbromfeniramina, seppure meno specifici e dotati di un maggior effetto sedativo, sono più efficaci rispetto a quelli di recente introdu-

zione sul mercato nel controllare la tosse perché possiedono anche un effetto anticolinergico. È noto, infatti, che l'istamina non svolge un ruolo rilevante nel raffreddore comune e nella regolazione della secrezione delle ghiandole sieromucose nasali, che sono invece principalmente sotto il controllo colinergico.

### Farmaci broncodilatatori ed antinfiammatori inalatori

I farmaci broncodilatatori di tipo beta-adrenergici ed anticolinergico hanno dimostrato di aumentare la *clearance* mucociliare in soggetti sani, in pazienti affetti da fibrosi cistica ed in quelli con bronchite cronica. Studi effettuati per valutare l'effetto antitussigeno dei broncodilatatori e di agenti antinfiammatori somministrati per via inalatoria, quali di-sodiocromoglicato e beclometasone di-propionato, sono da considerarsi inconcludenti. Infatti, la maggior parte dei pazienti studiati era affetta da asma bronchiale, per cui risulta difficile distinguere l'effetto antitussigeno specifico da quello broncodilatatore ed antinfiammatorio.

### Letture consigliate

- Aukema AA, Fokkens WJ (2004) Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med* 3:97-105
- Belvisi MG, Geppetti P (2004) Current and future drugs for the treatment of chronic cough. *Thorax* 59:438-440
- Birring SS, Parker D, Brightling CE et al (2003) Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 169:15-19
- Bocskei C, Viczian M, Bocskei R, Horvath I (2005) The influence of gastroesophageal reflux disease and its treatment on asthmatic cough. *Lung* 183:53-62
- Bucher K (1958) Pathophysiology and pharmacology of cough. *Pharmacol Rev* 10:43-58
- Chicella MF, Batres LA, Heesters MS, Dice JE (2005) Prokinetic drug therapy in children: a review of current options. *Ann Pharmacother* 39:706-711
- Chung KF (2005) Pathophysiology and therapy of chronic cough. *Minerva Med* 96:29-40
- Chung KF (1996) Diagnosis and management of chronic persistent dry cough. *Postgrad M J* 72:594-598
- Everett CF, Morice AH (2004) Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Minerva Gastroenterol Dietol* 50:205-213
- Fontana GA, Lavorini F, Pantaleo T, Pistoleri M (2001) La tosse. Fisiopatologia e clinica. Primula, Pisa
- Fontana GA, Pistolesi M (2003) Chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 58:1092-1095
- French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ (1998) The impact of chronic cough on quality of life. *Arc Intern Med* 158:1657-1661
- Fujimura M, Abo M, Ogawa H et al (2005) Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan. *Respirology* 10:201-207
- Fuller RW, Jackson DM (1990) Physiology and treatment of cough. *Thorax* 45:425-430
- Haileamlak A, Lewis SA, Britton J et al (2005) Validation of the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for atopic eczema in Ethiopian children. *Br J Dermatol* 152:735-741
- Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, Hargreave FE (2001) Eosinophilic Bronchitis. *Lancet* 358:1104

- Harding SM (2005) Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am* 25:131-148
- Holiner LD, Sanders AD (1986) Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 96:316-322
- Hsu JY, Lien HC, Chang CS, Chen GH (2005) Abnormal acid reflux in asthmatic patients in a region with low GERD prevalence. *J Gastroenterol* 40:11-15
- Hubbird RD, Harper GS, McDonald MJ (2004) Pediatric acute severe asthma. *J S C Med Assoc* 100:322-326
- Hutchings HA, Morris S, Eccles R, Jawad MS (1993) Voluntary suppression of cough induced by inhalation of capsaicin in healthy volunteers. *Respir Med* 87:379-382
- Irwin R, Corrao WM, Pratter MR (1981) Chronic persistent cough in the adult. The spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 123:413-417
- Irwin R, Curley F, French C (1990) Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 141:640-647
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al (1998) Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 114:133S-181S
- Irwin RS, Curley FJ, Grossman RE (1997) Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract. Futura Publishing Company, Armonk, NY
- de Jongste JC, Shields MD (2003) Chronic cough in children. *Thorax* 58:998-1003
- Jonhson D, Osborn LM (1991) Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 28:85
- Keles B, Ozturk K, Gunel E et al (2004) Pharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 124:1178-1181
- Leigh DE (1986) Cough. In: Cherniack NS, Widdicombe JG (eds) *Handbook of Physiology. Section 3: The Respiratory System*. Oxford University Press, New York, pp 315-336
- Mao GY, Yang J, Chen HB et al (2005) A study of phenotype and function of dendritic cells and secretory cytokine in allergic asthmatic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 44:206-209
- McGarvey L, Morice AH (2003) Atopic cough: little evidence to support a new clinical entity. *Thorax* 58:737-738
- Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ (1996) The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 156:997-1003
- Monteiro VR, Sdepanian VL, Weckx L et al (2005) Twenty-four-hour esophageal pH monitoring in children and adolescents with chronic and/or recurrent rhinosinusitis. *Braz J Med Biol Res* 38:215-220
- Morice AH, Kastelik JA (2003) Chronic cough in adults. *Thorax* 58:901-907
- Morice A (2005) EBC pH and chronic cough. *Thorax* 60:257
- Morice AH (2004) Post-nasal drip syndrome – a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther* 17:343-345
- Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F (2005) Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 35:240-246
- Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ et al (2005) Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 62:290-299
- O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI (1991) Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 66:278
- Oribe Y, Fujimura M, Kita T et al (2005) Attenuating effect of H+K+ATPase inhibitors on airway cough hypersensitivity induced by allergic airway inflammation in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* 35:262-267

- Palombini BC, Villanova CA, Araujo E et al (1999) A pathogenic triad in chronic cough. *Chest* 16:279-284
- Peleg N, Weiner P (2002) Chronic cough. *Harefuah* 141:600-602, 667
- Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC (1989) Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 95:723-728
- Poe RH, Israel R (1997) Chronic cough. A strategy for work-up and therapy. *J Respir Dis* 18:627-641
- Pratter MR, Bartter T, Akers S et al (1993) An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 119:977-983
- Roka R, Rosztoczy A, Izbeki F et al (2005) Prevalence of Respiratory Symptoms and Diseases Associated with Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion* 71:92-96
- Sanguinetti CM, Sturani C, Zanasi A (2000) *La Tosse. Eziopatogenesi, protocolli diagnostici, approccio terapeutico*. EDI-AIPO Scientifica, Pisa
- Sano T, Ueda H, Bando H (2004) A preliminary study of PEFr monitoring in patients with chronic cough. *Lung* 182:285-295
- Schaberg T, Amthor M (2005) Chronic cough and pulmonary infiltration. *Dtsch Med Wochenschr* 130:444-447
- Schappert SM (1993) National ambulatory medical care survey:1991 summary. In: *Vital and Health Statistics*. US Department of Health and Human Services, Publication n. 230, pp 1-20
- Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ (1995) Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy *Chest* 108:991-997
- Tarlo SM, Liss GM (2005) Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 62:288-289
- Widdicombe JG (1964) Respiratory reflexes. In: Fenn WO, Rahn H (eds) *Handbook of Physiology Respiration*, vol I. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 585-630
- Zanasi A (2000) Proposta di un protocollo preliminare finalizzato ad un consensus per la stesura di Linee Guida nella diagnosi della tosse. *Atti II congresso AIST*, Bologna

## Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree associata a iperreattività bronchiale, ostruzione al flusso reversibile e sintomi respiratori. Tutti i pazienti asmatici sono a rischio di riacutizzazioni, da lievi a molto gravi, caratterizzate da progressivo aumento della dispnea, tosse, sibili, senso di costrizione toracica e da una riduzione dei flussi espiratori e del FEV<sub>1</sub>. Le condizioni cliniche del paziente asmatico possono deteriorarsi nel giro di alcune ore, giorni o settimane. Alcuni pazienti possono peraltro avere un attacco asmatico improvviso, associato ad un inaspettato incremento dell'ostruzione delle vie aeree, che compare nel giro di alcuni minuti.

Le linee guida GINA (*Global Initiative for Asthma*) definiscono l'asma come: “una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale entrano in gioco numerose cellule, in particolare mastociti, eosinofili, linfociti T, neutrofili e cellule epiteliali. In soggetti predisposti, questa infiammazione provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, in particolare durante la notte e nelle prime ore del mattino. Questi episodi sono di solito associati ad ostruzione diffusa, ma di entità variabile, delle vie aeree, spesso reversibile spontaneamente o dopo trattamento. Inoltre, l'infiammazione causa un concomitante ulteriore aumento della responsività bronchiale aspecifica, già esistente, nei confronti di numerosi stimoli irritativi”.

Numerosi fattori scatenanti, quali allergeni, inquinanti ambientali, infezioni (particolarmente virali) delle vie aeree, esercizio fisico, variazioni climatiche, alimenti, sostanze additive, farmaci, particolari stati emozionali, riniti, sinusiti batteriche, poliposi nasale, mestruazioni, reflusso gastroesofageo e gravidanza, sono in grado di provocare riacutizzazioni dell'asma inducendo infiammazione delle vie aeree e/o provocando un broncospasmo acuto.

L'asma non è una singola malattia, ma uno spettro di fenotipi che coinvolge differenti tipi cellulari e mediatori. Inoltre fattori genetici ed ambientali possono influenzare l'espressione fenotipica dell'asma.

La malattia può rendersi evidente nelle fasi precoci o tardive della vita e può essere transitoria, intermittente o persistente.

Gli eventi precipitanti l'infiammazione e la broncoostruzione possono essere interni, esterni, fisici, biochimici o neurogenici e possono mutare da un paziente asmatico all'altro.

## Epidemiologia

L'asma è una delle malattie croniche più diffuse nel mondo, è in crescente aumento ed è associata ad un'alta morbilità, ad una diminuzione della produttività e ad elevati costi socio-sanitari.

Numerosi studi epidemiologici svolti nel corso degli anni hanno cercato di stimare la prevalenza mondiale della malattia, purtroppo senza riuscire a identificare un dato omogeneo.

Dai risultati dei principali studi epidemiologici effettuati nella popolazione adulta e in età pediatrica, il dato emergente è il crescente aumento della malattia asmatica, soprattutto nei paesi occidentali e in quelli industrializzati.

Negli ultimi venti anni la prevalenza dell'asma è quasi raddoppiata, interessando quasi l'8-10% della popolazione degli Stati Uniti d'America, confermandosi come malattia ad alto costo sociale e principale causa di ospedalizzazione soprattutto per i bambini < 15 anni.

La malattia è in crescente aumento nell'età pediatrica, suggerendo che la sua comparsa in questa età possa rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di asma grave in età adulta.

Le stime di prevalenza in età pediatrica sono estremamente variabili nelle diverse popolazioni: tra lo 0 e il 30%. In Europa centrale la prevalenza di asma nei bambini è del 3,9%. In Italia è stata stimata una prevalenza, variabile nelle varie zone, con valori medi del 9%.

Roma è una delle città italiane a più alto tasso di popolazione asmatica, pari al 12,4% ed è considerata, insieme ad Hong Kong, l'area con più alta prevalenza per malattie atopiche.

Esiste comunque un'ampia variabilità nei dati epidemiologici mondiali, probabilmente causata dalla difficoltà di rendere univoca nei vari paesi sia la definizione di asma, sia i criteri diagnostici e metodologici.

## Storia naturale dell'asma

L'asma si può sviluppare sin dai primi mesi di vita ma spesso, in questi piccoli pazienti, la diagnosi è difficile. Le cause più comuni di respiro sibilante nei bambini sono le infezioni virali delle vie respiratorie, per lo più causate da virus respiratorio sinciziale (RSV), da virus parainfluenzale e da adenovirus. Tuttavia il respiro sibilante non è sempre un sintomo di asma, potendo essere causato da una bronchiolite o da una laringo-tracheo-bronchite. Infatti le piccole dimensioni del polmone del bambino sono causa comune di respiro sibilante, che è transitorio e si risolve con la crescita.

Nell'età scolare la causa più frequente di asma è l'atopia, che sembrerebbe scomparire nella pubertà nel 30-50% dei casi, soprattutto nei maschi, per riapparire più tardi nell'età adulta.

Molti studi longitudinali hanno dimostrato che l'insorgenza dell'asma nell'infanzia comporterebbe una riduzione della funzione respiratoria nell'età adulta, con lo sviluppo di iperreattività bronchiale.

Nell'ultimo decennio la prevalenza di asma è in aumento soprattutto tra i bambini, presentandosi spesso in forma acuta, con insufficienza respiratoria e ricorso all'ospedalizzazione e alla ventilazione assistita.

Per quanto riguarda l'asma insorgente nell'età adulta, questa è più frequentemente associata all'esposizione ad agenti sensibilizzanti professionali o ad una ritardata comparsa di atopia e il suo decorso si correla con un più grave deterioramento della funzione respiratoria.

Inoltre il declino della funzione respiratoria riscontrato nell'asma sarebbe anche il risultato delle riacutizzazioni di natura virale, frequenti sia nell'età infantile sia nell'età adulta.

L'asma ad esordio nell'età avanzata si associa ad una più elevata morbilità e mortalità soprattutto nei pazienti con età > 65 anni, che presentano patologie concomitanti.

## Fattori di rischio

I fattori di rischio responsabili dello sviluppo dell'asma possono essere distinti in fattori individuali e fattori ambientali.

I *fattori individuali* sono rappresentati dalla predisposizione genetica e/o dall'atopia, iperresponsività bronchiale, età, sesso e razza.

I *fattori ambientali* sono rappresentati da: allergeni, fumo di tabacco, inquinamento atmosferico, agenti sensibilizzanti professionali, infezioni respiratorie, condizioni socio-economiche, abitudini alimentari, obesità.

Sono stati inoltre individuati alcuni *fattori di rischio* che possono determinare le riacutizzazioni asmatiche. Fra questi, rivestono particolare importanza: le infezioni respiratorie, l'esposizione agli allergeni, le condizioni climatiche avverse, l'assunzione di farmaci, cibi e additivi alimentari (Tabella 1).

**Tabella 1.** Fattori di rischio

<p>Fattori individuali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposizione genetica</li> <li>• Atopia</li> <li>• Iperresponsività bronchiale</li> <li>• Età</li> <li>• Sesso</li> <li>• Razza</li> </ul> <p>Fattori ambientali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergeni</li> <li>• Fumo di tabacco</li> <li>• Inquinamento atmosferico</li> <li>• Sensibilizzanti professionali</li> <li>• Infezioni respiratorie</li> <li>• Condizioni socio-economiche</li> <li>• Abitudini alimentari</li> <li>• Obesità</li> </ul>	<p>Fattori coinvolti nelle riacutizzazioni asmatiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni respiratorie</li> <li>• Esposizione ad allergeni</li> <li>• Esercizio fisico e iperventilazione</li> <li>• Condizioni climatiche avverse</li> <li>• Cibi, additivi, farmaci</li> <li>• Reflusso gastroesofageo</li> <li>• Asma premestruale</li> <li>• Stress e stati psicologici particolari</li> </ul>
---	--

## Fattori di rischio individuali

L'asma è una malattia ereditabile. Gli studi epidemiologici e di genetica hanno dimostrato che l'atopia, la suscettibilità allo sviluppo dell'asma e l'iperresponsività bronchiale sono sotto il controllo genetico, essendo stati identificati i loci cromosomici specifici di tale ereditarietà.

Per *atopia* si intende la produzione di quantità notevoli di IgE in risposta a stimoli allergici, che si evidenzia con la positività dei test allergometrici cutanei e con il dosaggio delle IgE sieriche totali (PRIST) o specifiche verso gli stessi allergeni (RAST).

I figli di genitori atopici che sono anche asmatici, presentano un rischio maggiore di sviluppare l'asma.

L'*iperresponsività bronchiale*, cioè l'esagerata risposta di tipo broncocostrittivo in risposta a stimoli diversi che normalmente non causerebbero questa risposta, è un importante fattore di rischio per l'asma. L'iperresponsività bronchiale è ereditabile ed è strettamente associata all'atopia, essendo il locus che la controlla molto vicino a quello che regola la produzione di IgE, sul cromosoma 5.

Lo sviluppo dell'asma aumenta dal 1° anno di vita fino all'adolescenza e poi decresce fino all'età adulta.

L'insorgenza dell'asma nella prima infanzia si associa ad una malattia con deficit funzionale più grave nell'età adulta. I maschi avrebbero una maggior prevalenza di asma infantile rispetto alle femmine, ma questa prevalenza si riduce nella pubertà, addirittura invertendosi nell'età adulta. Le grandi differenze epidemiologiche riscontrate tra le varie popolazioni e le varie etnie, sono da attribuire a fattori socio-economici ed ambientali diversi, come l'esposizione agli inquinanti ambientali e le abitudini alimentari acquisite nei paesi di emigrazione delle stesse popolazioni.

## Fattori di rischio ambientali

Gli allergeni e gli agenti professionali sono sicuramente i fattori di rischio ambientali più importanti per lo sviluppo dell'asma.

L'esposizione agli allergeni ambientali determina, nei soggetti suscettibili, lo sviluppo dell'asma ed è anche un fattore di rischio per le riacutizzazioni asmatiche.

Gli allergeni degli ambienti interni che causano asma sono rappresentati soprattutto da acari e allergeni degli animali domestici, in particolare peli e forfora di gatto e cane. Tali allergeni sono in aumento nei Paesi industrializzati e questo rende comprensibile l'aumento di prevalenza in questi paesi rispetto a quelli più poveri.

Tra gli allergeni presenti negli ambienti esterni sono soprattutto i pollini di piante erbacee e degli alberi, e in minor misura le muffe, che determinano lo sviluppo di asma.

Le concentrazioni dei pollini nell'aria sono inoltre diverse nelle varie stagioni. Per tale motivo i sintomi asmatici possono essere presenti solo nella stagione di pollinazione, quando è massima la presenza degli allergeni nell'aria.

Per quanto riguarda gli agenti sensibilizzanti professionali, si tratta di sostanze chimiche organiche (formaldeide, glutatione, diisocianati, lattice, ecc.),

inorganiche (persolfato, sali di cromo, sali di nichel, ecc.), proteine vegetali (soia, polvere di legno, cedro rosso, cedro del libano, ecc.) e proteine animali (acari dei magazzini di deposito, acari dei polli, ecc.), che producono manifestazioni cliniche di tipo asmatico nei lavoratori esposti.

Il fumo di tabacco, sia attivo che passivo, aumenta il rischio di sviluppare l'asma, soprattutto se l'esposizione inizia dall'età infantile.

L'inquinamento atmosferico, sia *indoor* sia *outdoor*, favorisce lo sviluppo dell'asma sia direttamente, attraverso l'azione degli irritanti ambientali, sia indirettamente attraverso l'aumento della concentrazione degli allergeni pollinici.

Le condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche migliori si associano ad un aumento di prevalenza di asma, come si riscontra nei Paesi industrializzati, per l'ipotesi "igiene" ormai nota, che pone nell'assenza di infezioni nelle popolazioni residenti in questi paesi, un fattore determinante allo sviluppo dell'atopia.

L'ingestione di determinati alimenti contenenti allergeni e l'obesità si associano, infine, ad un rischio maggiore di sviluppare asma.

## Fattori di rischio per le riacutizzazioni asmatiche

Le *infezioni respiratorie* e le *esposizioni agli allergeni* sono i principali fattori di rischio per l'asma. Il virus respiratorio sinciziale, i rinovirus e i virus influenzali sono i maggiori responsabili delle infezioni che si associano al respiro sibilante in età infantile.

I meccanismi patogenetici della riacutizzazione asmatica sono legati all'infiammazione e al danno dell'epitelio bronchiale che i virus determinano oltre che, in alcuni casi, anche al potenziamento della risposta allergica, mediante la liberazione di mediatori della flogosi allergica.

Tra i fattori di rischio per le riacutizzazioni asmatiche rientra, inoltre, l'*asma indotto dall'esercizio fisico*. Frequente nei bambini e soprattutto negli adolescenti, è causata dall'iperventilazione, dal raffreddamento delle vie respiratorie e dalle variazioni osmolari a carico delle vie aeree inferiori.

L'*asma da aspirina*, che spesso determina un grave stato di male asmatico, è frequente negli asmatici atopici che hanno anche altre patologie a carico delle vie aeree superiori, come: rinite, sinusite e poliposi nasale.

La *malattia da reflusso gastroesofageo*, se non controllata con un'adeguata terapia farmacologica, può scatenare l'asma.

Un'altra condizione che riacutizza un'asma spesso ben controllata è, nelle donne, la fase premestruale.

Uno stato di stress emotivo e i disturbi psicologici, come le sindromi ansiose e gli attacchi di panico, possono anch'essi scatenare episodi di asma grave.

## Classificazione

L'asma può essere classificato in base all'eziologia o alla gravità.

Tradizionalmente l'asma è stato distinto in estrinseco o atopico e intrinseco o non atopico.

L'asma atopico è ereditario ed ha una patogenesi essenzialmente di tipo immunologico, caratterizzata da un'abnorme produzione di anticorpi di tipo IgE specifici per gli allergeni verso cui il paziente è sensibilizzato. L'asma intrinseco si sviluppa in soggetti non atopici.

Questa distinzione è comunque attualmente superata, in quanto i due tipi di asma hanno caratteristiche immunologiche, anatomopatologiche e fisiopatologiche simili, tanto da essere trattate farmacologicamente con gli stessi criteri.

La classificazione attualmente accettata è quella che si basa sulla gravità dell'asma, stabilita secondo criteri clinici e fisiopatologici, e suddivisa in asma lieve intermittente, lieve persistente, di media gravità e grave persistente.

A questo approccio clinico fa riscontro un programma terapeutico basato sul livello di gravità.

## Patogenesi dell'asma

L'asma bronchiale è una malattia ad eziologia multifattoriale essendo causata da fattori ereditari e fattori ambientali.

Gli studi epidemiologici e genetici hanno permesso di osservare che l'asma si presenta in più componenti della stessa famiglia, soprattutto se si associa all'atopia, in quanto geneticamente determinata, ma nella manifestazione clinica della malattia devono concorrere i fattori di rischio ambientali.

Anche l'iperreattività bronchiale è ereditabile e si presenta con elevata frequenza nei familiari dei soggetti asmatici.

Le modificazioni infiammatorie sono osservabili a livello delle vie aeree centrali e periferiche e spesso variano con la gravità della malattia. Nei pazienti deceduti per asma è stato possibile osservare, a livello delle vie aeree, infiltrati di eosinofili e neutrofili, mastcellule degranulate, restringimento della membrana basale, perdita dell'integrità delle cellule epiteliali, occlusione del lume bronchiale da parte del muco, ipertrofia e iperplasia del muscolo liscio bronchiale e iperplasia delle goblet cells. Nei pazienti con asma lieve-moderato è stato osservato danno o perdita di epitelio delle vie aeree, deposizione di collagene a livello della membrana basale, degranolazione di mastcellule e infiltrazione delle vie aeree da parte di linfociti e eosinofili. Ulteriore evidenza della risposta infiammatoria nell'asma è fornita dalla presenza di citochine e chemochine. Il rilascio di citochine da parte delle mastcellule, cellule T, fibroblasti, cellule endoteliali ed epiteliali, neutrofili, eosinofili e macrofagi conduce, a sua volta, alla caratteristica infiammazione cronica dell'asma.

Le citochine possono anche modulare la responsività del muscolo liscio e la permeabilità vascolare nonché attivare i neuroni e stimolare la secrezione mucosa. Tali effetti possono quindi condurre alle alterazioni strutturali polmonari, comunemente osservate in autopsie di soggetti asmatici: vasodilatazione, danno e/o distruzione epiteliale, ipertrofia e iperplasia del muscolo liscio con neoformazione di vasi e deposizione di collagene interstiziale al di sotto dell'epitelio,

ribadenti l'importanza dell'infiammazione cronica e ricorrente nell'asma e i suoi effetti sulle vie aeree. L'infiammazione cronica e il rimodellamento delle vie aeree possono far seguito all'infiammazione acuta oppure iniziare in maniera insidiosa e progressiva, specialmente nei casi di reazione immune. Le caratteristiche istologiche dell'infiammazione cronica e del rimodellamento sono rappresentate da: a) infiltrazione di macrofagi e linfociti; b) proliferazione di fibroblasti (che possono trasformarsi in miofibroblasti); c) angiogenesi; d) aumento del tessuto connettivo (fibrosi); e) distruzione dei tessuti.

Le modificazioni della matrice extracellulare, del muscolo liscio e delle ghiandole mucose rappresentano elementi in grado di influenzare sia la funzione respiratoria sia il grado di reattività bronchiale dei pazienti asmatici (Tabella 2).

Le caratteristiche patologiche dell'asma sono pertanto rappresentate da: 1) intensa infiammazione eosinofila (o neutrofila) della parete e del lume delle vie aeree; 2) ipersecrezione mucosa; 3) modificazioni strutturali delle vie aeree. Tali variazioni strutturali sono definite *rimodellamento*, cioè modificazioni morfologiche complesse che coinvolgono tutte le strutture della parete bronchiale e che conducono ad una riduzione del calibro bronchiale (Tabella 3).

Il rimodellamento delle vie aeree: ipertrofia del muscolo liscio bronchiale, trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti e deposizione di collagene a livello subepiteliale, è collegato all'iperresponsività bronchiale a diversi stimoli e ad un più rapido decadimento della funzione respiratoria nei pazienti asmatici. I miofibroblasti e le cellule muscolari lisce derivano da una comune cellula progenitrice mesenchimale. Le modificazioni osservabili nel rimodellamento, sviluppandosi nella fasi avanzate della malattia quale conseguenza dell'infiammazione, sono da sempre state considerate fenomeni secondari. La recente identificazione di ADAM33, quale gene predisponente l'asma e la cui espressione è

**Tabella 2.** Caratteristiche immunoistopatologiche dell'asma

- 
- Danno e sfaldamento di cellule epiteliali
  - Deposizione di collagene al di sotto della membrana basale
  - Edema
  - Attivazione delle mastcellule
  - Infiltrazione di cellule infiammatorie: eosinofili, neutrofilii (in particolare nelle forme molto gravi e nell'asma fatale), linfociti TH2
- 

**Tabella 3.** Caratteristiche patologiche dell'asma

- 
- Infiammazione delle vie aeree
  - Iperplasia del muscolo liscio bronchiale
  - Ispessimento della membrana basale associato ad aumento della deposizione di collagene
  - Iperplasia delle ghiandole mucose e delle goblet cell
  - Modificazioni strutturali dell'epitelio bronchiale associate a perdita di epitelio ciliato
  - Edema delle vie aeree
  - Angiogenesi
-

abbondante nei fibroblasti delle vie aeree e nel muscolo liscio, ma assente nei linfociti T e nelle cellule infiammatorie che infiltrano le vie aeree dei pazienti asmatici, ha recentemente indotto alcuni autori a proporre una visione alternativa della patogenesi dell'asma, enfatizzando l'importanza del microambiente delle vie aeree (EMTU: *epithelial mesenchymal trophic unit*) nell'origine della malattia. La comunicazione fra l'epitelio e le cellule mesenchimali, quale si osserva nello sviluppo embrionale, ha suggerito pertanto che l'EMTU rimanga attivato dopo la nascita o che si riattivi nell'asma, guidando il rimodellamento delle vie aeree nell'asma cronico.

La gravità del rimodellamento delle vie aeree è suggerita da tre principali modificazioni istologiche: 1) iperplasia e ipertrofia del muscolo liscio bronchiale: con una maggior massa di muscolo liscio stimoli quali la metacolina e l'istamina inducono una maggior costrizione delle vie aeree; 2) aumento del numero e delle dimensioni delle ghiandole mucose che rispondono agli stimoli colinergici attraverso un'umentata produzione di glicoproteine mucose, sale e acqua; tali secrezioni si uniscono alle proteine plasmatiche e al DNA proveniente da cellule morte per dar luogo ad un prodotto estremamente tenace e gelatinoso, talvolta talmente abbondante da occludere le vie aeree; 3) fibrosi subepiteliale, rappresentata da fibre collagene di tipo I, III e V, associate a processi di riparazione e modificazioni strutturali dei tessuti e danno epiteliale con cellule colonnari che tendono a separarsi dalla loro membrana basale.

Nel caso di completa ostruzione delle vie aeree si può osservare, distalmente alle vie aeree ostruite, atelettasia del parenchima polmonare.

Il danno epiteliale, la deposizione di collagene al di sotto della membrana basale, l'infiltrazione delle vie aeree da parte di eosinofili, linfociti T ed altri leucociti, l'edema, la vasodilatazione e l'ipertrofia del muscolo liscio sono caratteristiche peculiari dell'asma. L'infiltrazione cellulare è inoltre dipendente dalla sopra-regolazione delle molecole di adesione endoteliale: ICAM1 (*intracellular adhesion molecule 1*) e VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule 1*).

L'attivazione delle cellule endoteliali e la seguente migrazione e attivazione degli eosinofili dipendono dall'espressione e rilascio di citochine: interleuchina-1 (IL-1), *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-4, IL-5 e altre interleuchine. La popolazione di linfociti T è caratterizzata dal fenotipo TH2 con espressione di IL-4, IL-5 e relative citochine. Si osserva inoltre *down-regulation* di interferone- $\gamma$  e GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

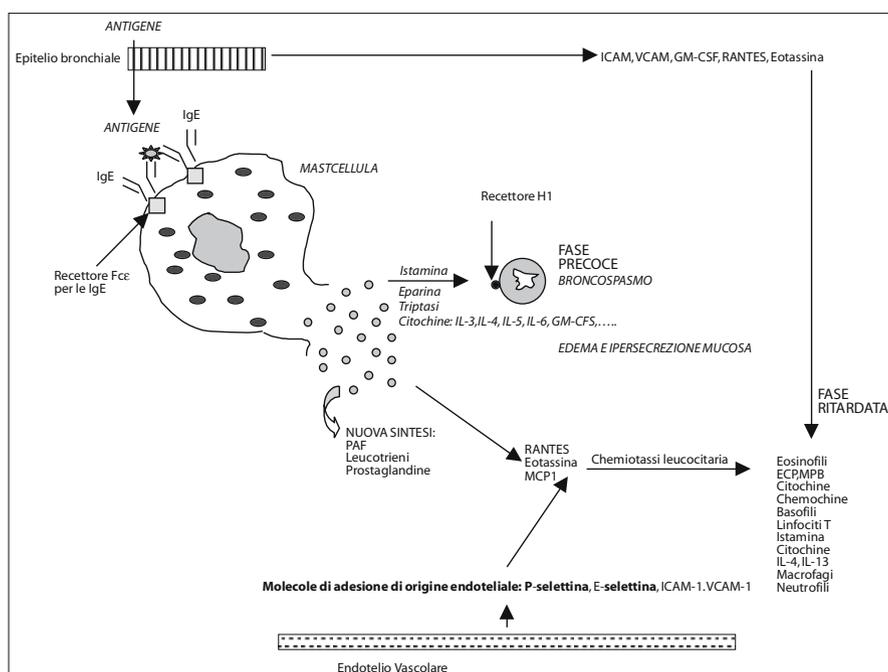
Il liquido di lavaggio broncoalveolare è caratterizzato da un aumento del numero di neutrofili attivati, eosinofili, mastcellule, macrofagi e linfociti. Le mastcellule rilasciano, a loro volta, IL-4 e IL-5 contribuendo al rilascio di citochine nelle vie aeree dei pazienti asmatici. Le mastcellule rappresentano inoltre una fonte di IL-6 e TNF- $\alpha$  e, di concerto con le cellule T, giocano un ruolo importante nell'iniziare e mantenere il processo infiammatorio.

Nell'asma atopico si osserva un notevole incremento dei linfociti TH2 i quali, attraverso la produzione di IL-4 e IL-13, determinano la produzione di IgE specifiche per un determinato antigene da parte dei linfociti B. Le IgE si legano

quindi ai recettori presenti sui mastociti mentre l'allergene specifico si lega "a ponte" fra due IgE provocando la degranulazione delle mastcellule e conseguente liberazione di mediatori preformati che, a loro volta, richiamano neutrofili ed eosinofili ed inducono broncospasmo e dilatazione del microcircolo (edema) (Fig. 1).

Le modificazioni infiammatorie variano con la gravità della malattia e si possono osservare sia a livello delle vie aeree centrali sia a livello delle vie aeree periferiche. Il danneggiamento e la perdita dell'epitelio delle vie aeree, la deposizione di collagene al di sotto della membrana basale, la degranulazione delle mastcellule e l'infiltrazione delle vie aeree da parte di linfociti ed eosinofili è tipico della malattia. Molte cellule appaiono inoltre attivate, il che giustifica il rilascio di mediatori preformati o di nuova sintesi.

Ulteriore evidenza della risposta infiammatoria nell'asma è data dalla presenza di citochine e chemochine elaborate dalle cellule residenti ed infiammatorie delle vie aeree. Le *citochine* sono proteine non anticorpali, rilasciate da una popolazione cellulare (soprattutto linfociti T, ma anche macrofagi) quando questa viene in contatto con l'antigene. Le citochine agiscono come mediatori intercellula-



**Fig. 1.** Le mastcellule sensibilizzate dalle IgE secernono numerosi mediatori attivi, fra cui: a) mediatori preformati collocati all'interno dei granuli citoplasmatici, quali l'istamina e l'eparina, b) prodotti lipidici di nuova sintesi, quali la prostaglandina D2 e il leucotriene C4 e c) diverse citochine. Molti di tali mediatori derivati dalle mastcellule possono promuovere l'ostruzione reversibile delle vie aeree, l'iperreattività bronchiale e/o l'infiammazione delle vie aeree

ri e come generatori di una risposta immune. Al fine di svolgere il loro compito, le citochine hanno bisogno di legarsi a recettori specifici presenti sulle cellule bersaglio. Tali cellule possono essere: a) le stesse cellule che secernono la citochina (azione autocrina); b) cellule vicine o a breve distanza (azione paracrina); c) cellule lontane (azione endocrina). In quest'ultimo caso, usano il sangue come mezzo di trasporto.

Le *citochine infiammatorie*: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, chemochine, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , sono prodotte soprattutto dai fagociti mononucleati per inibire o potenziare le reazioni infiammatorie. Le *citochine immunitarie*, IL-2, IL-4, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , LT, IL-5, sono prodotte particolarmente da linfociti T in risposta ad un riconoscimento antigenico specifico, per stimolare e sfruttare al massimo le risposte infiammatorie. Gli stimolatori della crescita e differenziazione dei leucociti immaturi, cioè i *fattori di crescita emopoietici*, sono rappresentati da: SCF, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-3, IL-7.

La lesione infiammatoria principale nell'asma consiste in un accumulo di linfociti TH2 (linfociti T helper tipo 2) ed eosinofili a livello della mucosa delle vie aeree. Le cellule TH2 orchestrano l'infiammazione asmatica attraverso la secrezione di una serie di citochine, in particolare l'interleuchina 4 (IL-4), IL-13, IL-5 e IL-9. L'interleuchina 4 rappresenta il fattore principale deputato alla regolazione della produzione di IgE da parte delle cellule B ed è necessaria per un'ottimale differenziazione delle cellule TH2. L'interleuchina 5 (IL-5), rappresentando un fattore chiave nell'eosinofilia, può essere responsabile di alcuni aspetti del danno tessutale osservato nell'asma.

L'IL-9 possiede caratteristiche pleiotropiche, potendo influenzare l'attività di mediatori allergici quali: mastcellule, eosinofili, cellule B e cellule epiteliali.

La sovraespressione di IL-13 nel polmone induce infiammazione, ipersecrezione mucosa, fibrosi subepiteliale e produzione di eotassina.

Infine le chemochine, prodotte da molte cellule presenti nel polmone, svolgono un ruolo minore nel reclutamento dei mediatori dell'infiammazione asmatica.

Le *chemochine* sono un gruppo di citochine a basso peso molecolare che agiscono come regolatrici del sistema immune e che possiedono la capacità di indurre chemiotassi e chemocinesi in particolari popolazioni di leucociti nell'infiammazione.

Le *chemochine* (CC, CXC, C e CX3C) sono piccole proteine di secrezione che contribuiscono a regolare il traffico cellulare. Fra queste l'eotassina, legandosi al recettore CCR3 fortemente espresso dagli eosinofili, rappresenta la chemochina caratterizzata da particolare abilità nel reclutamento degli eosinofili. Altre chemochine, quali RANTES (*Regulated on Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted*), MCP-3 (*monocyte chemoattractant proteine-3*) e MCP-4 (*monocyte chemoattractant proteine-4*) possono svolgere attività chemiotattica nei confronti degli eosinofili. Verosimilmente anche le cellule TH1 e TH2 sono reclutate nel polmone attraverso diverse chemochine, le quali hanno anche la capacità di modulare la differenziazione verso il tipo TH1 o TH2. Le chemochine permettono pertanto di condizionare fortemente alcuni tipi cellulari nel sito dell'infiammazione.

Recentemente, sono stati individuati alcuni polimorfismi nella regione regolatoria del gene codificante la *monocyte chemoattractant proteina-1* (MCP-1) e nella regione promotrice del gene RANTES, che aumentano l'espressione delle rispettive chemochine e che suggeriscono come il polimorfismo genetico sia associato alla suscettibilità all'asma e alla sua gravità.

Le *mastcellule*, presenti in circolo, migrano a livello della mucosa e della sottomucosa delle vie aeree dove subiscono una maturazione tessuto-specifica ed esprimono recettori cellulari di superficie (FcεRI) che consentono loro di legare, con alta affinità, la porzione Fc delle IgE. A loro volta le mastcellule, sensibilizzate dalle IgE, secernono numerosi mediatori attivi fra cui: a) mediatori preformati collocati all'interno dei granuli citoplasmatici, quali l'istamina e l'eparina, b) prodotti lipidici di nuova sintesi, quali la prostaglandina D<sub>2</sub> e il leucotriene C<sub>4</sub> e c) diverse citochine. Molti di tali mediatori derivati dalle mastcellule possono promuovere l'ostruzione reversibile delle vie aeree, l'iperreattività bronchiale e/o l'infiammazione delle vie aeree.

Nei pazienti con asma da aspirina è stata inoltre rilevata, in occasione di biopsie bronchiali, un'infiltrazione più elevata di mastcellule ed eosinofili. Risultati che giustificano il coinvolgimento delle mastcellule sono dati da livelli sierici elevati di istamina e triptasi in seguito a stimolazione con acido acetilsalicilico (ASA) nei soggetti sensibili, in linea con un decremento della funzione respiratoria ed un incremento dei livelli di istamina e leucotriene C<sub>4</sub> nelle secrezioni nasali nonché con prevenzione dell'asma indotta da ASA tramite pretrattamento con sodio cromoglicato o sodio nedocromile. Tali farmaci risultano efficaci anche nel proteggere nei confronti della broncocostrizione indotta da stimoli iperosmolari, stimolo che è seguito da un aumento del rilascio di istamina e prostaglandina D<sub>2</sub> nel liquido di lavaggio broncoalveolare. Gli antistaminici, scarsamente efficaci nell'asma indotto da ASA, risultano particolarmente utili nell'attenuare la risposta broncocostrittiva allo stimolo iperosmolare, il cui principale meccanismo sembra sia da ricondurre all'attivazione delle mastcellule e al rilascio di istamina.

Le mastcellule producono inoltre diverse citochine: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), interferone  $\gamma$  e *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Il rilascio extracellulare di tali citochine aumenta la possibilità che le mastcellule contribuiscano all'infiammazione acuta e cronica nell'asma.

Nei pazienti asmatici, gli allergeni inalati precipitano l'ostruzione acuta delle vie aeree attraverso il rilascio, da parte delle mastcellule, di istamina e leucotrieni, con conseguente contrazione del muscolo liscio. Tale fase reattiva precoce si risolve, di solito, nel giro di un'ora. Da quattro a sei ore dopo si può invece instaurare una fase di reazione tardiva associata ad ostruzione delle vie aeree, risultato dell'azione di citochine e chemochine prodotte dalle cellule infiammatorie residenti (mastcellule, cellule epiteliali e macrofagi) e cellule infiammatorie reclutate (eosinofili e linfociti) (Fig. 1).

Gli *eosinofili* possiedono densi granuli intracellulari, fonte di proteine infiammatorie quali la proteina basica maggiore, la neurotossina di derivazione eosino-

fila, perossidasi e proteina cationica. Fra queste, la proteina basica maggiore possiede la capacità di danneggiare direttamente l'epitelio delle vie aeree, aggravare la responsività bronchiale e provocare la degranolazione dei basofili e delle mastcellule. Gli eosinofili rappresentano inoltre una ricca fonte di leucotrieni, in particolare il cysteinyl leukotriene C4, che contrae il muscolo liscio bronchiale, aumenta la permeabilità vascolare e che può reclutare ulteriori eosinofili nelle vie aeree.

Numerose citochine sono in grado di regolare la funzione degli eosinofili e altre cellule nell'asma. In particolare, l'IL-5 stimola il rilascio di eosinofili in circolo e prolunga la loro sopravvivenza.

Al fine di partecipare alla risposta infiammatoria allergica, l'eosinofilo deve migrare dalla circolazione alle vie aeree.

In pratica, l'antigene inalato attiva le mastcellule e le cellule TH2 nelle vie aeree. Viene indotta così la produzione di mediatori dell'infiammazione, quali l'istamina e i leucotrieni, e di citochine (IL-4 e IL-5).

Gli eosinofili, presenti in circolo, entrano nell'area interessata dalla infiammazione allergica. Inizia così la loro migrazione, attraverso l'azione delle selectine. Gli eosinofili aderiscono dapprima all'endotelio attraverso il legame con molecole di adesione: VCAM-1 (*vascular-cell adhesion molecule 1*) e ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*). Non appena gli eosinofili entrano nelle vie aeree, facilitati dall'influenza di alcune citochine e chemochine, la loro sopravvivenza è prolungata dall'IL-5 e dal GM-CSF. Una volta attivati, gli eosinofili secernono mediatori dell'infiammazione, quali i leucotrieni e altre proteine granulari, che danneggiano i tessuti delle vie aeree. A loro volta gli eosinofili possono produrre GM-CSF, al fine di prolungare la loro sopravvivenza e contribuire così alla persistenza dell'infiammazione nelle vie aeree. La chemochina RANTES, una proteina infiammatoria dei macrofagi, e le eotassine giocano un ruolo centrale nell'afflusso di eosinofili alle vie aeree.

Gli eosinofili, accumulati nel lume delle vie aeree, nell'epitelio e nelle regioni sottomucose della parete delle vie aeree, una volta attivati rilasciano SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*), anione superossido, e granuli proteici quali la proteina basica maggiore (MBP), la perossidasi eosinofila (EPO), la neurotossina eosinofila (EDN) e la proteina cationica degli eosinofili (ECP) che, sia individualmente sia collettivamente, sono altamente tossiche per le vie aeree, contribuendo sia al danno epiteliale sia all'iperreattività bronchiale.

L'infiammazione induce inoltre ipersecrezione mucosa quale meccanismo di protezione delle vie aeree, mentre il DNA prodotto dalle cellule morte e gli altri fattori rilasciati nelle vie aeree rendono il muco estremamente viscido e tenace, tale da poter essere rimosso con estrema difficoltà dai pazienti asmatici.

L'eosinofilia delle vie aeree non sempre rappresenta l'unico riscontro nell'asma. Numerosi studi dimostrano infatti come possano coesistere diversi fenotipi di asma caratterizzati, in alcuni casi, da una prevalenza di neutrofilii piuttosto che di eosinofili.

Per quanto riguarda la presenza dei neutrofilii nell'asma, è stato osservato come questi possono rilasciare numerosi enzimi tra cui proteasi che degradano la

matrice extracellulare (per esempio la MMP-9 e l'elastasi), specie reattive dell'ossigeno, citochine e chemochine quali IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8.

È stato osservato come l'infiammazione eosinofila sia presente nel lume delle vie aeree di solo il 50% degli asmatici e che molte riacutizzazioni dell'asma si verificano in assenza di eosinofilia così come intense infiammazioni eosinofile, quali si osservano nella bronchite eosinofila, possono non indurre asma. In più, terapie specifiche anti-eosinofile, qual anti-IL5 e IL-12 risultano scarsamente efficaci in vivo.

I *neutrofili* sono aumentati nelle vie aeree di pazienti con asma cronico grave durante le riacutizzazioni dovute a virus respiratori o dopo l'esposizione ad inquinanti per via inalatoria. Il loro ruolo nella fisiopatologia dell'asma grave non è ancora completamente noto.

È stata però osservata una stretta associazione fra l'infiammazione neutrofila delle vie aeree e l'asma grave, le riacutizzazioni asmatiche, l'asma notturno, l'asma occupazionale, l'asma nei fumatori, l'asma fatale e l'asma resistente ai corticosteroidi. Uno studio condotto da Little et al. nel 2002 ha suggerito che i neutrofili possono essere coinvolti nella fisiopatologia dell'asma con ostruzione irreversibile e che il FEV<sub>1</sub> sia inversamente proporzionale al numero di neutrofili.

I neutrofili possono inoltre sostituire gradualmente gli eosinofili in proporzione alla gravità e/o alla durata della malattia, così come osservato da Hauber et al. (2003). Tale studio ha messo in evidenza come, in seguito a trattamento con un corticosteroide (flunisolide) per via inalatoria, sia stata osservata una notevole riduzione di IL-5, eosinofili ed eosinofili nelle vie aeree centrali e periferiche associata ad un corrispondente aumento del numero di neutrofili a tale livello, mentre il numero di linfociti è rimasto invariato. Un effetto simile è stato osservato da Nguyen et al. (2005) in seguito alla somministrazione di corticosteroidi per os, suggerendo la capacità dei corticosteroidi di indurre apoptosi eosinofila e reclutamento di neutrofili nelle vie aeree dei pazienti asmatici. Tale osservazione giustificerebbe l'incremento dei neutrofili nelle vie aeree dei pazienti con asma grave trattati con corticosteroidi per via orale. Inoltre la possibilità che la neutrofilia delle vie aeree si sviluppi come una risposta patologica primaria e pertanto rappresenti un distinto fenotipo infiammatorio è dimostrato dagli studi di Pavord (1999) e Green (2002) che dimostrano che tale sottogruppo di asmatici è non-atopico ed ha una scarsa risposta ai corticosteroidi per via inalatoria nonché scarsa iperresponsività bronchiale.

In definitiva, numerosi studi sull'asma non eosinofilo hanno evidenziato i neutrofili quali cellule predominanti, associati ad aumentati livelli di IL-8 nonché profilo infiammatorio e cellulare simile all'asma occupazionale. Pertanto l'asma di qualsiasi grado di gravità può avere una predominanza di neutrofili nelle vie aeree, che configurano così una variante di asma e non un marker di gravità.

L'asma eosinofilo è invece caratterizzato da un aumento dei linfociti TH2 CD4<sup>+</sup> che orchestrano la degranolazione delle mastcellule coinvolte nel broncospasmo acuto e l'infiammazione eosinofila che caratterizza le vie aeree dei pazienti asmatici. L'asma con eosinofilia rappresenta un evento guidato da

CD4/interleuchina-5, mentre l'asma con neutrofilia è generalmente mediato dall'interleuchina-8 ed è innescato da infezioni virali, inquinanti ambientali o endotossine batteriche. È assolutamente importante, pertanto, differenziare i due gruppi, soprattutto per quanto riguarda le implicazioni terapeutiche. I corticosteroidi, altamente efficaci nel risolvere l'infiammazione eosinofila, non sono altrettanto validi nell'infiammazione neutrofila. In quest'ultimo caso, contrariamente all'apoptosi indotta nell'infiammazione eosinofila, possono facilitare l'arrivo e la sopravvivenza dei neutrofili nelle vie aeree.

Pertanto, poiché le terapie e le strategie preventive attuali sono orientate sull'asma eosinofilo/allergico sarà necessario studiare ulteriormente l'eziologia dell'asma, inclusi i profili infiammatori che la sottendono.

Altra cellula coinvolta nell'asma è rappresentata dal macrofago.

I *macrofagi*, presenti a livello dei tessuti, secernono numerosi prodotti che giocano un ruolo di rilievo nei processi di danno e riparazione. I macrofagi infatti sintetizzano e secernono l'attivatore del plasminogeno e un gruppo di metalloproteasi che possono degradare varie macromolecole della matrice extracellulare. I macrofagi possono anche essere coinvolti nel rimodellamento delle vie aeree tramite la secrezione di fattori di crescita, quali quello derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore basico di crescita dei fibroblasti (*basic fibroblast growth factor*, b-FGF) e il TGF- $\beta$  (*Trasforming Growth Factor-beta*).

Eosinofili, linfociti e mastcellule rappresentano pertanto gli artefici principali dell'infiammazione delle vie aeree. A sua volta l'infiammazione delle vie aeree riconosce una patogenesi atopica ed una non atopica.

L'asma atopico è clinicamente caratterizzato dalla presenza di una o più positività ai test allergometrici cutanei e da reazioni mediate dalle IgE.

Nell'asma non atopico, invece, i test allergometrici cutanei sono negativi e le IgE rivestono un ruolo meno importante nella patogenesi dell'infiammazione.

L'asma atopico è caratterizzato da variazioni strutturali delle vie aeree e da un processo infiammatorio caratterizzato da un coinvolgimento di eosinofili e linfociti TH2. Non è ancora chiaro se i pazienti con asma atopico e non atopico abbiano due distinte forme di infiammazione. È noto che gli asmatici atopici e non atopici presentano distinti modelli di attivazione delle cellule T e di produzione di citochine nel sangue periferico e nel liquido di lavaggio broncoalveolare. Inoltre, mentre i pazienti con asma atopico hanno più elevate concentrazioni di NO espirato rispetto ai non atopici, che presentano livelli di NO espirato simili ai soggetti sani. Infine i pazienti con asma atopico mostrano una maggiore iperresponsività bronchiale in seguito all'inalazione di adenosina-5'-monofosfato (AMP) rispetto ai pazienti non atopici. Poiché la broncocostrizione indotta dall'AMP è mediata principalmente dalle mastcellule, una spiegazione di tale fenomeno potrebbe essere che le mastcellule dei pazienti con asma atopico si trovino in uno stato di maggiore attivazione rispetto alle mastcellule dei pazienti con asma non atopico oppure che questi ultimi abbiano un numero inferiore di mastcellule rispetto ai pazienti atopici. Tuttavia ambedue i gruppi di pazienti asmatici presentano sintomi respiratori, variabilità del PEF e iperresponsività bronchiale di pari gravità.

Il modello cellulare dell'infiammazione nei pazienti con asma atopico è caratterizzato da un elevato numero di eosinofili, linfociti T e mastcellule, mentre i pazienti con asma non atopico possono evidenziare un numero elevato di neutrofilo e mastcellule. Il numero di eosinofili nell'asma atopico e non atopico è comunque più elevato rispetto ai soggetti sani. Il danno epiteliale sembra inoltre prevalere nei pazienti con asma atopico. Per tale motivo non è ancora chiaro quali possano essere le conseguenze relative all'aumento della presenza dei neutrofilo nei polmoni dei pazienti con asma non atopico, considerato che tali soggetti non evidenziano alterazioni strutturali della mucosa delle vie aeree nonostante i neutrofilo siano cellule altamente distruttive e contenenti in abbondanza molecole citotossiche e proteolitiche.

## Asma e patologie delle vie aeree superiori

Un capitolo molto importante è costituito dalle malattie delle vie aeree superiori che si presentano con l'asma e ne aumentano la severità.

Oltre il 40% dei pazienti affetti da asma soffre di rinite allergica, essendo l'atopia una malattia che coinvolge tutte le vie respiratorie.

Anche i pazienti affetti da poliposi nasale non atopica soffrono di asma (13% della popolazione asmatica).

I processi infettivi a carico delle prime vie aeree sono altresì responsabili dell'insorgenza dell'asma e dell'iperreattività bronchiale, in quanto le vie aeree superiori ed inferiori hanno in comune lo stesso rivestimento epiteliale e, pertanto, generano una risposta univoca nei confronti degli irritanti e degli allergeni.

L'infiammazione bronchiale è attivata dagli stessi meccanismi patogenetici che si osservano nell'asma.

I virus danneggiano le vie aeree, causando la distruzione dell'epitelio e attivando, così, i meccanismi della flogosi, con richiamo di macrofagi, monociti, basofili e fattori chemiotattici.

Nelle riniti infettive la discesa del materiale purulento dal naso verso i bronchi e l'attivazione delle cellule nel produrre mediatori infiammatori, innesca e mantiene il processo infiammatorio, generando l'iperreattività bronchiale e l'asma.

L'incidenza delle malattie allergiche, quali la rinite allergica e l'asma è in incredibile aumento, ed è associata ad una ridotta qualità della vita dei pazienti. Da un punto di vista epidemiologico oltre il 40% dei pazienti con rinite allergica sono affetti anche da asma, mentre oltre l'80% dei pazienti asmatici lamentano sintomi nasali. Ne deriva che i pazienti con rinite allergica hanno un rischio tre volte superiore agli altri di sviluppare asma bronchiale. Inoltre nei bambini che manifestano rinite nel primo anno di vita, la possibilità di andare incontro all'asma bronchiale è doppia rispetto a quelli che sviluppano rinite nella fasi più avanzate della vita. La rinite precede frequentemente l'asma e, poiché il trattamento della rinite esplica effetti benefici sull'asma, è probabile che la malattia delle vie aeree superiori rappresenti un fattore di rischio per l'asma.

La rinite allergica e l'asma sono malattie infiammatorie con meccanismi simili, essendo caratterizzate da un infiltrato infiammatorio costituito da eosinofili, cellule T e mastcellule che rilasciano numerosi mediatori, citochine e chemochine nonché da sintesi locale e sistemica di IgE. Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con rinite allergica esibiscono iperresponsività bronchiale e aumento delle cellule infiammatorie anche a livello della mucosa bronchiale.

L'associazione clinica di rinite e asma nello stesso paziente comporta sempre la prescrizione di un trattamento combinato. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento della rinite allergica non solo migliora l'asma, ma riduce anche l'iperresponsività bronchiale alla metacolina e il broncospasmo indotto dall'esercizio fisico.

Nonostante gli antistaminici siano utili nel trattamento della rinite allergica, i loro effetti a livello delle vie aeree inferiori sembrano essere minimi. Sembra invece che l'immunoterapia possa ridurre i sintomi dell'asma e della rinite ed impedire la progressione dalla rinite allergica all'asma nonché ridurre l'iperresponsività bronchiale.

Altre modalità terapeutiche sono rappresentate dalle terapia con anti-IgE, antagonisti dei leucotrieni e corticosteroidi per via inalatoria.

## Genetica dell'asma e asma allergico

Numerosi studi hanno stabilito che la malattia asmatica ha una base genetica.

Nel corso degli anni sono stati individuati i numerosi geni e i rispettivi loci cromosomici coinvolti nella patogenesi dell'asma, dell'atopia e dell'iperreattività bronchiale, che sono tra loro strettamente correlati, ma che possono presentarsi indipendentemente nella patogenesi dell'asma.

Lo sviluppo dell'asma allergico è condizionato geneticamente dalla presenza di una doppia predisposizione, quella per lo sviluppo dell'atopia e quella responsabile dell'iperreattività bronchiale.

L'atopia è intesa come la predisposizione genetica a produrre quantità anomale di immunoglobuline di tipo E (IgE), nei confronti di svariati stimoli antigenici (allergeni) verso i quali i soggetti normali non dimostrano avere particolare sensibilità.

Lo stato atopico, geneticamente determinato e trasmesso ereditariamente, è spesso presente prima dell'inizio della malattia asmatica e ne favorisce l'insorgenza, influenzando in maniera diretta lo sviluppo dell'iperreattività bronchiale e quindi dell'asma.

Non tutti i pazienti asmatici sono atopici e la prevalenza dell'atopia, intesa come cutipositività ai tests allergometrici cutanei, associata all'asma è pari al 38% nei bambini e al 37% negli adulti.

I cromosomi identificati come maggiormente implicati nell'asma sono il 5, 6, 11, 13, e il 16.

Nel cromosoma 5, le regioni cromosomiali 5q31-33 contengono parecchi geni che modulano la risposta atopica, codificando la sintesi delle interleuchine coin-

volte nella infiammazione allergica (IL-3, IL-4, IL-5, IL13, CD14, e il GM-CSF o *granulocyte macrophage-colony-stimulating factor*), e la sintesi del  $\beta$ 2 recettore.

Sul cromosoma 11 è presente il gene che codifica la catena beta del recettore ad alta affinità delle IgE (FC RI beta), che permette la trasduzione del segnale sui mastociti.

Sul cromosoma 6 sono presenti i geni che codificano la formazione del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHCII), fondamentale per il riconoscimento e la presentazione dell'antigene ai linfociti, con successiva sintesi di IgE.

Nell'asma atopico quando gli allergeni giungono per la prima volta nelle vie aeree, sono presentati ai linfociti T da cellule presentanti l'antigene (APC) altamente specifiche: cellule dendritiche disposte nell'epitelio e nella sottomucosa delle vie aeree.

Le cellule dendritiche migrano successivamente nei linfonodi locali e presentano ai linfocito TH0 (CD4 "naive", cioè non stimolati), i peptidi derivanti dalla degradazione degli allergeni, favorendo la differenziazione verso cellule TH2. Questo processo avviene in presenza di una citochina importante quale la IL-4, come descritto da Mosman nel 1989, che scoprì la presenza di due sottotipi di cellule T helper detti TH1 e TH2, quest'ultima coinvolta nella patogenesi dell'asma ("*TH2 hypothesis for asthma*").

La citochina IL-4 è quella che determina la differenziazione verso le cellule TH2, inducendo la produzione di modeste quantità di anticorpi di tipo IgE (sensibilizzazione allergica).

Una volta prodotte le IgE specifiche si legano, mediante l'estremità Fc della loro molecola, ai recettori specifici (Fc $\epsilon$ RI) presenti sulla superficie cellulare dei mastociti della mucosa bronchiale. In occasione di un successivo contatto con l'allergene, due molecole di IgE attigue lo legano a ponte, innescando una serie di eventi quali la liberazione dei mediatori mastocitari, il richiamo degli eosinofili, l'induzione della cascata infiammatoria, il cui risultato finale è rappresentato dal broncospasmo e dalla flogosi allergica (Fig. 1).

Pertanto i soggetti atopici, una volta sensibilizzati, possono sviluppare i sintomi asmatici in presenza di esposizione all'allergene.

## L'infiammazione cronica e il rimodellamento delle vie aeree

L'infiammazione cronica è il meccanismo patogenetico che determina lo sviluppo dell'iperresponsività bronchiale, della broncoostruzione e del declino del FEV<sub>1</sub>.

I segni istologici dell'infiammazione cronica e del rimodellamento sono elencati nella Tabella 4.

Il termine *rimodellamento* indica tutti i cambiamenti strutturali che si generano nella parete bronchiale dei soggetti asmatici.

Nelle biopsie bronchiali dei pazienti asmatici è stato identificato un grave danno epiteliale, la cui estensione ben si correla con la severità della malattia.

Inoltre è evidente la fibrosi subepiteliale o ispessimento della lamina reticolare subepiteliale, che raggiunge lo spessore di 9,1  $\mu$ m, rispetto al normale 7,7  $\mu$ m,

**Tabella 4.** Segni istologici dell'infiammazione cronica e del rimodellamento delle vie aeree

- 
- Distruzione tissutale
  - Infiltrazione di macrofagi e linfociti nella mucosa e nella sottomucosa
  - Ipertrofia e iperplasia del muscolo liscio bronchiale, delle ghiandole sottomucose e delle goblet cells
  - Ispessimento della membrana basale con fibrosi subepiteliale
  - Proliferazione dei fibroblasti che possono assumere la forma di miofibroblasti
  - Edema della parete bronchiale
  - Angiogenesi
  - Aumento del tessuto connettivo (fibrosi)
- 

che è dovuta alla deposizione di collagene di tipo I, III e fibronectina, da parte dei miofibroblasti sub-epiteliali attivati.

Il muscolo liscio diventa iperplastico e ipertrofico sia nei bronchi di grande che di piccolo calibro. La metaplasia delle ghiandole mucose è presente lungo tutte le vie aeree.

Infine, si riscontra un aumento della vascolarizzazione nella lamina propria, una frammentazione delle fibre elastiche e la deposizione di macromolecole quali glicosaminoglicani e proteoglicani.

L'aumento della vascolarizzazione, inteso sia come aumento della densità dei vasi (vasi/mm<sup>2</sup>), che come vasodilatazione, sarebbe determinato dalla presenza di alcune citochine infiammatorie e fattori di crescita: TNF- $\alpha$ , VEGF (*vascular endothelial growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) e EGF (*endothelial growth factor*), presenti nelle vie aeree.

L'incremento di densità dei vasi si correla con l'iperreattività bronchiale alla metacolina. Le biopsie bronchiali dei pazienti deceduti con asma fatale, hanno dimostrato un elevato numero di vasi nella parete bronchiale stessa. La terapia corticosteroidica inalatoria con dosaggi di beclometasone dipropionato > 800  $\mu$ g/die, riduce l'angiogenesi.

Il rimodellamento delle vie aeree sarebbe quindi il risultato dell'infiammazione che segue al danno delle vie aeree, ossia alla perdita di integrità dell'epitelio bronchiale oppure potrebbe essere indipendente dall'infiammazione, essendo l'evento primario nella storia naturale dell'asma, e potrebbe esso stesso contribuire all'infiammazione cronica.

Le conseguenze del rimodellamento sono rappresentate dall'ostruzione bronchiale che talvolta, anche negli asmatici, è irreversibile e persistente anche dopo terapia, e dalla perdita della funzione respiratoria, che non è una caratteristica assoluta dei fumatori e dei BPCO, essendo stata dimostrata una correlazione significativa tra il declino del FEV<sub>1</sub> e il grado di ispessimento della membrana basale.

Anche l'iperresponsività bronchiale (BHR) a stimoli non specifici è correlata al rimodellamento, soprattutto all'aumento di spessore del muscolo liscio e della deposizione di collagene nella parete delle vie aeree.

L'infiammazione delle vie aeree, l'attivazione delle cellule infiammatorie nelle vie aeree, le modificazioni extracellulari della parete delle vie aeree e del tessuto

polmonare e il rimodellamento delle vie aeree, rappresentano le caratteristiche principali dell'asma. L'infiammazione delle vie aeree e il rimodellamento sono strettamente collegati fra loro nell'indurre perdita della funzione respiratoria e iperresponsività bronchiale. Un'osservazione importante è che l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree avvengono a livello delle vie aeree prossimali e periferiche e che le infezioni virali latenti e da *Chlamydia pneumoniae* contribuiscono al decadimento della funzione respiratoria.

Il reclutamento delle cellule infiammatorie rappresenta quindi una delle prime fasi del processo infiammatorio. La metalloproteinasi MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*) rappresenta un importante enzima proteolitico collegato al rimodellamento bronchiale nell'asma e alla migrazione delle cellule infiammatorie attraverso i componenti della membrana basale e la cui concentrazione e attività è risultata più elevata nei soggetti asmatici rispetto ai soggetti sani.

Le cellule infiammatorie influenzano, invece, il rimodellamento delle vie aeree attraverso la produzione di mediatori che, a loro volta, inducono proliferazione di cellule strutturali, produzione di componenti della matrice e stimolazione di altre cellule locali. L'IL-13 rappresenta un importante mediatore. È stato infatti osservato, in vitro, che l'IL-13 e l'IL-4 possono indurre fibrosi subepiteliale stimolando le cellule epiteliali al rilascio di TGF- $\beta$ 2 (*transforming growth factor- $\beta$ 2*) che attiva i miofibroblasti a secernere proteine della matrice. Inoltre, in seguito a biopsie bronchiali eseguite su soggetti asmatici, è stato osservato che l'IL-13 e l'IL-4 aumentano significativamente la proliferazione di fibroblasti.

Un ruolo particolarmente importante è inoltre rivestito dalle mastcellule e dai neutrofili. Le mastcellule sono in grado di rilasciare mediatori che provocano esagerata broncostrizione, inducono proliferazione delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, reclutano ed attivano cellule infiammatorie e degradano numerosi componenti della membrana basale.

L'infiammazione neutrofila è di particolare importanza clinica, considerata la sua associazione con l'asma notturno e l'asma grave. Studi recenti hanno evidenziato che esistono due diversi modelli di infiammazione nell'espettorato indotto: l'eosinofilia (41%) e la neutrofilia che, indipendentemente, contribuiscono alla riduzione del FEV<sub>1</sub>. L'infiammazione non eosinofila può avere maggiori conseguenze negative sulla prevenzione, il trattamento e i risultati ottenibili.

Il rimodellamento delle vie aeree è orchestrato, principalmente, da una complessa interazione fra cellule infiammatorie, quali eosinofili, cellule T, mastcellule e macrofagi che, insieme alle cellule strutturali tessutali, quali fibroblasti, cellule epiteliali e cellule muscolari lisce, rivestono un ruolo importante attraverso il rilascio di una varietà di mediatori, citochine e chemochine. L'epitelio, danneggiato dai mediatori tossici, è condotto ad uno stato cronico rappresentato dall'intenso circolo vizioso danno-riparazione. Gli stimoli pro-fibrotici sono responsabili del seguente ispessimento della membrana basale subepiteliale e delle alterazioni sottomucose di collagene, elastina e fibre muscolari lisce. Tale interazione prende il nome di EMTU (*epithelial-mesenchymal trophic unit*) ed è destinata a guidare il rimodellamento delle vie aeree.

## L'iperresponsività bronchiale

L'iperresponsività bronchiale è una caratteristica dell'asma, ed è definita come un'aumentata sensibilità delle vie aeree agli agenti broncoconstrictori inalati.

L'iperresponsività rappresenta una delle due componenti dell'iperreattività tipicamente presente nell'asma. L'iperreattività bronchiale è data infatti dall'associazione di fenomeni cellulari (rilascio di mediatori da parte di cellule quali gli eosinofili e le mastcellule) e muscolari (eccessiva contrazione del muscolo liscio bronchiale in seguito a stimoli quali l'istamina e la metacolina).

L'iperresponsività bronchiale è misurata generalmente mediante la somministrazione per via inalatoria di metacolina o istamina. Tali agenti inducono una broncoostruzione, che tipicamente è indicata come riduzione del 20% del FEV<sub>1</sub>. L'iperresponsività può essere espressa come dose provocativa (PD20), o come concentrazione dello stimolo richiesto per ottenere quel grado di broncoostruzione (PC20).

Negli asmatici, l'iperresponsività bronchiale è causata da vari stimoli chimici e fisici, oltre che dall'istamina e dagli agonisti colinergici, quali la metacolina. Tra i mediatori chimici, il cisteinil-leucotriene C4 e D4 e le prostagandine D2 ed F2 stimolano direttamente i recettori presenti sul muscolo liscio bronchiale.

In maniera diversa altri agenti agiscono inducendo la liberazione di mediatori dalle cellule delle vie aeree: l'esercizio fisico, l'iperventilazione, l'aria fredda, gli aerosol di soluzione ipotonica e ipertonica.

Tutti i pazienti con asma hanno un test alla metacolina positivo e la severità dell'asma si correla con la severità dell'iperresponsività.

È stato dimostrato un controllo genetico dell'iperresponsività, con un'ereditabilità di circa il 66%. I geni implicati sono soprattutto quelli presenti sui cromosomi 5 e 11.

I meccanismi che determinano l'iperresponsività bronchiale sono rappresentati dall'infiammazione, dal danno epiteliale, dal rimodellamento, dall'ispessimento della membrana basale e dal rilascio dei mediatori che causano la contrazione del muscolo liscio.

Studi recenti assegnano un ruolo centrale nello sviluppo dell'iperresponsività bronchiale all'iperplasia e all'ipertrofia del muscolo liscio bronchiale.

Nell'asma di lunga durata la broncoostruzione è quasi completamente irreversibile proprio a causa delle modificazioni strutturali della parete bronchiale. Tra queste l'aumento dello spessore del muscolo liscio rende ragione dell'irreversibilità del fenomeno.

## Diagnosi

L'asma è sicuramente sottodiagnosticata per vari motivi, primo fra tutti la caratteristica intermittente dell'asma che fa ritardare la prima diagnosi, in quanto il paziente tende a tollerare dei sintomi transitori. Inoltre i sintomi asmatici non

sono specifici di questa malattia e possono essere confusi con altre patologie, soprattutto nei bambini. L'asma nell'adulto è confuso con la bronchite cronica, per la similitudine dei sintomi e per la non facile differenziazione, se non si utilizzano strumenti clinici e diagnostici adeguati.

La diagnosi di asma si basa su una corretta anamnesi, sull'esame obiettivo e sulle indagini funzionali strumentali.

Dall'anamnesi si possono identificare le patologie allergiche familiari, l'esposizione professionale ad irritanti sensibilizzanti, l'abitudine tabagica, l'inizio dei sintomi, le loro caratteristiche temporali, l'identificazione dei fattori di rischio e dei fattori scatenanti, le informazioni su malattie concomitanti e sulle terapie pregresse.

Particolare importanza assume, pertanto, l'identificazione e la riduzione dell'esposizione ad allergeni ed irritanti nonché il controllo di altri fattori che hanno mostrato di incrementare i sintomi e/o precipitare le riacutizzazioni asmatiche. Tali fattori possono essere distinti in quattro categorie: 1) allergeni inalanti; 2) esposizioni occupazionali; 3) fattori non allergici; 4) altri fattori (Tabella 5).

I sintomi principali dell'asma sono rappresentati da: dispnea, tosse, respiro sibilante, senso di costrizione toracica.

La *dispnea*, prevalentemente espiratoria, è la sensazione soggettiva, estremamente spiacevole, della difficoltà respiratoria. Insorge soprattutto nelle ore notturne a causa dell'ipertono vagale, della diminuita secrezione di adrenalina, nonché della posizione (supina) assunta dal paziente in occasione del riposo notturno. All'aggravarsi della dispnea concorrono tuttavia anche altri fattori quali la ridotta *clearance* mucociliare (ristagno di muco tendenzialmente viscoso nelle vie aeree, che aggrava l'ostruzione bronchiale) e l'eventuale presenza di reflusso gastro-esofageo che favorisce il riflesso di broncocostrizione riflessa secondaria alla stimolazione delle terminazioni nervose afferenti nell'esofago e nel faringe

**Tabella 5.** Fattori in grado di incrementare i sintomi e/o precipitare le riacutizzazioni asmatiche

---

Allergeni inalanti

- pollini, acari, peli e forfore di animali, miceti
- polveri (farina, legno, caffè, ecc.)

Irritanti professionali

- vernici et al (vedi Tabella 10)

Irritanti presenti negli ambienti

- fumo di tabacco
- agenti inquinanti ambientali

Altri fattori che possono aggravare l'asma

- riniti, sinusiti
  - infezioni virali
  - reflusso gastroesofageo
  - farmaci betabloccanti
  - aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei
  - stress e condizioni psicologiche particolari
-

anche attraverso l'aspirazione di materiale alimentare proveniente dallo stomaco e dall'esofago.

La dispnea può essere continua o accessoriale, e può essere quantificata mediante strumenti di valutazione diretta e indiretta (scala di Borg, questionario del *Medical Research Council*, scala analogico-visiva, ecc.), che servono anche per monitorare la risposta alla terapia intrapresa (vedi capitolo 13 "La dispnea").

La *tosse* può essere l'unico sintomo dell'asma, anche in assenza di deficit funzionali ed è prevalentemente secca, di tipo continuo, o con caratteristiche accessoriale. Talvolta la tosse è produttiva con espettorato purulento se si associa una sovrainfezione batterica. Nei bambini la tosse è spesso notturna, ed è accompagnata dal respiro sibilante (vedi capitolo 14 "La Tosse").

Il *respiro sibilante* è causato dal passaggio dell'aria attraverso le vie aeree ostruite. I *sibili* compaiono precocemente nell'asma. Generati principalmente durante l'espiazione, rappresentano spesso l'unico sintomo dell'asma e, come accade anche per la tosse, peggiorano nelle ore notturne. Rappresentano suoni generati attraverso i bronchi ostruiti dalla contrazione muscolare, dall'edema della mucosa e dall'ipersecrezione mucosa. Nei casi di grave ostruzione bronchiale il flusso che attraversa le vie aeree è talmente irrisorio che il sibilo non viene percepito (silenzio respiratorio). La ricomparsa dei sibili all'auscultazione del torace dopo idonea terapia, segnala il miglioramento dell'ostruzione bronchiale e, quindi, una riduzione della gravità dell'asma.

Il *senso di costrizione toracica* è legato alla broncoostruzione e talvolta pone problemi di diagnosi differenziale con l'angina. La *costrizione toracica* si associa frequentemente alla dispnea ed è un sintomo aspecifico di asma, potendo essere presente anche nell'enfisema e nella bronchite cronica.

L'esame obiettivo può risultare normale al momento della visita, se il paziente asmatico è in condizione di stabilità della malattia. Facendo compiere al paziente una manovra di espiazione forzata si possono auscultare ronchi sibilanti espiratori. In caso di crisi asmatica i segni obiettivi saranno diversi a seconda della gravità, con presenza di ronchi espiratori ed inspiratori, fino al quadro di silenzio respiratorio dell'asma grave. La gabbia toracica assume un atteggiamento inspiratorio con riduzione dei movimenti, mentre l'espiazione è prolungata ed estremamente difficoltosa, in particolare in occasione delle crisi acute, allorché si rende particolarmente evidente l'impegno dei muscoli accessori della respirazione e l'infossamento del giugulo.

Altri segni obiettivi sono rappresentati da: tachipnea, tachicardia, uso della muscolatura respiratoria accessoria. È inoltre presente cianosi nei casi più gravi di insufficienza respiratoria.

## **Modificazioni fisiologiche ed esame funzionale del paziente asmatico**

L'asma bronchiale si può manifestare come una malattia episodica, intermittente o persistente. In quest'ultimo caso le manifestazioni cliniche dell'ostruzione

bronchiale possono essere classificate come lievi (asma lieve), moderate (asma moderato) o gravi (asma grave). L'ostruzione delle vie aeree è a sua volta causa del progressivo decremento del  $FEV_1$  cui consegue iperinflazione e sovradistensione polmonare. L'ostruzione delle vie aeree nell'asma interessa sia le grandi sia le piccole vie aeree ed è spesso associata ad una irregolare distribuzione dell'ostruzione lungo l'albero bronchiale. Alcuni pazienti, ad esempio, mostrano un'esclusiva ostruzione delle piccole vie aeree, che si traduce in una precoce chiusura delle piccole vie aeree, in un aumento delle resistenze ed in una riduzione dei flussi espiratori forzati (FEFs). La precoce chiusura delle piccole vie aeree conduce ad una ridotta capacità nell'espellere l'aria dai polmoni causa, a sua volta, di intrappolamento d'aria e sovradistensione polmonare. L'alterazione della meccanica polmonare indotta dall'iperdistensione polmonare e dalla riduzione del ritorno elastico polmonare tende ad aumentare il lavoro respiratorio, con conseguente dispnea e iperpnea. Nello stesso tempo, ad un aumento del volume residuo corrisponde una riduzione della capacità vitale.

Con l'aggravarsi dell'iperinflazione si osserva ipoventilazione alveolare con iniziale ipossia che, a sua volta, induce iperventilazione che provoca decremento del  $CO_2$  e alcalosi respiratoria.

A sua volta l'ipossia è causa di vasocostrizione cui consegue riduzione della perfusione vascolare. Insieme all'iperventilazione si osserva inoltre aumento della pressione intrapleurica e intra-alveolare, che riduce ulteriormente la circolazione polmonare. Tali eventi contribuiscono a ridurre l'ossigenazione del sangue. L'eliminazione del  $CO_2$  è invece preservata in quanto quest'ultimo diffonde più rapidamente dell'ossigeno a livello della membrana alveolo-capillare. Ne deriva che l'ipossia precede, inizialmente, la ritenzione di  $CO_2$ . Nel caso in cui l'ostruzione bronchiale progredisca e sia accompagnata ad una riduzione della ventilazione e della perfusione polmonare, si potrà osservare ritenzione di  $CO_2$  con associata acidosi respiratoria mentre, nelle fasi avanzate, può coesistere acidosi metabolica (lattica). La patogenesi dell'acidosi lattica nei pazienti con grave asma acuto deve essere ancora completamente chiarita. Vi sono tuttavia una serie di meccanismi che sono coinvolti: a) l'uso di dosi elevate di  $\beta_2$ -agonisti per via parenterale; b) il notevole aumento del lavoro respiratorio che conduce i muscoli respiratori ad un metabolismo anaerobico con sovrapproduzione di acido lattico; c) l'eventuale coesistente ipossia tissutale; d) la presenza di alcalosi intracellulare; e) la riduzione della *clearance* del lattato da parte del fegato a causa della sua ipoperfusione.

Nel caso in cui, infine, la progressione dell'attacco acuto di asma non sia interrotta, si potrà osservare insufficienza respiratoria associata a notevole riduzione del pH e della  $PO_2$  con gravi conseguenze risolvibili nella maggior parte dei casi attraverso il ricorso alla ventilazione meccanica, ma che possono essere anche mortali.

L'esame spirometrico è l'indagine funzionale principale per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma. Il parametro più adatto per misurare il grado di ostruzione bronchiale è il volume espiratorio massimo al primo secondo della FVC (VEMS o  $FEV_1$ ).

Oltre al  $FEV_1$ , con la manovra espiratoria forzata, si misurano anche la capacità vitale forzata (FVC), il flusso espiratorio forzato medio (FEF o MEF 25-75%), e gli altri flussi al 25, 50, 75% della FVC, che risulteranno ugualmente ridotti.

L'asma è caratterizzata da un  $FEV_1 \leq 80\%$  del teorico e da un rapporto  $FEV_1/FVC$  inferiore al 70% nell'adulto e all'80% nel bambino, con FVC nella norma.

Il rapporto  $FEV_1/FVC$  ridotto indica pertanto la presenza di una malattia ostruttiva delle vie aeree, mentre il grado di riduzione del  $FEV_1$  indica la severità dell'ostruzione.

Per distinguere funzionalmente l'asma dalla BPCO, bisognerà verificarne la reversibilità dopo la somministrazione di un broncodilatatore (incremento di almeno il 12% e di 200 ml del  $FEV_1$ ), in genere un  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione, quale il salbutamolo (Fig. 2), o dopo un ciclo di terapia con corticosteroidi.

Altri indicatori dell'ostruzione bronchiale sono rappresentati dall'aumento delle resistenze delle vie aeree, misurabile con metodo pletismografico, e dall'iperdistensione polmonare espressa dall'aumento del volume residuo (VR) e della capacità funzionale residua (CFR), misurabili con la metodica del *wash-out* dell'azoto.

Poiché l'asma è caratterizzata da un'ostruzione al flusso aereo di tipo variabile, è possibile osservare, in alcuni pazienti, una spirometria normale.

In questi casi, se è presente un sospetto clinico di asma, sarà utile misurare la variabilità della funzione respiratoria, utilizzando dei misuratori di PEF (picco di flusso espiratorio).

La misurazione andrà effettuata due volte al giorno, la mattina e la sera, per 14 giorni di osservazione. I soggetti sani e, in particolare, quelli con asma, hanno un ritmo circadiano del calibro delle vie aeree cui si associa un peggioramento notturno della flogosi.

I valori più bassi di PEF e  $FEV_1$  si registrano soprattutto nelle prime ore del mattino, dalle 2:00 alle 4:00, mentre il grado di variabilità nel corso della giornata correla con il grado di iperreattività bronchiale, dei livelli plasmatici di adrenalina, del cortisolo, dell'istamina e dell'AMPc.

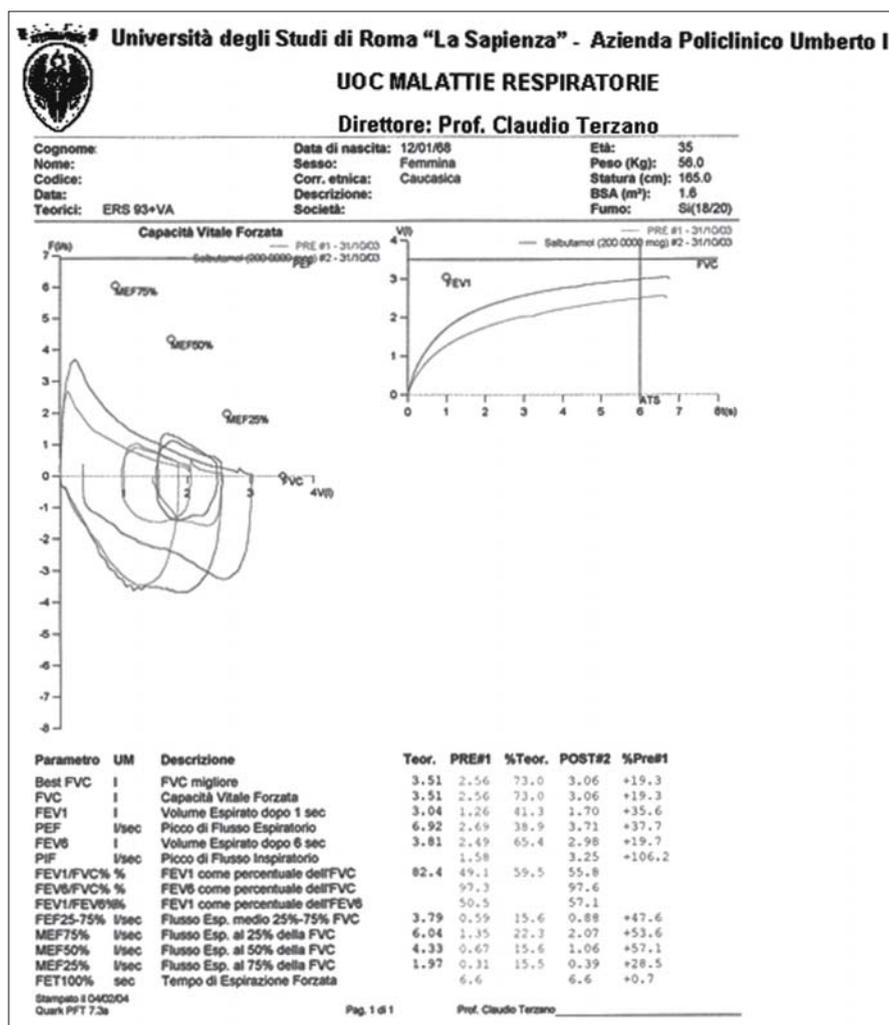
Le normali variazioni circadiane del tono bronchiale, con ipertono maggiore nelle prime ore del mattino e minore nel pomeriggio, con un PEF misurato rispettivamente minore e maggiore, sono amplificate nel paziente asmatico. Una variabilità intragiornaliera del PEF misurato  $\geq 20\%$ , sarà indicativo di asma.

La misura del PEF potrà essere utilizzata anche per il monitoraggio dell'asma durante la terapia.

Nel caso di sospetto diagnostico di asma bronchiale ma con esame spirometrico normale, sarà tuttavia necessario ricorrere ai test di provocazione bronchiale. Tali test misurano il grado di responsività delle vie aeree a vari stimoli che agiscono in maniera diretta sulla muscolatura bronchiale (metacolina e istamina), o indiretta attraverso il rilascio di mediatori (aerosol ipo- ipertonici, esercizio fisico).

Tra i test di provocazione bronchiale il più utilizzato è il test alla metacolina. La metacolina è un analogo dell'acetilcolina, neurotrasmettore colinergico, che induce contrazione del muscolo liscio bronchiale nelle vie aeree.

L'esame consiste nella somministrazione, mediante un dosimetro, di dosi crescenti e raddoppiate di metacolina e nel misurare il FEV<sub>1</sub> dopo ogni inalazione del challenge. Si otterrà così una curva dose-risposta, che esprime il diverso grado di iperresponsività bronchiale. Il test risulterà positivo quando si realizzerà la riduzione del 20% del FEV<sub>1</sub> (PD20 FEV<sub>1</sub>) rispetto al basale. Più piccola la quantità di agonista richiesto nel ridurre il FEV<sub>1</sub>, maggiormente responsive saranno le vie aeree allo stimolo. Il test con metacolina è ben tollerato e il recupero funzionale dopo la somministrazione dello stimolo è rapido. È inoltre noto che il test,



**Fig. 2.** Test farmacodinamico con broncodilatatore (salbutamolo). Nel caso in esame: significativo incremento del FEV<sub>1</sub> dopo l'inalazione del farmaco



livelli di ECP nell'espettorato, rispetto a quello sierico, e il grado di ostruzione bronchiale misurabile con il FEV<sub>1</sub>.

Questi dosaggi non sono però così sensibili nel rilevare la gravità dell'asma.

Un'ulteriore metodica non invasiva è rappresentata dalla raccolta dell'espettorato indotto in seguito alla nebulizzazione e inalazione di una soluzione salina ipertonica, che permette di eseguire la conta cellulare e la ricerca dei mediatori dell'infiammazione.

Tuttavia le informazioni che si ottengono non sono paragonabili a quelle più sensibili del BAL (liquido di lavaggio bronco-alveolare) e delle biopsie bronchiali ottenute mediante broncoscopia. Tale indagine ha permesso di conoscere con precisione l'anatomia patologica delle vie aeree nei pazienti asmatici, identificando i cambiamenti strutturali e il rimodellamento della parete bronchiale che conseguono all'infiammazione cronica dell'asma.

Ha consentito altresì la diagnosi differenziale tra l'asma e la BPCO dal punto di vista anatomopatologico, anche se recenti studi hanno posto il dubbio sul poter riuscire sempre a discriminare le due patologie mediante le biopsie broncoscopiche. Gli svantaggi della broncoscopia sono rappresentati dall'invasività della metodica e dai costi sanitari relativamente alti.

Un'altra metodica d'indagine è rappresentata dalla misurazione dei gas nell'aria espirata, quali l'ossido nitrico (NO) e il monossido di carbonio (CO). Gli studi effettuati hanno dimostrato una correlazione tra i livelli di NO esalato ed il grado di infiammazione e quindi la severità dell'asma, ma l'aumento della concentrazione dell'ossido nitrico esalato si riscontra anche in altre patologie, e quindi non è specifico.

Il monossido di carbonio (CO) è considerato un indicatore dello stress ossidativo nelle vie aeree, ma il suo limite è dato dal fatto che la produzione del CO avviene a vari livelli, cioè è prodotto dalle vie aeree, dagli alveoli ed è presente anche nell'atmosfera.

Gli infiltrati eosinofili e linfocitari della sottomucosa, osservati in seguito a biopsie della trachea e dei bronchi, sembrano correlare con la gravità della malattia. Mastcellule, cellule epiteliali e linfociti T sono attivati e producono citochine proinfiammatorie, mentre mediatori quali l'istamina, i leucotrieni, il PAF (*platelet-activating factor*) risultano notevolmente aumentati sia a livello delle vie aeree, sia nel sangue e nelle urine. Le cellule epiteliali, in particolar modo le cellule ciliate, risultano danneggiate o distrutte con conseguente esposizione delle terminazioni nervose. Per tale motivo la distruzione dell'epitelio rende particolarmente irritabili le vie aeree dei pazienti asmatici. Il grado di reattività bronchiale correla inoltre con la gravità del danno epiteliale.

Le vie aeree, cronicamente infiammate ed irritate, sono suscettibili ad ostruzioni acute (attacchi asmatici) favorite dall'esposizione ad alcuni fattori, quali: allergeni, infezioni delle vie aeree, irritanti ambientali, esercizio fisico, stress emotivi, reflusso gastroesofageo e farmaci (ad esempio, aspirina). Inoltre l'infiammazione è causa di ipertrofia e stimolazione delle globet cell e delle ghiandole mucose che a loro volta inducono ipersecrezione mucosa o, nei casi estremi, tappi di muco.

Inibendo il flusso aereo sia durante l'inspirazione sia durante l'espiazione, l'ostruzione delle vie aeree rappresenta la caratteristica più importante nell'asma acuto e può essere quantificata attraverso i test di funzionalità respiratoria. È inoltre possibile osservare iperinflazione dinamica, nei casi in cui l'ostruzione al flusso espiratorio è sufficientemente grave da non consentire alla ventilazione minuto di prevenire il ritorno della pressione alveolare a valori uguali a quelli atmosferici. L'iperinflazione dinamica svolge significativi effetti sfavorevoli sulla meccanica polmonare. L'iperinflazione infatti: a) appiattisce il diaframma riducendone la forza al punto tale che la contrazione muscolare risulta meccanicamente svantaggiosa; b) aumenta lo spazio morto, aumentando pertanto il volume minuto richiesto per mantenere un'adeguata ventilazione; c) sposta la respirazione a livelli meno complianti inducendo un aumento del lavoro respiratorio pressione-volume.

La gravità dell'iperinflazione dinamica, valutabile attraverso la registrazione spirometrica di un incremento della capacità funzionale residua (CFR) e del volume residuo (RV), particolarmente se associata ad un aumento dell'attività dei muscoli respiratori, può incidere sulle *performances* cardiovascolari attraverso un incremento del postcarico sul ventricolo destro aumentando la lunghezza dei vasi polmonari ed esercitando effetti compressivi diretti. Inoltre è possibile osservare ampie oscillazioni della pressione pleurica, in seguito a sforzi muscolari estremi inspiratori ed espiratori, tipicamente presenti nei pazienti con distress respiratorio conseguente ad attacco asmatico acuto.

Durante l'espiazione forzata l'aumento della pressione intratoracica diminuisce il ritorno venoso e il riempimento ventricolare destro mentre, in seguito ad un vigoroso sforzo inspiratorio nei confronti delle vie aeree gravemente ostruite, il ritorno venoso e il riempimento ventricolare destro aumentano a tal punto da creare uno spostamento del setto interventricolare verso il ventricolo destro, provocando una variazione della morfologia del ventricolo sinistro cui consegue una disfunzione diastolica del riempimento ventricolare sinistro. Le ampie variazioni negative della pressione pleurica contribuiscono ad aggravare la funzione ventricolare sinistra attraverso un incremento del postcarico. Nel caso la pressione circostante il cuore continui ad aumentare in seguito alla progressiva iperinflazione, è possibile osservare compressione meccanica del cuore e dei vasi coronarici che conduce ad ischemia miocardica e deterioramento della funzione cardiaca.

Nell'attacco asmatico acuto si può rilevare ipossiemia di grado lieve-moderato, associata a ipocapnia e alcalosi respiratoria. Se l'ostruzione delle vie aeree è grave e non risolvibile, si può osservare una progressione verso l'ipercapnia (quale risultato della fatica muscolare e dell'incapacità a mantenere un'adeguata ventilazione alveolare) e l'acidosi metabolica (quale risultato della produzione di lattato da parte dei muscoli respiratori che eccede i meccanismi di *clearance*).

In alcuni pazienti l'ostruzione delle vie aeree conduce allo sviluppo di estese aree alveolari nelle quali la ventilazione (V) è gravemente ridotta ma la perfusione (Q) è mantenuta. Si realizzano così aree con rapporto V/Q molto basso, frequentemente inferiore a 0,1.

Nei pazienti con insufficienza respiratoria ad asma grave acuto è pertanto possibile rilevare, tramite MIGET (*Multiple Inert Gas Elimination Technique*) una disuguaglianza del rapporto ventilazione/perfusione (*mismatch* V/Q) in determinate aree del polmone che rappresenta il meccanismo più importante dell'ipossiemia. A sua volta la ritenzione di CO<sub>2</sub>, durante l'attacco asmatico, può essere associata al *mismatch* V/Q e all'ipoventilazione alveolare imputabile alla debolezza e fatica dei muscoli respiratori. L'ipercapnia e le elevate pressioni intratoraciche che si osservano nel paziente con asma grave acuto possono a loro volta indurre un notevole aumento della pressione intracranica con conseguenti segni neurologici: midriasi uni o bilaterale, tetraparesi, emorragie subaracnoidee e subcongiuntivali. Di norma, l'ipossiemia può essere causata da uno shunt intra-polmonare o dalla disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione. Lo shunt intrapolmonare (destro-sinistro) indica il ritorno di sangue non ossigenato dai polmoni alle arterie e fornisce un indice dell'efficienza dello scambio gassoso: è normalmente inferiore al 30% della gittata cardiaca, con un valore standard non superiore al 5%. Può essere determinato calcolando il rapporto tra arterie e alveoli: a/A. Il rapporto normale deve avere un valore superiore a 0,75 in quanto un valore inferiore indica un incremento dello shunt intrapolmonare. Una PaO<sub>2</sub> estremamente bassa spesso persiste nonostante elevate concentrazioni di O<sub>2</sub> inspirato (Fi<sub>O<sub>2</sub></sub>), indicando uno shunt polmonare destro-sinistro attraverso le unità polmonari addensate atelettasiche e non ventilate. Nonostante la gravità della disuguaglianza del rapporto V/Q, lo shunt polmonare rappresenta un evento marginale nei casi gravi di asma acuto, la qual cosa può riflettere tre fattori fisiopatologici: 1) l'occlusione delle vie aeree non è completa; 2) la ventilazione collaterale preserva la ventilazione a livello delle unità alveolari distali; 3) la vasocostrizione polmonare ipossica minimizza il *mismatch* V/Q e, quindi, l'ipossiemia.

Poiché il *mismatch* V/Q rappresenta l'anormalità prevalente per quanto riguarda gli scambi gassosi, i pazienti con asma grave possono essere ossigenati rapidamente tramite ossigeno supplementare a concentrazioni del 28-30% con cannula nasale o maschera a 1-3 l/min, previa valutazione della PO<sub>2</sub> o della SpO<sub>2</sub> prima di somministrare l'ossigeno. L'obiettivo dell'ossigenoterapia sarà mantenere la SpO<sub>2</sub> > 92%. Poiché la miscela di aria/ossigeno è rappresentata da aria secca che può indurre ulteriore broncospasmo, è utile umidificare i gas inspirati particolarmente durante l'attacco asmatico acuto. La refrattarietà all'ossigeno supplementare dovrà far sospettare altre patologie (ad esempio polmonite). In seguito alla risoluzione dell'attacco asmatico è possibile osservare una risoluzione dei segni e dei sintomi nonché un miglioramento dei parametri spirometrici, mentre può persistere l'ipossiemia. Ciò è imputabile al fatto che la terapia broncodilatatrice consente una rapida risoluzione del broncospasmo a livello delle grandi vie aeree, mentre persiste l'infiammazione a livello delle piccole vie aeree cui si associa *mismatch* V/Q e ipossiemia.

Con la progressione dell'attacco asmatico si osserva un progressivo deterioramento clinico e funzionale con predominante broncospasmo e ostruzione delle vie aeree. L'inizio dell'attacco asmatico può essere lento (ore, giorni o settimane: tipo 1) o improvviso (asma asfittico o iperacuto: tipo 2), quest'ultimo caratteriz-

zato da una rapida comparsa (da 3 a 6 ore) di grave ostruzione delle vie aeree. Nel tipo 1, che riconosce quali fattori scatenanti prevalenti le infezioni delle vie aeree, i pazienti possono avere una infiammazione di tipo allergico con numerosissimi eosinofili nelle vie aeree. Nel tipo 2, i fattori scatenanti sono invece rappresentati dall'esercizio fisico e dagli allergeni. È inoltre presente una predominanza di neutrofilo nelle vie aeree. L'attacco asmatico di tipo 2, infine, è caratterizzato da una più rapida e completa risposta al trattamento. I pazienti con asma grave acuto sono gravemente dispnoici a riposo e sono fortemente agitati.

I segni vitali sono rappresentati da: a) frequenza respiratoria  $> 30$  atti al minuto (Tabella 6), frequenza cardiaca  $> 120$  battiti/minuto (v.n.: 60-80 battiti/minuto), sibili inspiratori ed espiratori, uso dei muscoli accessori, evidente retrazione soprasternale, polso paradossale (riduzione del volume della gittata cardiaca e della pressione arteriosa nella fase inspiratoria, espressione della caduta della pressione intratoracica  $> 12$  mmHg). Quanto maggiore è la differenza tra la pressione sistolica della fase inspiratoria rispetto a quella espiratoria tanto più elevata sarà l'iperinflazione polmonare. La gravità del polso paradossale può essere riconosciuta dalla scomparsa del polso all'apice dell'inspirazione. Nelle forme meno gravi, il polso è ancora palpabile, anche se ridotto di ampiezza, durante l'inspirazione.

Possono inoltre essere presenti movimenti paradossali toraco-addominali, tachicardia sinusale, aritmie sopraventricolari.

Può essere presente sonnolenza e confusione mentale che denotano arresto respiratorio imminente.

Il monitoraggio del PEF e del FEV<sub>1</sub> al letto del paziente, sono di importanza strategica sia per quantificare la gravità dell'ostruzione sia per valutare la risposta al trattamento, ponendo particolare attenzione durante l'esecuzione del test in quanto la manovra di inspirazione profonda, aggravando il broncospasmo, può precipitare verso l'arresto respiratorio.

La determinazione dei gas ematici nel sangue arterioso, particolarmente importante quando la saturazione dell'ossigeno è  $< 90\%$ , può mettere in evidenza una grave ipossiemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg), ipocapnia e alcalosi respiratoria con o senza acidosi metabolica compensatoria. Nel caso in cui aumenti l'ostruzione al flusso, la  $\text{PaCO}_2$  dapprima si normalizza e in seguito aumenta (ipercapnia). La transizione dall'ipocapnia alla normocapnia rappresenta un segno importante di grave deterioramento clinico, mentre la comparsa di ipercapnia

**Tabella 6.** Frequenza respiratoria: valori normali e patologici

Età	Frequenza indicativa a riposo (atti respiratori al minuto)	Limite superiore di attenzione (atti respiratori al minuto)
0-1 anni	23-39	$< 2$ mesi: $> 60$ $> 2$ mesi: $> 50$
1-2 anni	22-30	$> 40$
2-6 anni	21-28	$> 40$
6-pubertà	18-24	$> 30$
Adulto	16-20	$> 20$

può suggerire, in alcuni casi selezionati, la necessità di indirizzare il paziente verso la ventilazione meccanica.

La misurazione degli elettroliti sierici, infine, può rivelarsi particolarmente utile nei pazienti con malattie cardiovascolari in quanto l'eccessivo uso di  $\beta$ -agonisti può ridurre i livelli sierici di potassio, magnesio e fosfato.

L'esame radiografico tradizionale del torace non è uno strumento utile alla diagnosi di asma, in quanto può solo evidenziare le eventuali complicanze infettive che si associano all'asma, come un'atelettasia da ostruzione da tappi di muco o una polmonite.

L'esame TC ad alta risoluzione del torace (HRCT), consente di ottenere informazioni dettagliate sul grado di ostruzione bronchiale, sull'ispessimento della parete bronchiale, sul coinvolgimento delle piccole vie aeree e sull'ingrandimento delle strutture centrolobulari, più evidenti nei pazienti con asma quasi fatale.

## Diagnosi differenziale con altre malattie

I sintomi dell'asma bronchiale, non essendo specifici, possono essere attribuiti ad altre patologie respiratorie, cardiologiche o gastrointestinali.

Nei bambini le malattie delle prime vie aeree quali riniti e sinusiti, molto frequenti in questa età, possono condurre alla comparsa di tosse e respiro sibilante.

Anche l'inalazione di corpi estranei, la disfunzione delle corde vocali, una stenosi tracheale o la laringotracheomalacia simulano l'asma.

Nell'età pediatrica sono inoltre frequenti le bronchioliti, che mimano spesso la patologia ostruttiva asmatica.

Nell'età adulta la malattia ostruttiva più frequentemente confusa con l'asma è la BPCO, soprattutto quando le due patologie non si presentano nella loro forma pura.

Lo scompenso cardiaco può simulare l'asma per i sintomi comuni quali la tosse e la dispnea.

Anche le patologie ostruttive delle vie aeree di tipo neoplastico pongono problemi di diagnosi differenziale con l'asma, talvolta con grave ritardo nella corretta diagnosi.

L'indicazione ad eseguire una radiografia del torace o altri accertamenti si impone sempre quando la tosse persiste per molti mesi ed è resistente alla terapia intrapresa in seguito alla diagnosi di asma non corretta!

**Tabella 7.** Asma bronchiale: diagnosi differenziale con altre patologie

Nell'età pediatrica	Nell'età adulta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riniti e sinusiti</li> <li>• Ostruzione delle vie aeree</li> <li>  inalazione di corpi estranei</li> <li>  disfunzione delle corde vocali</li> <li>  larigotracheomalacia</li> <li>  stenosi tracheale</li> <li>  neoplasie</li> <li>• Bronchioliti</li> <li>• Malattia fibrocistica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BPCO</li> <li>• Scompenso cardiaco congestizio</li> <li>• Embolia polmonare</li> <li>• Ostruzione delle vie aeree da patologia neoplastica</li> <li>• Disfunzione delle corde vocali</li> <li>• Stenosi tracheale</li> <li>• Tosse da ACE-inibitori</li> <li>• Reflusso gastroesofageo</li> </ul>

Un cenno merita anche la tosse di natura iatrogena causata dalla terapia con ACE-inibitori nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa.

In tutti i casi, prima di porre una diagnosi di asma, il medico dovrà essere certo di aver raccolto una adeguata anamnesi e di aver eseguito tutti gli accertamenti diagnostici necessari.

In Tabella 7 è indicato un riepilogo delle patologie che più frequentemente simulano l'asma.

## Asma e BPCO

Nel corso degli ultimi anni la relazione tra BPCO e asma è stata spesso ridefinita.

L'asma è infatti caratterizzata da: 1) infiltrato infiammatorio eosinofilo, con macrofagi e linfociti CD4+, che si ritrovano nell'albero bronchiale e non negli alveoli; 2) da metaplasia mucosa, con aumento delle goblet cells e delle ghiandole sottomucose; 3) da ipertrofia e iperplasia dei miociti, ispessimento e fibrosi della lamina reticolare, rimodellamento delle vie aeree; 4) da ostruzione reversibile e iperresponsività bronchiale.

La BPCO è invece caratterizzata da: 1) presenza di cellule infiammatorie CD8+, macrofagi e neutrofili che si riscontrano soprattutto negli alveoli; 2) metaplasia squamosa, iperplasia delle goblet cells, rimodellamento degli alveoli in seguito alla loro distruzione per lo sbilanciamento tra le proteasi e gli inibitori delle proteasi stesse; 3) ostruzione bronchiale completamente o parzialmente irreversibile (vedi Tabella 9 più avanti).

Tuttavia, in molti pazienti, è possibile riscontrare caratteristiche sovrapposte tra asma e BPCO, tanto da non poter distinguere le due condizioni cliniche.

Infatti, i pazienti asmatici, soprattutto quelli con forme severe, presentano un'infiltrato infiammatorio alveolare, con neutrofili riscontrabili nel BAL, mentre il rimodellamento delle vie aeree, l'aumento dello spessore del muscolo liscio bronchiale, i processi riparativi che conducono alla fibrosi, si ritrovano anche nella BPCO. È stata ben documentata altresì la presenza, anche negli asmatici, di un'aumentata degradazione dell'elastina, con aumentata espressione delle proteasi, come nell'enfisema, tanto da descriverla come uno pseudo-enfisema.

Nella patogenesi dell'asma quindi, un ruolo fondamentale sarebbe svolto da una risposta linfocitaria di tipo TH2, con presenza in grandi quantità di IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

Nella BPCO la risposta infiammatoria TH1, determina la presenza di interferon- $\alpha$ , IL-8, *tumor necrosis factor* (TNF).

Recenti studi avrebbero però dimostrato livelli aumentati di TNF anche negli asmatici. Il recettore solubile del TNF- $\alpha$ , potente inibitore del TNF, viene recentemente utilizzato con successo nel trattamento delle forme di asma severo. D'altro canto la presenza di IL-4, IL-5 e IL-13 sarebbe stata riscontrata anche nei pazienti BPCO.

È stato inoltre stabilito un continuum tra l'asma e la BPCO, che va dall'estrema distruzione alveolare che si riscontra nell'enfisema, al danno parenchimale e al successivo rimodellamento tipico dell'asma.

Anche dal punto di vista fisiopatologico l'asma e la BPCO sono entità cliniche talvolta indistinguibili.

Entrambe le malattie sono identificabili da un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC ridotto, mentre la risposta al broncodilatatore spesso non distingue l'asma (reversibilità) dalla BPCO (irreversibilità o scarsa reversibilità), considerata la sovrapposizione di patologie.

Il test di diffusione del CO (DL<sub>CO</sub>), è forse quello che identifica meglio la differenza tra la BPCO e l'asma nelle forme "pure", in quanto la DL<sub>CO</sub> è sempre ridotta nei pazienti BPCO (soprattutto se si associa enfisema) a causa della distruzione alveolare, e quindi della riduzione della superficie di scambio alveolo-capillare. L'asma "pura" presenta una DL<sub>CO</sub> normale o aumentata.

Entrambe le malattie presentano sovradistensione polmonare che però nell'asma è riscontrabile solo durante gli attacchi, mentre la BPCO è tipicamente caratterizzata da un aumento irreversibile del volume residuo, e quindi della capacità funzionale residua, con un rapporto VR/TLC aumentato.

**Tabella 8.** Iperresponsività bronchiale a differenti stimoli in soggetti con asma e BPCO

Stimolo	Asma (%)	BPCO (%)
Metacolina	75	64
Istamina	82	36
Propanolo	67	21
Iperventilazione	96	11
Nebbia	30	81
SO <sub>2</sub>	95	30

**Tabella 9.** Asma vs BPCO: Analisi comparativa

	Asma	BPCO
Ostruzione delle vie aeree	Variabile	Progressivo deterioramento della funzione polmonare
Reversibilità dell'ostruzione	Reversibile	Potenzialmente reversibile/irreversibile
Muscolo liscio bronchiale	Ipertrofico	Scarso o ipertrofico a livello delle piccole vie aeree
Espettorato	Eosinofilia - cellule metacromatiche	Macrofagi-neutrofilici (esacerbazioni infettive)
Epitelio di rivestimento	Fragilità/Perdita	Fragilità indeterminata
Cellule bronchiali mucose	Metaplasia (?)	Metaplasia/iperplasia
Infiltrato cellulare	CD25 (IL2R) + linfociti T	CD25+
	Eosinofilia (EG2 + degranolazione) Incremento delle mastcellule	Qualora presente, assenza di degranolazione eosinofila Macrofagi Plasmacellule
Citochine	IL-4+IL-5 (Profilo TH2)	Profilo delle citochine sconosciuto

L'iperresponsività bronchiale alla metacolina non consente una distinzione netta tra le due entità cliniche in quanto, pur riscontrandosi in tutti i pazienti asmatici, è presente in oltre il 64% dei pazienti BPCO oltre che, in minor misura, nei soggetti sani (Tabella 8).

In entrambe le malattie si riscontra un peggioramento della funzione respiratoria dopo la riacutizzazione ed è presente eosinofilia e/o neutrofilia nelle fasi acute.

In definitiva l'asma e la BPCO, hanno, nelle loro forme pure, caratteristiche anatomiche e fisiologiche diverse (Tabella 9).

La maggior parte dei pazienti presenta caratteristiche intermedie, che devono far pensare ad una prognosi e ad un approccio terapeutico diverso e difficilmente standardizzabile da linee guida univoche.

## Asma infantile

L'asma può avere uno sviluppo precoce presentandosi sin dalla prima infanzia. Nei bambini in età prescolare è molto frequente la comparsa di episodi ricorrenti di tosse secca, dispnea e respiro sibilante. Molto spesso tali sintomi sono dovuti a patologie diverse dall'asma, quali le flogosi di natura virale dell'albero bronchiale come la bronchiolite da virus respiratorio sinciziale.

I bambini affetti da tali patologie hanno un'anamnesi familiare e personale negativa per atopia. Questi piccoli pazienti potrebbero in età adulta, sviluppare iperresponsività delle vie aeree e minime alterazioni della funzione respiratoria.

Un gruppo numericamente più consistente di bambini che presenta respiro sibilante è quello degli atopici, con storia familiare di malattie allergiche. In tal caso gli episodi ricorrenti di respiro sibilante e tosse sono espressione di asma allergico. In questi bambini si ritrova l'infiammazione tipica dell'asma dell'adulto e il trattamento non differisce tranne che per i dosaggi dei farmaci corticosteroidi e broncodilatatori utilizzati.

Naturalmente nell'infanzia è più difficile fare una diagnosi corretta di asma. Gli stessi criteri anamnestici e clinici utilizzati per gli adulti, possono permettere l'identificazione della malattia. Il monitoraggio domiciliare del PEF, sotto l'attenta sorveglianza degli adulti, può essere un utile strumento diagnostico da utilizzare nelle fasce d'età prescolare e scolare.

## Asma negli anziani

Un'altra categoria di popolazione in cui l'asma può essere sottodiagnosticato è quella degli anziani. Più spesso l'asma degli anziani viene confusa con la bronchite cronica e l'enfisema o, in minor misura, con l'insufficienza respiratoria ventricolare sinistra o con le fibrosi polmonari.

Presenta elevata morbilità e mortalità, associandosi frequentemente a patologie di altri organi.

Comunemente l'asma dell'anziano, che quindi insorge tardivamente, non è legato ad una storia di atopia, ma può essere associato alla vasculite e all'eosinofilia, tipica della sindrome di Churg-Strauss.

Anche negli anziani bisognerà utilizzare tutti gli strumenti utili per un'esatta definizione di malattia asmatica.

## Asma in gravidanza

La prevalenza dell'asma nelle donne in gravidanza è in aumento. Circa il 4% delle gravidanze è complicato da asma. Il decorso dell'asma in gravidanza è sempre imprevedibile.

Le riacutizzazioni asmatiche sono più frequenti all'inizio del terzo trimestre di gravidanza. L'asma materno si associa a varie complicanze rischiose per la vita del feto e della stessa madre. È necessario sottolineare che soprattutto l'asma non controllato e non trattato con dosi adeguate di farmaci, è di gran lunga il pericolo maggiore per la madre e per il feto.

Nel corso della gravidanza sono richiesti un aumento del consumo di ossigeno e del metabolismo, e questo comporta un aumento della ventilazione minuto, generato da un incremento del volume corrente che si traduce nell'iperventilazione, con riduzione della  $PCO_2$  ed aumento della  $PO_2$ , (alcalosi respiratoria). L'iperventilazione viene avvertita da molte donne in gravidanza come dispnea. Inoltre l'aumento dell'utero determina una risalita del diaframma peggiorando la sensazione di ingombro e di dispnea, conducendo ad una riduzione della capacità funzionale residua, mentre la capacità vitale, il picco di flusso espiratorio e il  $FEV_1$  restano invariati.

La riduzione della FRC può peggiorare l'ipossiemia a causa della chiusura precoce delle vie aeree, quando in corso di gravidanza si ha una crisi asmatica.

Inoltre durante la gravidanza si può osservare un peggioramento di un preesistente reflusso gastro-esofageo che può indurre l'asma, mentre l'aumento fisiologico dei livelli di progesterone e di cortisolo tendono a migliorare l'andamento dell'asma.

Inoltre le pazienti tendono a ridurre spontaneamente o su consiglio dei medici, l'uso dei farmaci antiasmatici per "sicurezza", e questo fa peggiorare l'asma.

L'asma deve essere trattato in gravidanza con gli stessi farmaci corticosteroidi per via inalatoria, orale e infusione, broncodilatatori per via inalatoria, metilxantine, utilizzati al di fuori di questa condizione.

Tutti i corticosteroidi assunti per via inalatoria sono sicuri in gravidanza, anche se la sola budesonide è stata classificata dalla *Food and Drug Administration* (FDA), come un farmaco di classe B, cioè senza evidenza di rischio per l'uomo. Tra gli steroidi somministrati per via sistemica, il prednisolone che è metabolizzato dalla placenta, è attivo solo per il 10%, non avendo dimostrato un rischio aumentato di aborto, malformazioni congenite fetali o morte fetale. Gli effetti collaterali degli steroidi per la donna sono la comparsa di una ridotta tolleranza al glucosio, il diabete gestazionale, l'ipertensione arteriosa e la pre-eclampsia, che però non devono mai indurre alla loro completa sospensione.

Tra i broncodilatatori gli agonisti  $\beta_2$ -adrenergici sia a breve che a lunga durata d'azione, sono sicuri.

Le metilxantine (teofillina e aminofillina) sono ugualmente sicure, ma i livelli sierici devono essere più bassi in gravidanza.

Le gravi riacutizzazioni dell'asma andranno trattate energicamente con gli stessi protocolli terapeutici utilizzati per l'asma grave, al fine di preservare il feto da disturbi ipossici.

## Asma premestruale

In circa il 40% delle donne in fase premestruale si assiste ad una riduzione del picco di flusso (PEF) o ad un peggioramento dell'asma, tanto che le pazienti devono ricorrere ad una visita ambulatoriale o accedere talvolta al pronto soccorso, per una vera riacutizzazione asmatica.

Ancora non è ben chiaro il meccanismo di questo peggioramento, legato probabilmente alle variazioni dei livelli di estrogeni o di progesterone. Alti livelli di estradiolo durante il ciclo mestruale sono legati ad un miglioramento dell'asma e pertanto, una sua repentina caduta nella fase premestruale, potrebbe essere la causa del peggioramento dell'asma.

Inoltre il progesterone, che ha un effetto rilassante sulla muscolatura liscia bronchiale, con la sua caduta in fase premestruale, modifica l'iperreattività bronchiale.

In seguito alla somministrazione degli analoghi del GnRH, quali la goserelina e la buserelina, il rilascio delle gonadotropine è ridotto e quindi si realizza, in seguito alla caduta dei livelli di estrogeni e progesterone, un'amenorrea che stabilizza l'asma.

La somministrazione di progesterone per via intramuscolare determina gli stessi effetti, attraverso un meccanismo di *feed-back* negativo, sul rilascio del GnRH.

Queste terapie non sono sempre attuabili per gli effetti collaterali, spesso definitivi, che inducono (amenorrea e infertilità).

Recenti studi hanno posto l'attenzione anche su una probabile alterazione della funzione dei recettori  $\beta_2$  nelle donne affette da asma, quale causa di peggioramento della malattia in fase premestruale.

È chiaro che qualunque sia il meccanismo coinvolto nel determinismo dell'asma premestruale, il trattamento sarà quello tipico delle riacutizzazioni asmatiche.

## Asma indotto da aspirina

Nel 1922, Widal per primo descrisse la sindrome caratterizzata dall'associazione tra ipersensibilità all'aspirina, asma e poliposi nasale. Gli ultimi studi epidemiologici descrivono la presenza di asma indotto da aspirina in circa il 10-20% della popolazione asmatica, con maggiore prevalenza nelle donne, e nella terza decade di vita.

La sindrome è caratterizzata da asma, rinite, congiuntivite e poliposi nasale, e

spesso è scatenata da un'infezione virale a carico delle vie respiratorie. Si manifesta dopo l'ingestione di acido-acetil salicilico (ASA) o antinfiammatori non steroidei (FANS), ed è caratterizzata da una rinorrea profusa, congiuntivite, edema periorbitale, arrossamento del viso e del collo, crisi asmatica grave che richiede spesso l'ospedalizzazione e talvolta la ventilazione meccanica.

In genere, i pazienti affetti da asma indotto da aspirina (AIA), sono prevalentemente soggetti affetti da asma grave, asma steroide-dipendente o steroide-resistente.

Il meccanismo patogenetico è dovuto all'inibizione della via metabolica della cicloossigenasi (COX-1 e COX-2) a favore della via della lipoossigenasi (LPO), con produzione di fattori pro-infiammatori (leucotrieni: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, ecc.), che magnificano l'infiammazione asmatica, inducendo la broncoostruzione.

Alcuni studi hanno dimostrato, nelle biopsie bronchiali dei pazienti affetti da AIA, un'aumentata attività della LTC<sub>4</sub> sintetasi, enzima che induce la formazione dei leucotrieni pro-infiammatori.

Il gene della LTC<sub>4</sub> sintetasi sarebbe localizzato sul cromosoma 5q, che è lo stesso implicato nella produzione delle interleuchine (IL-3, IL-4, IL-5) coinvolte nella patogenesi dell'asma.

Altri farmaci inibitori della cicloossigenasi (indometacina, piroxicam, chetoprofene, naprossene, ecc.) possono indurre l'asma e pertanto i pazienti devono essere informati onde evitarne l'assunzione.

La diagnosi di asma indotto da aspirina si basa sulla storia clinica del paziente e sulla conferma data dai test di provocazione eseguiti con dosi crescenti di aspirina somministrati per via orale, nasale o inalatoria, fino al raggiungimento di una dose soglia che causa una reazione positiva.

Inoltre è possibile dosare la LTE<sub>4</sub> urinaria, che risulta molto elevata nei pazienti con sospetta AIA.

Nei pazienti con diagnosi di AIA sarà vietato l'uso dell'aspirina e dei FANS. Recentemente sono stati utilizzati anche gli antileucotrieni (zafirlukast, montelukast, ecc.), ma con risultati insoddisfacenti per il rischio persistente di asma dopo assunzione di aspirina e FANS.

Nei pazienti affetti da patologie tromboemboliche o cardiovascolari, che necessitano di terapia antiaggregante con aspirina, si può tentare la desensibilizzazione somministrando dosi crescenti per via orale di ASA per alcuni giorni, fino al raggiungimento della dose di mantenimento ben tollerata, che potrà essere assunta quotidianamente.

## Asma professionale

L'asma professionale è scatenata da uno o più agenti sensibilizzanti, spesso non identificabili con precisione, presenti sul luogo di lavoro.

In alcuni casi, l'asma è scatenata da irritanti aspecifici delle vie aeree, su un terreno suscettibile di iperresponsività bronchiale.

**Tabella 10.** Agenti professionali e lavoratori a rischio

## Sostanze a basso peso molecolare

- Metalli: vanadio, cromo, nichel (lavoratori industria metallurgica)
- Isocianati (lavoratori industria dei poliuretani, vernici, gomme, schiume)
- Farmaci (penicilline, tetracicline: lavoratori industrie farmaceutiche)
- Formaldeide, glutaraldeide (parrucchieri, personale sanitario)
- Legno, cedro rosso del Libano, mogano (lavoratori delle segherie, carpentieri)
- Detergenti (esaclorofene: addetti alla sterilizzazione)

## Sostanze ad alto peso molecolare

- Semi di soia, caffè, tè (industrie addette alla lavorazione)
- Farina (fornai)
- Prodotti derivanti dagli animali (cavie, topi, ratti, uccelli: addetti ai laboratori, allevatori)
- Enzimi (presenti nei detergenti, prodotti farmaceutici, prodotti da forno)
- Gomme (lavoratori dei tappeti e dell'industria farmaceutica)
- Latex (ad es. guanti)

In altri casi l'asma è causata da una reazione di ipersensibilità di tipo 1 in seguito all'inalazione di allergeni noti.

Gli agenti che causano asma professionale sono oltre 250, rappresentati da molecole a basso (diisocianati, glutaraldeide, resine) o ad alto peso molecolare (latex, detergenti). Gli isocianati, poiché sono largamente utilizzati in molte industrie (manifattura di automobili, treni, aeroplani, produzione di gomma rigida e flessibile, rivestimenti di vario tipo, ecc.), rappresentano la causa più comune della malattia. Nella Tabella 10 sono riportati i più comuni agenti professionali in grado di provocare asma.

Le due categorie di asma contratto sul posto di lavoro sono rappresentate dall'asma occupazionale e da quella aggravata dall'esposizione lavorativa. La prima è caratterizzata da una limitazione variabile del flusso aereo e da iperresponsività bronchiale mentre la seconda è preesistente o concorrente ed è aggravata dagli stimoli fisici e irritanti presenti sul posto di lavoro.

L'inalazione di agenti sensibilizzanti sul posto di lavoro può essere causa di sviluppo di asma IgE-dipendente (immunologico) o non IgE-dipendente (non immunologico).

L'asma indotto da questi due gruppi di agenti differisce nella presentazione clinica, nel tipo di reazione in occasione dei test farmacodinamici e dalle caratteristiche della popolazione a rischio. Le due forme di asma occupazionale si presentano dopo un periodo di latenza dall'esposizione necessario per acquisire la sensibilizzazione immunologica o dopo la riesposizione agli agenti causali a concentrazioni che non incidono su altri lavoratori similarmemente esposti.

Le caratteristiche cliniche differenziano l'asma occupazionale, caratterizzata dalla presenza di iperresponsività a specifici agenti occupazionali, dalle forme di asma non IgE-dipendente conseguente ad esposizioni acute di elevate concentrazioni di irritanti (*sindrome disfunzionale reattiva delle vie aeree*).

La durata dell'esposizione non sembra sia importante. Infatti circa il 40% dei pazienti con asma occupazionale sviluppano i sintomi entro due anni dall'espo-

sizione, mentre nel 20% circa i sintomi compaiono dopo dieci anni dall'esposizione. Inoltre l'intensità dell'esposizione è molto più importante delle caratteristiche personali.

Poiché l'esposizione continua è associata ad un aggravamento dell'asma, è necessario ricorrere ad una diagnosi precoce e ad una immediata rimozione dall'esposizione dei soggetti con asma occupazionale.

La diagnosi richiede un'anamnesi positiva per l'esposizione e per la presenza di sintomi nell'ambiente di lavoro, che talvolta implica la necessità di eseguire il monitoraggio della funzione respiratoria sul posto di lavoro.

La malattia deve essere sospettata nei soggetti con esposizione lavorativa ad agenti in grado di causare asma occupazionale. Poiché precedenti esposizioni a tali agenti potrebbero aver indotto un'asma di tipo permanente, è necessario cogliere informazioni circa le esposizioni occupazionali passate e presenti.

Un miglioramento dei sintomi in occasione dell'astensione dal lavoro ed un aggravamento di questi ultimi in seguito alla ripresa lavorativa, può essere indicativa ma non confermare la diagnosi di asma occupazionale. La diagnosi deve essere infatti basata su metodi obiettivi: test allergometrici cutanei, valutazione dell'iperresponsività bronchiale anche con agenti occupazionali, monitoraggio del PEF.

Dato che l'asma professionale tende ad essere più grave se maggiore è l'esposizione agli agenti sensibilizzanti, si dovrà attuare un programma di prevenzione, di riduzione dell'esposizione o, nei casi più gravi, di allontanamento dal lavoro.

Il trattamento farmacologico è simile alle altre forme di asma e il monitoraggio continuo è estremamente importante.

## **Asma da reflusso gastro-esofageo**

L'asma e la malattia da reflusso gastro-esofageo spesso coesistono. Si stima che il reflusso gastro-esofageo (GER) sia presente dal 32 all'80% degli asmatici, spesso in modo silente.

I sintomi respiratori da reflusso gastro-esofageo sono rappresentati da: tosse secca persistente, respiro sibilante, dispnea notturna, raucedine al risveglio, costrizione toracica, laringospasmo, apnea.

La malattia da GER si realizza quando i meccanismi coinvolti nel mantenimento della chiusura della giunzione esofago-gastrica si alterano.

In condizioni fisiologiche vi sono meccanismi anatomici e funzionali che mantengono chiuso lo sfintere gastro-esofageo e questi sono costituiti dall'azione dello sfintere esofageo inferiore, dall'angolo di His, dai legamenti frenoesofageo e frenogastrico e dai pilastri diaframmatici.

In alcune situazioni "parafisiologiche", come durante l'inspirazione profonda, la tosse e lo sforzo, piccole quantità di contenuto gastrico risalgono nell'esofago per l'aumento della pressione addominale e quindi del gradiente pressorio tra stomaco ed esofago, quest'ultimo influenzato dalla pressione intrapleurica negativa.

La presenza di un'ernia iatale, che determina la risalita dello sfintere esofageo inferiore nella cavità toracica è, tra le cause di reflusso gastro-esofageo, quella più frequente.

Il materiale acido gastrico provoca un danno alla mucosa esofagea generando sintomi digestivi quali pirosi, rigurgito, eruttazioni, mentre le microaspirazioni di particelle acide raggiungono le vie aeree superiori e inferiori, determinando sintomi quali disfonia, faringodinia, bruciore, senso di soffocamento e asma.

L'obesità, la tosse e il russamento notturno sono condizioni favorevoli allo sviluppo dell'asma da reflusso gastro-esofageo.

In alcuni pazienti il GER promuove l'asma e la fibrosi polmonare. Non sempre è facile documentare una diagnosi di asma da GER. Infatti, la dimostrazione del reflusso attraverso il monitoraggio del pH evidenzia un'associazione con l'asma ma non la causa di quest'ultima. L'unico modo per evidenziare un rapporto di causalità è dimostrare che il controllo del reflusso acido, attraverso interventi farmacologici (inibitori della pompa protonica, H<sub>2</sub> antagonisti) e chirurgici, è in grado di migliorare l'asma.

La sintomatologia asmatica da GER è riconoscibile già dall'anamnesi per i sintomi tipicamente notturni o presenti al risveglio.

L'accertamento diagnostico si avvale di metodi radiografici, quali lo studio radiologico del tratto digestivo superiore, endoscopici (esofagogastroduodenoscopia) e del monitoraggio per 24 ore del pH esofago-gastrico.

Dal punto di vista respiratorio il monitoraggio domiciliare del PEF e l'esame funzionale respiratorio permettono di diagnosticare l'asma e seguirne l'andamento clinico.

La terapia si avvale di farmaci antireflusso e antiastmatici, oltre che della riduzione del peso corporeo, ottimizzazione della dieta, divieto di determinati cibi e di cattive abitudini alimentari (pasti abbondanti serali, abuso di sostanze gassose, alcoliche, ecc.).

Tra i farmaci utilizzati per l'asma, i broncodilatatori e soprattutto le metilxantine potrebbero indurre un rilassamento dello sfintere esofageo inferiore. Tuttavia la somministrazione inalatoria dei  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione si è dimostrata sicura ed efficace, con scarsi effetti sul tono dello sfintere esofageo inferiore.

## Asma notturno

I sintomi asmatici sono anche notturni, ma i pazienti che ne sono affetti hanno delle caratteristiche particolari: un'enorme variazione nella funzione respiratoria dal giorno alla notte e variazioni diurne altrettanto ampie, superiori al 15%, del PEF.

Altri meccanismi sono però coinvolti nell'asma notturno: l'obesità, la presenza di GER, il russamento, l'esposizione agli allergeni (acari della polvere), il raffreddamento delle vie aeree, l'aumento del tono colinergico e le variazioni circadiane del tono broncomotore, la riduzione del cortisolo e dell'epinefrina plasmatici.

I meccanismi che conducono all'asma notturno sono ancora poco chiari e variano da paziente a paziente. È inoltre ancora controverso se l'asma notturno rappresenti un'entità distinta o è semplicemente una manifestazione di un'asma grave.

Infatti, è riconosciuto che l'asma notturno è un indicatore dell'asma non controllata e che svolge importanti effetti sulla qualità della vita.

È infatti noto che il risveglio notturno rappresenta un sintomo comune nei pazienti asmatici, in particolare nei soggetti con asma grave e con malattia non controllata o scarsamente controllata. Gli obiettivi della ricerca dovranno focalizzarsi, nel prossimo futuro, sulla regolazione dei meccanismi che controllano la regolazione dell'infiammazione e la fisiologia delle vie aeree, distinguere i meccanismi che sono causa di asma notturno da quelli che rappresentano una conseguenza dell'aumentata ostruzione delle vie aeree durante le ore notturne, stabilire il miglior trattamento possibile per l'asma notturno, in particolare in presenza di GER, comprendere meglio le caratteristiche immunologiche, infiammatorie e fisiologiche direttamente correlate con i sintomi e con l'aggravamento notturno della funzione respiratoria.

I pazienti con asma notturno sono quelli con sintomi più gravi e prognosi severa, vanno pertanto trattati con una terapia più aggressiva basata su corticosteroidi per via inalatoria, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione.

## Asma grave: forme cliniche particolari

L'asma grave colpisce il 5% circa della popolazione asmatica e comprende diverse forme cliniche: l'asma instabile (*Brittle asthma*), l'asma grave persistente, l'asma steroideo-dipendente, l'asma steroideo-resistente, l'asma fatale, la morte per asma.

Tutte queste forme hanno differenti caratteristiche cliniche e anatomopatologiche, ma esprimono il concetto univoco di un'asma estremamente grave che può condurre a morte, qualora non sia riconosciuta e adeguatamente trattata.

### Asma instabile (*Brittle asthma*)

Una rara forma di asma grave è l'asma instabile, che colpisce lo 0,05% di tutta la popolazione asmatica.

È caratterizzata da un'ampia variabilità del PEF, nonostante la terapia steroidea ad alti dosaggi e broncodilatatrice, che viene utilizzata in questi casi, e dal fatto che gli attacchi acuti possono condurre il paziente sino alla morte.

Fu descritta la prima volta da Turner-Warwick, che identificò alcuni pazienti asmatici che avevano un pattern diverso del PEF, molto caotico. L'asma instabile è stata successivamente suddivisa in due tipi diversi con caratteristiche eziologiche, cliniche e fisiopatologiche distinte: il tipo 1 e il tipo 2.

Il tipo 1 di asma instabile colpisce maggiormente le donne, nelle fasce d'età tra i 15 e i 55 anni, e presenta una variabilità intragiornaliera del PEF di oltre il 40%, nonostante l'applicazione di terapia steroidea ad alti dosaggi. È caratterizzato da un'alta morbilità e da una frequente ospedalizzazione per il riassetto terapeutico della malattia. Si associa all'atopia, con cutipositività per vari allergeni. Inoltre i pazienti con asma instabile di tipo 1 presentano disturbi della personalità, depressione e stati ansiosi.

Il tipo 2 non presenta prevalenza di sesso e di età, ed è caratterizzato da attacchi di asma molto gravi, che in pochi minuti possono condurre alla morte per insufficienza respiratoria, in un contesto di asma ben controllato nei periodi intercritici.

I pazienti del tipo 2 non sono atopici, ma gli attacchi acuti che possono portare a morte sono talvolta scatenati da esposizione a spore fungine di *Alternaria*.

Tutti i meccanismi eziopatogenetici dell'asma cronico sono magnificati nell'asma instabile, come la contrazione del muscolo liscio indotta da un riflesso colinergico e dal rilascio di mediatori infiammatori, l'edema della parete bronchiale, l'ipersecrezione mucosa, che favoriscono la broncoostruzione.

Caratteristica dell'asma instabile è la presenza precoce di neutrofili piuttosto che di eosinofili nelle vie aeree dei pazienti deceduti a seguito degli attacchi acuti.

Tale forma di asma grave non può essere inquadrata nelle classi terapeutiche proposte dalle Linee Guida Internazionali. Oltre alla terapia steroidea ad altissimi dosaggi per via inalatoria, orale e infusione, associata alla terapia broncodilatatrice con  $\beta$ 2-agonisti a lunga durata d'azione, si può utilizzare una infusione sottocutanea continua di terbutalina a dosaggi tra i 6 e i 15 mg al giorno.

I pazienti affetti da asma grave pongono difficili problemi diagnostici e terapeutici ed elevati costi sociali.

L'asma grave può essere spiegato da diverse caratteristiche patologiche, quali: a) scarsa risposta alla terapia standard con corticosteroidi e  $\beta$ 2-agonisti; b) rimodellamento delle vie aeree e del parenchima polmonare; c) diversa localizzazione della malattia (piccole vie aeree). Quest'ultimo caso è di particolare rilevanza in quanto non tutti i farmaci per via inalatoria riescono a raggiungere efficacemente anche le piccole vie aeree.

È stato inoltre dimostrato che oltre i 2/3 dei pazienti con asma grave hanno eosinofilia persistente a livello dei tessuti nonostante la terapia con alte dosi di corticosteroidi per via sistemica e che all'eosinofilia è associato un elevato numero di linfociti T e marker per l'attivazione dei TH2.

## **Piccole vie aeree e asma**

Studi fisiologici e istologici hanno evidenziato come l'asma non deve essere considerata solo una malattia delle grandi vie aeree. Le piccole vie aeree, definite come passaggi bronchiali < 2 mm di diametro, localizzati al di sotto dell'ottava generazione bronchiale (generazioni 9-15 secondo il modello di Weibel), possono essere infatti significativamente affette da asma. Numerosi studi hanno potuto dimostrar-

re che l'ostruzione delle piccole vie aeree esercita scarsi effetti sulle proprietà meccaniche del polmone, in particolare in presenza di ventilazione collaterale. Tuttavia essa interferisce sulla distribuzione del gas inspirato se l'aria è spostata da una determinata zona dello spazio aereo, attraverso i canali collaterali, agli alveoli posti oltre le vie aeree ostruite. Pertanto, in caso di ostruzione delle piccole vie aeree, l'effetto maggiore si osserva a livello della distribuzione della ventilazione.

Una differenza strutturale importante fra grandi e piccole vie aeree è che nelle piccole vie aeree la velocità dell'aria inspirata è molto bassa ed è imputabile al flusso che viene suddiviso sull'ampia area totale di sezione occupata dalle piccole vie aeree. Nelle grandi vie aeree, poiché la velocità lineare di un gas è data dal flusso diviso l'area totale di sezione, la velocità lineare dell'aria è notevolmente più elevata, in quanto l'area totale di sezione è molto più piccola rispetto a quella occupata dalle piccole vie aeree. Ne consegue che a livello delle piccole vie aeree il flusso è di tipo laminare mentre a livello delle grandi vie aeree il flusso d'aria è di tipo turbolento.

Le piccole vie aeree sono inoltre rivestite da un liquido con le caratteristiche del surfattante, con bassa tensione superficiale particolarmente durante la fase espiratoria. La bassa tensione superficiale protegge le piccole vie aeree dalla loro chiusura a bassi volumi polmonari. Nel caso di una compromissione del surfattante le vie aeree diventano instabili e collassano. Se, a sua volta, il collasso è importante, conduce all'intrappolamento dell'aria e, quindi, all'aumento del volume residuo.

È stato inoltre osservato che la contrazione delle sole grandi vie aeree non induce intrappolamento d'aria nel polmone e che tale fenomeno si può invece verificare in seguito ad anomalie del surfattante conseguenti a processi infiammatori (essudato, ipersecrezione mucosa) con conseguente chiusura delle piccole vie aeree nell'asma.

Da un punto di vista funzionale si osserva una limitazione del massimo flusso espiratorio e, in generale, una riduzione del flusso a bassi volumi polmonari. I test volume-dipendenti sono rappresentati dal volume di chiusura e dal volume residuo. È rilevabile inoltre perdita del ritorno elastico e variazione del gradiente alveolo-arterioso con la posizione. Infatti, ponendo durante un attacco asmatico un paziente dalla posizione eretta a quella supina, è possibile constatare una riduzione della tensione di ossigeno. Ciò si verifica perché nel momento in cui si cambia la posizione si inizia a respirare attraverso il volume di chiusura (tendenza delle piccole vie aeree a chiudersi alla fine dell'inspirazione). Il volume di chiusura aumenta nel momento in cui si cambia la posizione e il soggetto respira con alcune delle vie aeree chiuse. Per tale motivo la tensione di ossigeno inizia a ridursi. Tale fenomeno è tuttavia osservabile anche nei pazienti asmatici al di fuori dell'attacco asmatico. Ripetendo lo stesso test si può infatti osservare una riduzione della tensione di ossigeno (ipossia) ponendo il paziente in posizione supina. Riponendo il paziente in posizione eretta la tensione di ossigeno si normalizza. Il fenomeno difficilmente si osserva immediatamente in quanto è imputabile, appunto, all'aumento del volume di chiusura (vedi anche capitolo "Volume di chiusura").

La constatazione che l'asma è una malattia dell'intero albero respiratorio assume un importante significato clinico suggerendo di considerare anche le piccole vie aeree quale un obiettivo importante per un effettivo controllo terapeutico della malattia. Le tecnologie attuali sono pertanto orientate nel migliorare l'erogazione dei farmaci e la seguente deposizione delle particelle inalate fino alle piccole vie aeree, sito scarsamente considerato nel passato quando si credeva che i processi fisiopatologici dell'asma fossero confinati alle vie aeree centrali. Le cellule infiammatorie sono invece uniformemente distribuite a livello delle grandi e delle piccole vie aeree sia nei pazienti con asma lieve sia nei pazienti con asma grave. Tuttavia il danno a livello delle piccole vie aeree non sempre viene rilevato e non è ancora chiaro se la terapia antinfiammatoria con corticosteroidi sia in grado di trattare tale compartimento. Studi sulla deposizione delle particelle nell'albero respiratorio hanno dimostrato che, nella maggior parte dei casi, queste si depositano prevalentemente a livello delle vie aeree centrali piuttosto che nella periferia del polmone quando sono utilizzati aerosol dosati con CFC e inalatori di polvere secca. Recentemente sono stati sviluppati aerosol dosati pressurizzati contenenti HFA, come gas propellente, che erogano particelle con diametro aerodinamico di circa  $1\ \mu\text{m}$  ( $1,1\ \mu\text{m}$  contro i  $3,5\text{-}4\ \mu\text{m}$  dei farmaci in CFC ed i  $2,3\text{-}6\ \mu\text{m}$  degli inalatori di polvere secca) in grado di depositarsi efficacemente nelle vie aeree centrali e periferiche. Il risultato è che corticosteroidi, quale il beclometasone dipropionato (BDP) e il ciclesonide in HFA, sono in grado di depositarsi nel polmone per circa il 53% contro il 10% circa del BDP in CFC consentendo un notevole risparmio di farmaco per raggiungere lo stesso miglioramento della funzione respiratoria. Inoltre, da quando Adcock et al. (1996) hanno osservato che la localizzazione dei recettori dei glucocorticoidi nei polmoni dei soggetti sani e con asma è simile, la presenza di tali recettori nelle piccole vie aeree può essere di particolare importanza oggi che siamo in grado di erogare particelle in grado di distribuirsi più uniformemente lungo tutte le vie aeree.

## Malattie che imitano l'asma

Può accadere che, quando i sintomi asmatici di un paziente non rispondono alla terapia, ci si trovi di fronte ad un errore diagnostico.

Nell'adulto, la condizione che più comunemente viene confusa con l'asma è rappresentata dalla BPCO. In tal caso un test farmacodinamico con broncodilatatore evidenzia l'irreversibilità dell'ostruzione nel paziente BPCO, piuttosto che l'ostruzione reversibile osservabile nell'asma. Inoltre, la  $DL_{CO}$  è spesso ridotta nei pazienti con BPCO mentre è normale o lievemente aumentata nei pazienti con asma.

L'insufficienza cardiaca congestizia può poi essere considerata nei pazienti anziani con sibili, ma senza storia di malattie respiratorie. Il termine "asma cardiaco" è stato coniato per descrivere l'ostruzione delle vie aeree e i sibili conseguenti all'edema della mucosa in soggetti con insufficienza cardiaca congestizia. La diagnosi può essere confermata dall'Rx torace standard o dall'ecocardiografia.

L'ostruzione delle vie aeree è inoltre una componente importante dell'aspergilloso broncopolmonare allergica e della sindrome di Churg-Strauss (granulomatosi

allergica). Un conta degli eosinofili, all'esame emocromocitometrico, può evidenziare un valore elevato di questi ultimi suggerendo che la malattia reattiva delle vie aeree possa essere imputabile ad una di tali malattie. Inoltre, un livello elevato di IgE rappresenta un buon indicatore di aspergillosi broncopolmonare allergica.

Anche la sintomatologia delle bronchiectasie può simulare l'asma. In questo caso risulterà particolarmente utile un esame Rx del torace o, ancora meglio, una tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT).

La disfunzione delle corde vocali (vedi capitolo 13 "La dispnea") rappresenta un'altra malattia che può essere confusa con l'asma bronchiale e che deve essere considerata ogni qualvolta il paziente non risponde alla terapia con corticosteroidi e/o broncodilatatori per via inalatoria. All'esame spirometrico una curva flusso-volume appiattita o con aspetto a denti di sega può agevolare la diagnosi mentre una visualizzazione endoscopica diretta può identificare l'anormale movimento di una o ambedue le corde vocali o lesioni neoplastiche a livello delle corde vocali. Tuttavia la disfunzione delle corde vocali può coesistere con l'asma e può giustificare un peggioramento dei sintomi asmatici.

Infine particolare importanza assume la diagnosi differenziale con lo spasmo esofageo, causa di dispnea in alcuni pazienti. La malattia non risponde alla terapia con farmaci per l'asma. La presenza di spasmo esofageo può pertanto essere

---

**Tabella 11.** Classificazione di gravità dell'asma in base alle caratteristiche cliniche

---

**Livello 1: Intermittente**

- Sintomi presenti meno di una volta a settimana
- Riacutizzazioni di breve durata
- Sintomi notturni non più di due volte al mese
- VEMS > 80% del predetto o PEF > 80% del miglior risultato personale
- Variabilità del PEF o VEMS < 20%

**Livello 2: Lieve persistente**

- Sintomi presenti più di una volta a settimana, ma meno di una volta al giorno
- Riacutizzazioni che possono limitare le attività diurne e il riposo notturno
- Sintomi notturni più di due volte al mese
- VEMS > 80% del predetto o PEF > 80% del miglior risultato personale
- Variabilità del PEF o VEMS 20-30%

**Livello 3: Persistente di media gravità**

- Sintomi giornalieri
- Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno
- Sintomi notturni più di una volta alla settimana
- Utilizzo giornaliero di b<sub>2</sub>-agonisti inalatori a breve durata d'azione
- VEMS 60-80% del predetto o PEF 60-80% del miglior risultato personale
- Variabilità del PEF o VEMS > 30%

**Livello 4: Grave persistente**

- Sintomi giornalieri
  - Riacutizzazioni frequenti
  - Frequenti sintomi di asma notturno
  - Limitazione delle attività fisiche
  - VEMS < 60% del predetto o PEF < 60% del miglior risultato personale
  - Variabilità del PEF o VEMS > 30%
-

suggerita dall'assenza di alterazioni spirometriche o dei test di iperresponsività bronchiale. La diagnosi è confermata dalla manometria esofagea.

## Classificazione dell'asma

Le attuali linee guida classificano l'asma in base alla gravità dei sintomi, al grado di ostruzione delle vie aeree e alla risposta alla terapia farmacologica necessaria al controllo della malattia (Tabella 11).

Sebbene le linee guida rappresentino uno strumento indispensabile per prescrivere una terapia corretta dell'asma basata sul livello di gravità, i pazienti che possono presentare sintomi e segni di asma non sono riconducibili ad una semplice schematizzazione.

Il paziente asmatico spesso non riferisce sintomi che ci permettono di valutare la gravità della sua asma, oppure si "abituava" alla propria dispnea sottovalutandola.

D'altra parte la spirometria potrebbe essere normale, al momento della visita, in un paziente che invece è sintomatico. In questi casi il monitoraggio del PEF, o il test di broncoprovocazione con metacolina permetterà di diagnosticare e classificare l'asma.

## Trattamento farmacologico dell'asma

L'asma è una malattia cronica ed è pertanto difficile da guarire. Lo scopo della terapia è quello di controllare i sintomi, ridurre le riacutizzazioni ed evitare il deteriorarsi della funzione respiratoria cui conduce l'infiammazione cronica e il rimodellamento delle vie aeree.

Gli attuali farmaci antinfiammatori e broncodilatatori sono molto efficaci e consentono di ottenere un'ottimo controllo dell'asma in molti pazienti. Purtroppo una minoranza significativa di pazienti asmatici può essere affetta da asma grave persistente difficile da trattare e che può richiedere approcci terapeutici alternativi.

Nell'*asma lieve intermittente* le linee guida GINA suggeriscono l'uso di  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione (salbutamolo, terbutalina) per via inalatoria al bisogno. Tali farmaci, somministrati 20 minuti prima dello sforzo, sono particolarmente utili nel prevenire i sintomi dell'asma indotto da esercizio fisico e sono particolarmente importanti nel trattare le gravi riacutizzazioni della malattia. I  $\beta_2$ -agonisti agiscono rilasciando il muscolo liscio bronchiale e aumentando la *clearance* mucociliare, ma non hanno nessuna effettiva attività antinfiammatoria. Gli effetti collaterali, legati all'uso di tale classe di farmaci: tremori, tachicardia, palpitazioni, si osservano particolarmente quando il farmaco è utilizzato ad alte dosi. I  $\beta_2$ -agonisti possono pertanto essere utilizzati per la risoluzione dei sintomi, cioè "al bisogno", mentre il loro uso regolare non apporta alcun vantaggio, potendo anzi essere dannoso per il paziente. Se tali farmaci sono utilizzati quoti-

dianamente per il controllo dei sintomi è necessario associare un trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria.

La nostra Scuola, a fronte dell'esperienza clinica maturata nel trattare migliaia di pazienti asmatici all'anno preferisce comunque instaurare, a qualsiasi livello di gravità della malattia, una terapia di fondo con corticosteroidi per via inalatoria partendo dal presupposto che: *“se l'asma è una malattia infiammatoria cronica allora significa che c'è anche quando sembra che non ci sia”*. Una dose bassa di corticosteroidi per via inalatoria (200 µg/die di BDP o dose equivalente di altro corticosteroide per via inalatoria) può infatti controllare la flogosi, anche se minima e non facilmente rilevabile, delle vie aeree. Tale approccio terapeutico si è dimostrato capace di ridurre significativamente la frequenza annuale dell'asma intermittente ritardando o, addirittura impedendo il passaggio agli ulteriori livelli di gravità della malattia dei nostri pazienti (*data on file*). A maggior ragione possono beneficiarsi dell'uso dei corticosteroidi per via inalatoria i pazienti con asma intermittente con gravi riacutizzazioni. Non somministrare o sospendere i corticosteroidi per via inalatoria ai pazienti con asma dovrebbe essere fatto con estrema cautela e con un monitoraggio molto stretto, considerato che non esiste ancora un metodo ottimale che sia in grado di determinare quali soggetti asmatici possono sospendere o addirittura non applicare, in sicurezza, la terapia con tali farmaci.

Anche nell'*asma lieve persistente* i corticosteroidi per via inalatoria rappresentano i farmaci antinfiammatori più efficaci per il trattamento della malattia e sono raccomandati per tutti quei pazienti che richiedono la somministrazione di  $\beta_2$ -agonisti per più di una volta al giorno. I corticosteroidi per via inalatoria esplicano i loro effetti antinfiammatori attraverso l'attivazione del recettore dei glucocorticoidi e l'inibizione diretta delle cellule infiammatorie, in particolare degli eosinofili. La loro efficacia è in rapporto, in particolar modo, con: a) dosaggio e frequenza giornaliera; b) sistema di erogazione; c) durata della terapia.

La loro capacità terapeutica consiste prevalentemente nel ridurre la deposizione degli eosinofili e dei mastociti nelle vie aeree, la produzione di citochine da parte dei linfociti T, inibire il rilascio di mediatori da parte dei macrofagi alveolari, interferire con il metabolismo dell'acido arachidonico e la sintesi di prostaglandine e leucotrieni. L'aumentata espressione dei recettori  $\beta_2$ , favorita dai corticosteroidi, induce un incremento della responsività ai  $\beta_2$ -agonisti e contrasta la tolleranza farmacologica che si può osservare dopo trattamenti prolungati con tali farmaci. I corticosteroidi riducono inoltre la produzione di muco ed inibiscono la permeabilità vasale indotta dai mediatori della flogosi.

Farmaci sicuramente efficaci nel migliorare il FEV<sub>1</sub> e il PEF i corticosteroidi sono in grado, in seguito a trattamento protratto di ridurre, nel bambino e nell'adulto, la responsività bronchiale ai diversi stimoli, verosimilmente per riduzione del processo flogistico.

I recettori dei glucocorticoidi (GR) sono largamente distribuiti a livello delle vie aeree e delle cellule endoteliali vascolari dei bronchi e sono rappresentati da un polipeptide a catena singola di GR in associazione con varie proteine da stress, nel quale si possono distinguere tre siti specifici: uno per il legame con il cortico-

steroidi, uno per il legame con il DNA e uno, la cui funzione non è ancora ben nota, detto dominio immunogenico.

Non appena attraversate le membrane cellulari per diffusione, i glucocorticoidi si legano quindi al loro recettore localizzato nel citoplasma. Viene in tal modo esposto al DNA il complesso glucocorticoide-recettore che, trasportato rapidamente al nucleo, interagisce con elementi di regolazione specifica del DNA e di geni codificanti proteine della risposta infiammatoria.

In particolare, mentre i mediatori dell'infiammazione attivano fattori di trascrizione come la proteina attivante-1 (AP-1), cioè induttori di geni che promuovono l'infiammazione, i recettori attivati dei glucocorticoidi si possono legare ad AP-1 dando luogo ad una inattivazione reciproca e alla perdita degli effetti trascrizionali proinfiammatori di AP-1.

I glucocorticoidi possono inoltre interagire con un potente fattore di trascrizione infiammatorio, il fattore nucleare-kB (NF-kB), inducendo la sua proteina inibitrice (I $\kappa$ B $\alpha$ ) che, legandosi a NF-kB, lo inattiva.

Viene inibita in tal modo la trascrizione di mRNA per le citochine e la loro traduzione in polipeptidi citochinici.

Ne deriva che i glucocorticoidi riducono l'infiammazione e l'iperreattività delle vie aeree, diminuiscono le secrezioni mucose, ripristinano l'integrità e migliorano la funzionalità del tratto respiratorio.

Essi rappresentano pertanto il presidio terapeutico più efficace per il trattamento dell'asma e di altre malattie allergiche.

Somministrati per via inalatoria svolgono i loro effetti a livello delle cellule epiteliali delle vie aeree, delle cellule coinvolte nella flogosi tessutale e a livello dell'endotelio microvascolare.

In base alla lipofilia, i corticosteroidi per via inalatoria possono essere classificati secondo il seguente ordine: fluticasone propionato > beclometasone dipropionato > budesonide > triamcinolone acetone > flunisolide.

Ne deriva che, in base alla loro bassa idrosolubilità, fluticasone propionato e beclometasone dipropionato rappresentano i farmaci che si dissolvono con maggior lentezza, con conseguente maggior durata degli effetti antiinfiammatori sul loro sito d'azione.

Immediatamente dopo l'inalazione del farmaco erogato via aerosol dosato pressurizzato, una quota variabile fra il 20 e il 53% della dose si deposita nelle vie aeree inferiori mentre la rimanente quota impatta nella regione orofaringea e viene deglutita. Tale elevata variabilità di deposizione nelle vie aeree inferiori dipende dalla granulometria dell'aerosol erogato e dalla tecnica inalatoria applicata dal paziente.

L'utilizzazione di un distanziatore, che dovrebbe essere suggerito a tutti i pazienti in trattamento con corticosteroidi inalatori, anche se dotati di una corretta tecnica inalatoria con l'aerosol dosato, consente un incremento della frazione di particelle fini, una maggior deposizione a livello polmonare ed una minor deposizione orofaringea, cui consegue considerevole riduzione del rischio di effetti collaterali, quali disфонia, candidosi orofaringea e riduzione della densità minerale ossea.

Il trattamento con corticosteroidi non è utile in assenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree.

Altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma sono rappresentati dai cromoni per via inalatoria: sodio cromoglicato e sodio nedocromile. I cromoni hanno dimostrato di essere particolarmente efficaci nel sopprimere l'infiammazione IgE-mediata e nell'inibire le cellule infiammatorie. Nonostante siano meno efficaci dei corticosteroidi per via inalatoria, possono migliorare i sintomi e la funzione respiratoria, nonché ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e l'iperresponsività bronchiale.

Nell'*asma moderato* si provvederà ad aumentare la dose dei corticosteroidi per via inalatoria e ad aggiungere, alla terapia, i  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo). I  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione rilasciano il muscolo liscio bronchiale, ma non hanno effetti antinfiammatori. Per tale motivo vanno prescritti in associazione ai corticosteroidi per via inalatoria, anche al fine di evitare la comparsa di tolleranza farmacologica. Utilizzati in tal modo i  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione hanno mostrato di essere in grado di migliorare la sintomatologia diurna e notturna, di migliorare la funzione respiratoria, nonché di ridurre le riacutizzazioni e la necessità di ricorrere ai  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione. Bisogna tuttavia osservare come i pazienti reclutati in molti trial clinici non sono completamente rappresentativi dei pazienti che si osservano nella pratica clinica quotidiana. Molti di questi studi, ad esempio, hanno provveduto a reclutare esclusivamente pazienti con un incremento del FEV<sub>1</sub>, dopo broncodilatatore,  $\geq 15\%$ . Jamison et al. (1993) hanno infatti dimostrato che solo il 28% dei pazienti con asma è caratterizzato da un incremento del 15% del FEV<sub>1</sub> in seguito alla somministrazione di 2,5 mg di salbutamolo erogato via nebulizzatore, mentre Hunter et al. (2002) hanno potuto osservare come solo il 5-10% dei pazienti con asma hanno un simile incremento del FEV<sub>1</sub> dopo somministrazione di 200  $\mu$ g di salbutamolo via aerosol dosato pressurizzato. È pertanto probabile che i  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione siano particolarmente utili esclusivamente per un sottogruppo di pazienti caratterizzati da una marcata risposta al broncodilatatore.

Gli antagonisti dei leucotrieni, montelukast e zafirlukast, si sono rivelati efficaci nell'inibire la broncostrizione indotta dall'esercizio fisico e la risposta precoce e tardiva conseguente all'inalazione degli allergeni. Gli antagonisti dei leucotrieni si rivelano particolarmente utili nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria.

Per quanto riguarda infine la teofillina, nonostante sia stata utilizzata per molti anni anche a dosi relativamente elevate nell'asma, si preferisce ricorrere al suo uso esclusivamente nei pazienti affetti da asma grave a causa degli effetti collaterali indotti dal farmaco, in particolare: disturbi gastrointestinali, tachicardia e aritmie cardiache. La teofillina è inoltre caratterizzata da un ristretto range terapeutico e necessita di un adeguamento individuale della dose somministrata nonché di un monitoraggio regolare delle concentrazioni sieriche di teofillina al fine di evitare effetti collaterali anche molto gravi.

Nell'*asma grave* la terapia si avvale prevalentemente dell'uso di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, in associazione a  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azio-

ne, antagonisti dei leucotrieni e teofilline, anche variamente combinati fra loro. Un certo numero di pazienti con asma grave persistente è tuttavia difficilmente controllabile. Per tale motivo si rende necessario instaurare una terapia con corticosteroidi per os (ad esempio prednisolone) al fine di ridurre la sintomatologia e di prevenire le gravi riacutizzazioni dell'asma. In tal caso si suggerisce di utilizzare la dose minima di farmaco in grado di mantenere sotto controllo la malattia, soprattutto al fine di evitare l'elevato rischio di effetti collaterali. Nei pazienti con asma sottoposti a tale trattamento è comunque opportuno considerare una terapia preventiva per l'osteoporosi e monitorizzare l'eventuale comparsa di ipertensione arteriosa, diabete, cataratta, glaucoma e soppressione surrenalica nonché di alterazioni trofiche della pelle, miopia e obesità. I corticosteroidi per via inalatoria ( $> 2$  mg/die di BDP o equivalenti) andrebbero comunque somministrati, essendo in grado di consentire una riduzione dell'uso dei corticosteroidi per os.

Altri farmaci che si sono dimostrati in grado di consentire un risparmio dei corticosteroidi per os sono rappresentati da: metotrexate, oro e ciclosporina che, per motivi di sicurezza, devono essere utilizzati esclusivamente in ambiente specialistico.

## Asma resistente ai corticosteroidi

I pazienti con asma che non rispondono al trattamento con corticosteroidi sono affetti, in genere, da asma grave con sintomi respiratori persistenti e riacutizzazioni notturne. In tali pazienti la risposta ai corticosteroidi per os è scarsa ed è caratterizzata dall'incapacità del trattamento nel migliorare il FEV<sub>1</sub> misurato al mattino per un valore  $> 15\%$  del predetto dopo 7-14 giorni di terapia con 20 mg/b.i.d. di prednisone per os (Tabella 12).

Nella pratica clinica, tuttavia, ogni paziente che non risponde alla terapia con 40-60 mg di prednisone dopo tre settimane dovrebbe essere sospettato di essere affetto da asma steroide-resistente.

Le basi molecolari della steroide-resistenza sono rappresentate principalmente dal ridotto numero di recettori dei corticosteroidi e dalla riduzione dell'affinità di legame per i corticosteroidi.

Esistono due tipi di principali di asma steroide-resistente. Il tipo I è indotto dalle citochine o è acquisito (associato a ridotta affinità di legame del corticoste-

**Tabella 12.** Asma sensibile agli steroidi e steroide-resistente

	Asma	Asma steroide-resistente
Risposta al broncodilatatore	$> 15\%$	$> 15\%$
FEV <sub>1</sub> pre-broncodilatatore	$< 70\%$	$< 70\%$
Dose giornaliera di prednisone	20 mg prednisone per os b.i.d.	20 mg prednisone per os b.i.d.
Durata del trattamento	1-2 settimane	1-2 settimane
Miglioramento del FEV <sub>1</sub>	$> 30\%$	$< 15\%$

**Tabella 13.** Condizioni e patologie che possono complicare la gestione terapeutica dell'asma

---

Disfunzione delle corde vocali

Reflusso gastro-esofageo

Sinusite cronica

Aspergilloso broncopolmonare allergica

Scarsa aderenza alla terapia e/o inadeguata tecnica di somministrazione dei farmaci

Infiammazione persistente conseguente a: esposizione cronica agli allergeni; colonizzazione batterica (atipici inclusi); dose/potenza inadeguata dei corticosteroidi; necessità di terapia di combinazione; eccessiva utilizzazione di  $\beta_2$ -agonisti

---

roide con il recettore) ed i pazienti sviluppano gravi effetti collaterali in seguito alla somministrazione di corticosteroidi sistemici, quali soppressione surrenalica e caratteristiche cushingoidi. Tale forma interessa oltre il 95% dei pazienti con asma steroido-resistente.

Il tipo II è caratterizzato da resistenza al cortisolo che interessa tutti i tessuti ed è verosimilmente associato ad una mutazione dei geni che modulano la funzione dei recettori dei corticosteroidi. Tale forma non è associata agli effetti collaterali tipici del tipo I.

La comparsa dell'asma steroido-resistente sembra sia collegata all'aumentata produzione dell'IL-4, tuttavia il meccanismo attraverso il quale le citochine possano indurre una mancata risposta ai corticosteroidi nei pazienti con asma steroido-resistente del tipo I non è stato ancora completamente chiarito.

Fattori che contribuiscono alla resistenza ai corticosteroidi sono rappresentati da: 1) esposizione cronica agli allergeni: gli allergeni possono aumentare la quantità di corticosteroidi richiesti per mantenere sotto controllo l'asma; l'induzione delle anomalie legate all'alterazione del legame con il recettore dei corticosteroidi sembra sia dipendente dall'IL-2 e dall'IL-4; 2) neutrofilia: i neutrofilo sono notoriamente steroido-resistenti; 3) asma notturno: sembra che i macrofagi delle vie aeree possano indurre una riduzione della risposta ai corticosteroidi e che tale funzione sia modulata dall'IL-13; 4) asma fatale: la resistenza ai corticosteroidi può rappresentare uno dei fattori principali che contribuiscono all'asma fatale, considerato che molti di tali pazienti muoiono in pronto soccorso nonostante ricevano alte dosi di corticosteroidi per ev.

Prima di procedere alla terapia del paziente con asma steroido-resistente è assolutamente importante raccogliere una dettagliata anamnesi, visitare il paziente ed eseguire idonei test di laboratorio per confermare la diagnosi di asma ed escludere altre patologie che possono complicare la gestione terapeutica del paziente con asma cronico (Tabella 13).

Approcci terapeutici antinfiammatori alternativi ai corticosteroidi sono rappresentati dalle ciclosporine, dal metotrexate, anti-IgE e antagonisti delle citochine, associati alla massima dose di broncodilatatori somministrabile.

## Nuovi farmaci nella terapia dell'asma

Nuovi farmaci sono stati proposti nella terapia dell'asma. Fra questi, gli anticorpi monoclonali anti-IgE, quale l'omalizumab, si sono dimostrati in grado di bloccare l'interazione delle IgE con le mastcellule e i basofili. Somministrato per via sottocutanea, l'omalizumab sembra possa migliorare i sintomi e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con asma moderato-grave allergico ma non negli altri tipi di asma. Purtroppo alcuni studi clinici hanno dimostrato una maggiore incidenza di tumore nei pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (0,5% vs 0,2%, rispettivamente) e gravi reazioni allergiche o anafilassi.

L'inibizione dell'IL-5 rappresenta un altro potenziale trattamento. L'IL-5 è una citochina altamente selettiva che è responsabile della maturazione e del rilascio di eosinofili dal midollo osseo. Gli anticorpi monoclonali anti-IL-5 (SB-240563), somministrati per via ev, possono ridurre l'eosinofilia nell'espettorato indotto ma non svolgono alcun effetto sul decadimento del FEV<sub>1</sub> e sull'iperresponsività bronchiale. Poiché l'infiammazione eosinofila delle vie aeree sembra correlare maggiormente con le riacutizzazioni dell'asma piuttosto che con l'iperresponsività bronchiale, è probabile che gli anticorpi monoclonali anti-IL-5 possano essere più utili nel prevenire le riacutizzazioni che nel ridurre la sintomatologia quotidiana dell'asma.

L'IL-12 è una citochina derivata dai macrofagi in grado di sopprimere l'infiammazione eosinofila attraverso la modulazione della risposta dei linfociti T. Al pari degli anticorpi monoclonali anti-IL-5, la somministrazione sottocutanea di IL-12 ha mostrato di poter ridurre l'infiammazione eosinofila ma non l'iperresponsività bronchiale. A fronte dei numerosi effetti collaterali indotti in seguito alla somministrazione di IL-12, il suo rimane assolutamente limitato.

Infine, è in fase di studio la nebulizzazione di antagonisti dell'IL-4 (IL-4R; nuvance; altrakincept). L'IL-4 è una citochina che è implicata nel reclutamento degli eosinofili nelle vie aeree e nella sintesi delle IgE da parte dei linfociti B. Una funzione caratteristica dell'IL-4 è inoltre quella di promuovere la differenziazione dei linfociti TH2. Gli anticorpi bloccanti l'IL-4 hanno mostrato di inibire l'iperresponsività bronchiale indotta dagli allergeni, la metaplasia delle goblet cell e l'eosinofilia polmonare nel topo. L'inibizione dell'IL-4 può pertanto rivelarsi efficace nell'inibire la malattia allergica. I risultati iniziali sembrano confermare che il farmaco è ben tollerato e che può ridurre la sintomatologia e migliorare la funzione respiratoria. Tuttavia sono necessari numerosi e più ampi studi di lunga durata al fine di verificare la validità dell'efficacia e sicurezza della terapia con antagonisti dell'IL-4.

Ulteriori ricerche sono in corso per lo sviluppo di farmaci in grado di bloccare l'attività dell'IL-9, IL-13, IL-1 e TNF- $\alpha$ .

Alcune citochine (IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18) possono avere effetti antinfiammatori e, quindi, possedere un potenziale terapeutico. È pertanto possibile, nel

prossimo futuro, lo sviluppo di farmaci in grado di aumentare il rilascio di tali citochine endogene o di attivare i loro recettori.

Fra queste, l'IL-10 è una potente citochina antinfiammatoria che inibisce la sintesi di molte proteine infiammatorie: TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-5, chemochine ed enzimi infiammatori: iNOS (*inducible nitric oxide synthase*), COX-2 (*cyclo-oxygenase 2*), MMP (*matrix metalloproteinase*) che sono sovraespressi nell'asma. Negli animali è stato osservato che l'IL-10 è efficace nel sopprimere la risposta all'allergene, suggerendo che l'IL-10 possa essere difettosa nella malattia atopica. L'IL-10 può essere di importanza terapeutica anche nella BPCO in quanto inibisce non solo TNF- $\alpha$  ma anche certe metalloproteinasi della matrice, quale la MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*), che può essere implicata nella distruzione dell'elastina nel parenchima polmonare.

Nel prossimo futuro potranno pertanto essere sviluppati farmaci in grado di aumentare la produzione endogena di IL-10.

L'IFN- $\gamma$  (interferone gamma), inibisce i linfociti TH2 e può pertanto ridurre l'infiammazione atopica. La somministrazione di IFN- $\gamma$  per via inalatoria tramite nebulizzatore, ai pazienti asmatici, non si è ancora rivelata in grado di ridurre significativamente l'infiammazione eosinofila, probabilmente a causa della difficoltà di raggiungere elevate concentrazioni nelle vie aeree.

L'IL-12 è il regolatore endogeno dello sviluppo dei linfociti TH1 e determina il bilanciamento fra linfociti TH1 e linfociti TH2. I livelli di IL-12 sono bassi nei pazienti asmatici, indicando una possibile riduzione della secrezione di IL-12. L'IL-12 umana ricombinante è stata somministrata nell'uomo a dosi scarsi in 4 settimane dimostrandosi in grado di ridurre il numero degli eosinofili nell'espettorato indotto. Non sembra tuttavia che espliciti effetti sull'iperresponsività bronchiale. A causa degli effetti collaterali, anche gravi, indotti dal farmaco, l'IL-12 non rappresenta allo stato attuale un trattamento appropriato per l'asma.

Infine, nella fisiopatologia dell'asma sono coinvolte numerose chemochine e vi sono tre principali target di recettori delle chemochine nell'asma: CCR2 e CCR4, per i quali sono già stati sviluppati inibitori a basso peso molecolare e CCR3 la cui produzione di inibitori a basso peso molecolare è in fase avanzata.

I recettori delle chemochine CXC (CXCR) sono importanti nell'infiammazione neutrofila e, poiché il numero dei neutrofilii risulta aumentato nei pazienti con asma grave è inoltre possibile che gli inibitori delle chemochine CXC possano svolgere un effetto terapeutico importante nell'asma. È probabile che farmaci che inibiscono la sintesi di più citochine possano aver maggior successo nel prossimo futuro, mentre gli effetti collaterali di tali inibitori non specifici potranno sicuramente essere ridotti attraverso il ricorso alla somministrazione per via inalatoria.

Lo studio di come le differenze genetiche influenzano la variabilità della risposta del singolo paziente ai farmaci (farmacogenetica), ci consente poi di distinguere i pazienti che rispondono da quelli che non rispondono alla terapia.

L'eterogeneità clinica dell'asma ha portato pertanto ad un aumentato interesse nello studio della variabilità genetica di questa malattia, in particolare per quanto riguarda la farmacogenetica dei  $\beta_2$ -agonisti (polimorfismo) e dei leucotrieni.

Nel frattempo, sono in corso di sviluppo nuovi  $\beta_2$ -agonisti a lunghissima durata d'azione (circa 24 ore) in monosomministrazione giornaliera: carmoterolo (CHF 4226), arformoterolo (R,R-formoterolo), indacaterolo (QAB149), GSK-159797, GSK-597901, 159802, 642444 e 678007 e nuovi anticolinergici (per la BPCO) a lunga durata d'azione (24 ore) quale il NVA237.

## Terapia dell'attacco asmatico

La terapia dell'attacco asmatico acuto si avvale prevalentemente dei  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione (salbutamolo): quattro puff via aerosol dosato pressurizzato (MDI) + distanziatore ogni dieci minuti o 2,5-7,5 mg + 2 ml di soluzione fisiologica erogati via nebulizzatore pneumatico con boccalglio ogni 20 minuti. Il MDI + distanziatore rappresenta, fra i due metodi, la via più rapida per erogare rapidamente dosi elevate di broncodilatatori, mentre la nebulizzazione continua è associata a minori effetti collaterali. I  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione non sono invece indicati durante l'emergenza. Nel caso di mancata risposta ai  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria, è possibile utilizzare epinefrina per via ev, prestando però particolare attenzione agli effetti collaterali cardiaci (tachicardia, aritmie) e all'eventuale acidosi lattica. La somministrazione di dosi elevate di  $\beta_2$ -agonisti, anche se per via inalatoria, può inoltre essere causa di tremori, ipokaliemia (a causa dell'ingresso del potassio nelle cellule muscolari) e incremento del mismatch V/Q, quest'ultimo attribuibile agli effetti differenziali regionali vasodilatatori e broncodilatatori. Tuttavia la risultante caduta della  $PaO_2$  è scarsa e di breve durata. Ai  $\beta_2$ -agonisti si affiancherà la terapia con corticosteroidi per via sistemica e l'ossigenoterapia, quest'ultima al fine di mantenere una saturazione di ossigeno > 90% (> 95% nelle pazienti in gravidanza e nei soggetti con coesistente malattia cardiaca).

Gli anticolinergici (ipratropio bromuro, ossitropio bromuro) possono essere utilizzati in associazione al salbutamolo al fine di migliorare la risposta broncodilatatrice (80  $\mu$ g via aerosol dosato pressurizzato ogni 10 minuti o 500  $\mu$ g via nebulizzatore ogni 20 minuti), mentre le teofilline andrebbero utilizzate esclusivamente per sfruttare le loro capacità non broncodilatatrici, quali le proprietà antinfiammatorie e l'azione di riduzione della fatica muscolare esercitata sui muscoli della respirazione. La teofillina possiede infatti scarse proprietà broncodilatatrici e la sua somministrazione e.v. in combinazione ai  $\beta_2$ -agonisti non fornisce ulteriori benefici mentre incrementa l'incidenza di effetti collaterali, quali: tremori, nausea, ansietà e tachiaritmie. L'uso delle teofilline (6 mg/kg nei primi 30 minuti seguita da un infusione di 0,5 mg/kg/h) andrebbe pertanto riservato esclusivamente nei

casi che non rispondono alla terapia standard. In tal caso sarà necessario prestare particolare attenzione ai livelli ematici di teofillina (8-12 µg/ml).

L'uso sottocutaneo di epinefrina e terbutalina deve essere considerato esclusivamente nei pazienti che non rispondono adeguatamente al salbutamolo per via inalatoria o che non sono in grado di cooperare. L'epinefrina per via sottocutanea, 0,3-0,4 ml (1:1000) può essere somministrata ogni 20 minuti per tre dosi. La terbutalina per via sottocutanea (0,05-0,10 µg/kg per min), invece, è preferibile all'epinefrina nelle pazienti in gravidanza. La somministrazione ev di β-agonisti (epinefrina, salbutamolo) rappresenta un'opzione terapeutica nelle situazioni estreme e deve essere considerata in tutti quei pazienti che non hanno risposto alla terapia per via inalatoria (a causa dell'eccessiva ostruzione delle vie aeree) e per via sottocutanea e per i quali si preveda un arresto respiratorio imminente.

I corticosteroidi per via sistemica devono essere considerati in tutte le le riacutizzazioni asmatiche.

Tali farmaci, pur non essendo dei broncodilatatori, risultano estremamente efficaci nel ridurre l'infiammazione delle vie aeree. I benefici conseguenti all'uso dei corticosteroidi sistemici (800 mg di idrocortisone o 160 mg di metilprednisolone divisi in quattro dosi/die) sono lenti da instaurare e richiedono dalle 6 alle 24 ore per rendersi manifesti nelle situazioni acute, mentre è stato osservato che i corticosteroidi per via inalatoria possono dar luogo ad effetti terapeutici più precoci (entro tre ore dalla somministrazione), probabilmente a causa degli effetti topici (vasocostrizione della mucosa delle vie aeree). Dopo l'attacco acuto di asma è utile somministrare 40-60 mg/die di prednisone o prednisolone o dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria (2000 µg BDP o equivalenti) per una o due settimane.

Nell'attacco acuto di asma è stato inoltre suggerito l'uso del solfato di magnesio (1,5-2 g ev ogni 20 minuti) che, inibendo i canali del calcio del muscolo liscio bronchiale, blocca la contrazione muscolare. Sembra tuttavia che tale farmaco possa migliorare la funzione respiratoria solo se utilizzato in associazione alla terapia standard.

Poiché nelle vie aeree, in condizioni normali, il flusso è prevalentemente di tipo laminare si può verificare che, in seguito ad elevate velocità dell'aria associate a grave restringimento delle vie aeree, aumenti la turbolenza del flusso. Nell'asma acuto la maggior turbolenza del flusso non solo può indurre una maggiore iperinflazione dinamica, ma rende molto più difficile la deposizione delle particelle inalate a livello delle vie aeree inferiori ed un maggior impatto di queste ultime a livello sublaringeo, delle grandi vie aeree e delle loro biforcazioni, essendo favorito prevalentemente l'impatto inerziale. La turbolenza del flusso può essere ridotta ricorrendo a gas a bassa densità e più elevata viscosità rispetto all'aria. Nonostante gli studi disponibili non abbiano ancora ben chiarito il ruolo che può rivestire nell'asma acuto, l'utilizzazione di Heliox (80% elio + 20% ossigeno) può consentire di aumentare la deposizione dei farmaci inalati e ridurre la resistenza inspiratoria ed espiratoria, in particolare quando i farmaci vengano nebulizzati con quest'ultimo come carrier-gas. Bisogna tuttavia precisare che, in alcuni casi, può rendersi necessaria l'eventuale co-somministrazione di ossige-

no supplementare per mantenere un'adeguata  $SpO_2$ . In tali casi la concentrazione di elio tende ad essere  $< 70\%$ , livello al di sotto del quale si perdono i benefici derivanti dall'utilizzazione del gas.

Per quanto riguarda le infezioni respiratorie, è ormai ben noto che nella maggior parte dei casi le infezioni virali, in particolare da rinovirus, possono riacutizzare l'asma e che le infezioni batteriche, in particolare da *Chlamydia pneumoniae*, sono molto meno frequenti. Pertanto, nella maggior parte dei casi, gli antibiotici sono controindicati nell'asma acuto. Gli antibiotici andrebbero somministrati esclusivamente ai pazienti con segni clinici, biologici e/o radiologici di infezione batterica (otiti, sinusiti, polmoniti).

Nell'asma acuto è stato proposto, infine, il glucagone (0,03 mg/kg ev). Il glucagone è un ormone che possiede la caratteristica di agire come un rilassante il muscolo liscio e che possiede una breve emivita. Sono necessari tuttavia ulteriori studi per stabilire la reale efficacia del glucagone come farmaco broncodilatatore.

Quando la terapia medica non riesce a risolvere l'attacco asmatico e il paziente è fortemente ipercapnico, emodinamicamente instabile, con ipossiemia refrattaria, in apnea o coma, quest'ultimo deve essere immediatamente intubato da specialisti competenti in ventilazione meccanica.

Una volta che la decisione di intubare il paziente asmatico è stata presa, l'obiettivo è raggiungere un rapido e completo controllo dello stato cardiorespiratorio.

In alcuni casi ben selezionati, prima di ricorrere alla ventilazione meccanica, è possibile avvalersi della ventilazione non invasiva. Quest'ultima migliora la ventilazione alveolare e gli scambi gassosi, riduce la fatica muscolare e la dispnea e può evitare il rischio di ricorrere all'intubazione endotracheale.

Risolta la crisi acuta, è necessaria un'accurata valutazione clinica e funzionale del paziente asmatico, prima di poter decidere la sua dimissione. Se il paziente è libero da sintomi e il  $FEV_1$  o il PEF è superiore al 60% del teorico, il paziente può essere dimesso, osservando un periodo minimo di osservazione di 30 minuti dalla somministrazione dell'ultima dose di  $\beta_2$ -agonista. In tal caso sarà necessario prescrivere un ciclo di 7-14 giorni di prednisone per via sistemica e informare il paziente che, in caso di aumentato uso di  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione, quest'ultimo dovrà immediatamente informare lo pneumologo di fiducia o tornare immediatamente al pronto soccorso.

La mortalità per asma acuto in pronto soccorso varia fra lo zero e il 22%. Quando l'asma è trattata in maniera corretta la mortalità è molto bassa. Il decesso si osserva tipicamente nei pazienti con malattia scarsamente controllata e le cui condizioni deteriorano gradualmente in un periodo di giorni o settimane prima dell'evento fatale. L'immediato intervento terapeutico assume pertanto particolare importanza, in caso di aggravamento della sintomatologia.

## Letture consigliate

Aalbers R, Kauffman HF, Vrugt B et al (1993) Allergen-induced recruitment of inflammatory cells in lavage 3 and 24 h after challenge in allergic asthmatic lungs. *Chest* 103:1178-1184

- Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW et al (2004) Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. *Thorax* 59:930-935
- Adcock JM, Gilbey T, Gelder CM et al (1996) Glucocorticoid Receptor Localization in Normal and Asthmatic Lung. *Am J Resp Crit Care Med* 154:771-782
- American Thoracic Society (2000) Guidelines for methacholine and exercise challenge testing:1999. The official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 161:309-329
- Anderson M, Svartengren M, Bylin G et al (1993) Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis* 147:524-528
- Anees W, Huggins V, Pavord ID et al (2002) Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 57:231-236
- Babu KS, Salvi SS (2000) Aspirin and Asthma. *Chest* 118:1470-1476
- Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N (2000) Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105:S466-S472
- Barnes PJ, Chung KF, Page CP (1998) Inflammatory Mediators of Asthma: An Update. *Pharmacol Rev* 50:515-596
- Barnes PJ (2001) Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *Eur Respir J* 18(suppl 34):67S-77S
- Beckett PA, Howarth PH (2003) Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax* 58:163-174
- Bloebaum RM, Grant JA, Sur S (2004) Immunomodulation: the future of allergy and asthma treatment. *Curr Opin Allergy Immunol* 4:63-67
- Bourdin A, Serre I, Flamme H et al (2004) Can endobronchial biopsy analysis be recommended to discriminate between asthma and COPD in routine practice? *Thorax* 59:488-493
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al (1990) Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323:1033-1039
- Brightling CE, Symon FA, Birring SS et al (2003) Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 58:528-532
- Brown R, Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT (1969) Physiological effects of experimental airway obstruction with beads. *J Appl Physiol* 27:328-335
- Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S et al (2000) Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 356:2149-2153
- Busse W, Banks-Schlegel S, Noel P et al (2004) Future Research Directions in Asthma. An NHLBI Working Group Report. *Am Rev Respir Crit Care Med* 170:683-690
- Busse WW, Lemanske RF (2001) Asthma. *N Engl J Med* 344:350-362
- Cadwallader KA, Condliffe AM, McGregor A et al (2002) Regulation of phosphoinositide 3-kinase activity and PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> accumulation by neutrophil priming agents. *J Immunol* 169:3336-3344
- Calhoun WJ (2003) Nocturnal asthma. *Chest* 123:399S-405S
- Chalmers GW, Macleod KJ, Thomson L et al (2001) Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 120:1917-1922
- Christian VJ, Prasse A, Naya I et al (2000) Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 162:578-585
- Chung KF, Barnes PJ (1999) Cytokines in asthma. *Thorax* 54:825-857
- Chookson WO, Phil D (2002) Asthma Genetics. *Chest* 121:7S-13S
- Cowburn AS, Cadwallader K, Reed B et al (2002) Role of PI3-kinase dependent BAD phosphorylation and altered transcription in cytokine-mediated neutrophil survival. *Blood* 100:2607-2616
- Cox G (1995) Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 154:4719-4725
- Cullinan P (2004) Clinical aspects of occupational asthma. *Panminerva Med* 46:11-120

- Donohue JF (2004) Therapeutic responses in asthma and COPD. *Bronchodilators*. *Chest* 126:125S-137S
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J et al (2002) Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 57:643-648
- Elias J (2004) The relationship between asthma and COPD. *Chest* 126:111S-116S
- European Community Respiratory Health Survey (1996) Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 9:687-695
- Fahy JV, Kim KW, Liu J et al (1995) Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 95:843-852
- Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM (1999) Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 160:640-647
- Gibson PG, Simpson JL, Saltos N (2001) Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 119:1329-1336
- Girard F, Chaboillez S, Cartier A et al (2004) An Effective Strategy for Diagnosing Occupational Asthma: Use of Induced Sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 170:845-850
- Global Initiative for Asthma (GINA) (2002) Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, publication no. 02-3659
- Goode ML, Fink JB, Dhand R et al (2000) Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:109-114
- Graziani E, Petroianni A, Terzano C (2004) Brittle asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 8:135-138
- Green RH, Brightling CE, Woltmann G et al (2002) Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 57:875-879
- Greenberger PA (2004) Interactions between rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 25:89-93
- Greening AP, Ind PW, Northfield M et al (1994) Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 344:219-224
- Habib DM, Garner SS, Brandeburg S (1999) Effect of helium-oxygen on delivery of albuterol in pediatric volume cycled lung model. *Pharmacotherapy* 19:143-149
- Hauber HP, Gotfried M, Newman K et al (2003) Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 112:58-63
- Hess DR, Acosta FI, Ritz RH et al (1999) The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* 115:184-189
- Holguin F, Mannino DM, Antò J et al (2005) Country of birth as a risk factor for asthma among Mexican Americans. *Am Rev Respir Crit Care Med* 171:103-108
- Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ et al (2004) A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science* 305:1776-1779
- Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G et al (2002) A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 121:1051-1057
- Jamison JP, McKinley RK (1993) Validity of peak expiratory flow rate variability for the diagnosis of asthma. *Clin Sci (Colch)* 85:367-371
- Janson C, Anto J, Burney P et al (2001) The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 18:598-611
- Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W et al (1999) Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1532-1539

- Kiljander TO, Laitinen JO (2004) The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest* 126:1490-1494
- King ME, Mannino DM, Holgin F (2004) Risk factors for asthma incidence. *Panminerva Med* 46:97-111
- Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ et al (2003) Effect of SCH55700, a humanised anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1655-1659
- Kress JP, Noth I, Gehlbach BK et al (2002) The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1317-1321
- Lacoste JY, Bousquet J, Chanaz P et al (1993) Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 92:537-548
- Larj MJ, Bleeker ER (2004) Therapeutic responses in asthma and COPD. Corticosteroids. *Chest* 126:138S-149S
- Larsson ML, Frisk M, Hallström J et al (2001) Environmental tobacco smoke exposure during childhood is associated with increased prevalence of asthma in adults. *Chest* 120:711-717
- Le Moual N, Kennedy SM, Kauffmann F (2004) Occupational Exposures and Asthma in 14,000 Adults from the General Population. *Am J Epidemiol* 160:1108-1116
- Leckie MJ, Brinke A, Khan J et al (2000) Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 356:2144-2148
- Lee YM, Park JS, Hwang JH et al (2005) Risultati della TC ad alta risoluzione in pazienti con asma quasi fatale. *Chest* (edizione italiana) 1:9-17
- Leonardi GS, Houthuijs D, Volf J et al (2002) Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur Respir J* 20:890-898
- Lipworth BJ, Whitw PS (2000) Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose. *Thorax* 55:878-881
- Little SA, Macleod KJ, Chalmers GW et al (2002) Association of forced expiratory volume with disease duration and sputum neutrophils in chronic asthma. *Am J Med* 112:446-452
- Liu Y, Cousin JM, Hughes J et al (1999) Glucocorticoids promote nonphlogistic phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol* 162:3639-3646
- Lötvall J, Inman M, O'Byrne P (1998) Measurement of airway hyperresponsiveness: new considerations. *Thorax* 53:419-424
- Manthous CA, Hall JB, Melmed A et al (1995) Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 151:310-314
- Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR et al (1991) Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 143:351-357
- Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR et al (1996) Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 156:4422-4428
- Meyers DA, Larj MJ, Lange L (2004) Genetics of Asthma and COPD. Similar results for different phenotypes. *Chest* 126:105S-110S
- Munoz X, Cruz MJ, Orriols R et al (2004) Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts. *Occup Environ Med* 61:861-866
- Murray CS, Simpson A, Custovic A (2004) Allergy, Viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 1:99-104
- Myou S, Leff AR, Myo S et al (2003) Blockade of inflammation and airway hyperresponsiveness in immune-sensitized mice by dominant-negative phosphoinositide 3-kinase-TAT. *J Exp Med* 198:1573-1582

- Nelson-Piercy C (2001) Asthma in pregnancy. *Thorax* 56:325-328
- Nguyen LT, Lim S, Oates T et al (2005) Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir Med* 99:200-207
- [No authors listed] (1997) Frequency of childhood asthma in various Italian regions: Results from ISAAC. Collaborating group of ISRDCE (Italian Studies of Respiration Disorders in Childhood and the Environment). *Epidemiol Prev* 21:235-242
- Nowak D, Suppli Ulrik C, von Mutius E (2004) Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* 23:359-360
- O'Byrne PM, Inman MD (2003) Airway Hyperresponsiveness. *Chest* 123:411S-416S
- Ordóñez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA et al (2000) Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: clinical and biological significance. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1185-1190
- Orsida BE, Hockey LB, Thien F et al (1999) Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax* 54:289-295
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al (1997) Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 337:1405-1411
- Pauwels RA (2004) Similarities and differences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 1:73-76
- Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G et al (1999) Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 353:2213-2214
- Pearce N, Pekkanen J, Bascley R (1999) How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 54:268-272
- Pearce N, Sunyer J, Cheng E et al (2000) On behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 16:420-426
- Postma DS, Boezen HM (2004) Rationale for the Dutch Hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of Asthma and COPD. *Chest* 126:96S-104S
- Redmond AM, James AW, Nolan SH, Self TH (2004) Premenstrual asthma: emphasis on drug therapy options. *J Asthma* 41:687-693
- Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W et al (1997) Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 52:45-48
- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B (2003) Use of Helium-Oxygen mixtures in the treatment of acute asthma. A systematic review. *Chest* 123:891-896
- Rogers L, Cassino C, Berger KJ (2002) Asthma in the elderly. *Chest* 122:1580-1586
- Rönmark E, Andersson C, Nyström L (2005) Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J* 25:282-288
- Rosi E, Scano G (2000) Association of sputum parameters with clinical and functional measurements in asthma. *Thorax* 55:235-238
- Saarinén K, Karjalainen A, Martikainen R et al (2003) Prevalence of work-aggravated symptoms in clinically established asthma. *Eur Respir J* 22:305-309
- Salvi SS, Babu KS, Holgate ST (2001) Is Asthma really due to a polarized T cell response toward a helper T cell Type 2 Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 164:1343-1346
- Sciruba FC (2004) Physiologic similarities and differences between COPD and Asthma. *Chest* 126:117S-124S
- Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E et al (1998) Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 12:1322-1326
- Shafazand S (2004) Asthma. The epidemic has ended, or has it? *Chest* 125:1969-1970
- Spector SL, Smith LJ, Glass M (1994) Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med* 150:618-623

- Stenfors N, Pourazar J, Blomberg A et al (2002) Effect of ozone on bronchial mucosal inflammation in asthmatic and healthy subjects. *Respir Med* 96:352-358
- Stock S, Redaelli M, Luengen M et al (2005) Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J* 25:47-53
- Strine TW, Ford ES, Balluz L et al (2004) Risk behaviors and health-related quality of life among adults with asthma. The role of mental health status. *Chest* 126:1849-1854
- Sur S, Crotty TB, Kephart GM et al (1993) Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 148:713-719
- Tanizaki Y, Kitani H, Mifune T et al (1993) Effects of glucocorticoids on humoral and cellular immunity and on airway inflammation in patients with steroid-dependent intractable asthma. *J Asthma* 30:485-492
- Tarlo SM, Leung K, Broder I et al (2000) Asthmatic subjects symptomatically worse at work. *Chest* 118:1309-1314
- Terzano C, Laurendi G, Capocchetta G et al (2002) The smooth muscle and airway hyper-responsiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 7:9-26
- Terzano C, Mannino F (1997) *Aerosol: caratteristiche, analisi, applicazioni terapeutiche*. McGraw-Hill, Italia
- The International Study Of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee (1998) Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 12:315-335
- Tobin MJ (2003) Asthma, airway biology, and nasal disorders. *Am J Respir Crit care Med* 167:319-332
- Turner MO, Hussack P, Sears MR et al (1995) Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 50:1057-1061
- Van Eerdegh P, Little RD, Dupuis J et al (2002) Association of the ADAM-33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Nature* 418:426-430
- Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G et al (2003) Airway remodeling in asthma. *Chest* 123:417S-422S
- Ward C, Pais M, Bish R et al (2002) Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 57:309-316
- Wark PAB, Johnston SL, Moric I et al (2002) Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 19:68-75
- Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B (2004) Phase II of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 24:406-412
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL et al (1999) Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1001-1008
- Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DYM et al (1997) Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 156:737-743
- Werner HA (2001) Status Asthmaticus in children. A Review. *Chest* 119:1913-1929
- Wilber ST, Wilson JE, Blanda M (2000) The bronchodilator effect of intravenous glucagon in asthma exacerbation: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 36:427-431

## Bronchite acuta

C. TERZANO, A. PETROIANNI

### Definizione

La bronchite acuta è una infiammazione dei bronchi primari e secondari ed è una delle patologie relativamente più frequenti nella pratica clinica, anche se la sua definizione rimane, per certi aspetti, non sempre ben definita. La localizzazione del processo infiammatorio spesso coinvolge tratti respiratori limitrofi (faringe, laringe, trachea, bronchi, bronchioli) determinando un interessamento progressivo dell'albero bronchiale.

La diagnosi è basata prevalentemente su parametri clinici, esame obiettivo e storia clinica, senza particolari e standardizzati segni o test di laboratorio di conferma diagnostica.

### Eziologia e patogenesi

La bronchite acuta fu originariamente descritta, nel 1800, come un'infiammazione della mucosa bronchiale. Nel corso degli anni è stato messo in evidenza come tale infiammazione è il risultato di alcuni eventi complessi e vari. La bronchite acuta è caratterizzata, generalmente, da un processo infettivo o non infettivo che conduce ad un danno epiteliale bronchiale, che determina una risposta infiammatoria con iperresponsività delle vie aeree, edema bronchiale e iperproduzione di muco.

Il meccanismo che determina la tosse coinvolge la stimolazione riflessa a livello recettoriale sottomucoso. Per virus più virulenti, come quello dell'influenza e l'adenovirus, la tosse può essere il risultato della distruzione, alcune volte molto estesa, dell'epitelio respiratorio delle basse vie aeree. Per virus meno virulenti, come i virus comuni del raffreddore, è postulato che l'attivazione di mediatori infiammatori e l'alterata funzione mucociliare bronchiale giochino un ruolo più rilevante.

La gravità dei sintomi sembra essere aumentata dall'esposizione al fumo di tabacco e agli inquinanti ambientali.

L'infiammazione della bronchite acuta è transitoria e generalmente si risolve spontaneamente. Tuttavia la tosse può durare per un periodo più prolungato.

Uno studio sul raffreddore comune ha dimostrato come il 45% di pazienti presentino tosse ancora 2 settimane dopo l'inizio dei sintomi e il 25% presenti tosse ancora dopo 3 settimane.

A causa dell'esteso danno dell'epitelio respiratorio da parte di alcuni virus, non è insolito che la tosse possa durare per più di 3 settimane.

I parametri funzionali durante una bronchite acuta possono risultare molto simili a quelli dell'asma lieve.

I risultati di uno studio durante episodi di bronchite acuta hanno riportato come il volume espiratorio forzato al 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) e i valori di picco di flusso (PEF) siano diminuiti al di sotto dell'80% dei valori teorici in circa il 60% dei pazienti. Tali valori, nelle 5 settimane seguenti l'infiammazione/infezione, sono ritornati nella normalità.

Altri studi suggeriscono come pazienti con una latente predisposizione alla iperreattività bronchiale possono generare, durante un episodio di bronchite acuta, un quadro di infiammazione cronica iperreattiva asmatica.

I fattori scatenanti i processi responsabili di tale evento possono essere diversi. Nella Tabella 1 sono riportati i fattori scatenanti più frequenti.

Nella maggior parte dei casi la bronchite acuta è causata da un'infezione virale.

Nei bambini di età inferiore ad un anno il virus respiratorio sinciziale, il virus parainfluenzale e i *Coronavirus* risultano i principali agenti eziologici. Nei bambini da 1 a 10 anni il virus parainfluenzale, gli *Enterovirus*, il virus respiratorio sinciziale e i *Rinovirus* sono quelli maggiormente implicati.

Nei soggetti di età superiore a 10 anni i virus influenzali, respiratorio sinciziale e *Adenovirus* sono invece i più frequenti.

Sono stati osservati anche degli andamenti stagionali di tali processi infettivi. In autunno i virus maggiormente coinvolti risultano i virus parainfluenzali, *Enterovirus* e *Rinovirus*, mentre in inverno ed estate prevalgono i virus influenzali, i virus respiratori sinciziali e i *Coronavirus*.

Si ritiene che i patogeni batterici abbiano un ruolo secondario nella bronchite acuta. Anche se *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* sono riscontrati saltuariamente in esami colturali, questo riscontro il più delle volte può rivelarsi una sovrainfezione o colonizzazione saprofitica piuttosto che una vera e propria infezione.

È stato evidenziato, infatti, che un'infezione pneumococcica può essere riscontrata in solo il 6% dei pazienti con una diagnosi clinica di bronchite acuta.

**Tabella 1.** Eziologia della bronchite acuta

Virus	<i>Adenovirus</i> , <i>Coronavirus</i> , <i>Enterovirus</i> , virus influenzali, virus parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, <i>Rinovirus</i>
Batteri	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> sp
Miceti	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Non infettivi	Inquinanti ambientali, particelle di ammonio, fumo di tabacco, metalli, particolato atmosferico

Anche il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae* sono saltuariamente implicati come agenti eziologici della bronchite acuta. Entrambi i microorganismi sono associati con un largo spettro di sintomi respiratori che variano dalla tosse lieve alla polmonite severa.

La *Bordetella pertussis* può essere associata con segni e sintomi di bronchite acuta e dovrebbe essere sospettata in adulti e bambini con tosse a carattere parossistico e di lunga durata.

## Diagnosi

La tosse è il sintomo comunemente più osservato nella bronchite acuta ed inizia entro due giorni dall'infezione nell'85% dei casi.

La maggior parte dei pazienti presenta una tosse per meno di due settimane, il 26% per circa due settimane e solo alcuni soggetti possono presentare tosse per sei-otto settimane.

Altri segni e sintomi possono includere produzione di muco, dispnea, broncospasmo, dolore toracico e/o retrosternale, febbre, astenia, faticabilità della muscolatura respiratoria.

Ognuno di questi sintomi può caratterizzare in diversa misura il quadro clinico della bronchite acuta. La tosse è associata inizialmente ad un espettorato mucoso sostituito, successivamente, da espettorato purulento. L'espettorato può quindi variare dal chiaro, al biancastro, al giallo, al verdastro. Il rilascio di perossidasi da parte dei leucociti determina il cambiamento del colore dell'espettorato, per cui il colore dell'espettorato dovrebbe essere considerato all'interno del quadro clinico-epidemiologico, per esprimere una diagnosi di un'infezione batterica.

La bronchite acuta il più delle volte implica un'infezione acuta dell'albero tracheobronchiale, anche se un'inflammatione delle alte vie aeree (rinite, faringite, laringite, sinusite) può estendersi, con il trascorrere dei giorni, a livello bronchiale oppure, come stato tussigeno, simulare l'interessamento delle basse vie aeree, a causa della presenza di secrezioni che scendono a livello della glottide.

Pertanto l'esame clinico del paziente con sospetta bronchite acuta dovrebbe focalizzarsi sui segni e sintomi quali tachipnea, febbre, dispnea, ronchi, rantoli e sibili espiratori. Tuttavia l'esame obiettivo il più delle volte non presenta reperti significativi. All'auscultazione può essere presente un murmure aspro con ronchi e rantoli dapprima sibilanti e, in seguito, umidi a grosse bolle.

Segni obiettivi di consolidamento parenchimale dovrebbero essere assenti. Una prolungata o elevata febbre dovrebbe far considerare la possibilità di una polmonite o influenza.

## Indagini strumentali

L'esame spirometrico e gli altri test di funzionalità respiratoria non sono utilizzati di routine per la diagnosi di bronchite acuta. Questi test sono utilizzati di soli-

to nei casi in cui sia presente o sospettata una patologia ostruttiva o il paziente presenti frequenti episodi di bronchite.

L'esame emocromocitometrico può evidenziare una leucopenia o leucocitosi ed un aumento dei valori di VES.

Nella bronchite acuta gli esami microbiologici presentano, generalmente, una flora normale oppure risultano negativi, non isolandosi alcun patogeno.

Inoltre, poiché la bronchite acuta è frequentemente di natura virale, l'esame microscopico o la cultura di espettorato, in adulti senza fattori di rischio o in bambini con bronchite acuta, non è generalmente raccomandato.

Poiché il ruolo di *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* non è ancora pienamente definito, ricerche specifiche per questi organismi non sono di solito eseguiti.

Nessuna prova diagnostica è attualmente disponibile per realizzare una diagnosi di bronchite acuta.

L'Rx del torace di norma non evidenzia alcun segno di compromissione polmonare e dovrebbe essere eseguito in pazienti in cui si sospetta una polmonite o un'insufficienza cardiaca o siano presenti patologie ad alto rischio di complicanze, quali recente polmonite, età avanzata, tubercolosi, neoplasie, immunodepressione.

Anche se una riduzione della funzione respiratoria è stata dimostrata in pazienti con bronchite acuta, i test di funzionalità respiratoria di solito non presentano specificità diagnostica. Questi test sono utilizzati, di solito, nei casi in cui si sospetti una patologia ostruttiva o il paziente presenti frequenti episodi di bronchite. La valutazione della SpO<sub>2</sub> può essere utile nel determinare la severità della malattia.

## Diagnosi differenziale

La principale precisazione diagnostica riguarda l'estensione del coinvolgimento respiratorio della infezione. Sono pertanto da escludere la polmonite o la broncopolmonite. Infatti, la bronchite acuta o la polmonite possono presentarsi entrambi con febbre e tosse produttiva. Obiettivamente i pazienti con polmonite hanno spesso crepitii auscultatori ed eventuali ottusità regionali.

Infezioni quali rinofaringiti, laringiti, pertosse e sinusite possono essere confuse sintomatologicamente con la bronchite acuta. Questo perché tali malattie possono essere associate a tosse produttiva. La presenza di sintomi delle alte vie aeree non esclude la possibilità di una concomitante bronchite acuta, considerato che esistono molti patogeni che possono colpire simultaneamente parti diverse del tratto respiratorio.

Inoltre asma o broncospasmo irritativo causato da esposizioni ambientali e professionali possono mimare una tosse produttiva da bronchite acuta. Quando sintomi ostruttivi non sono ancora evidenti, un'asma lieve può essere diagnosticata e confusa come bronchite acuta. Poiché la bronchite acuta può determinare alterazioni transitorie della funzionalità polmonare, una diagnosi di asma può essere considerata solo se i deficit funzionali persistono dopo la fase acuta della malattia.

**Tabella 2.** Diagnosi differenziale della bronchite acuta

- 
- Infezioni alte vie respiratorie (faringiti, laringiti)
  - Pertosse
  - Sinusite
  - Asma
  - Rinite allergica
  - Reflusso gastroesofageo
  - Insufficienza cardiaca congestizia
- 

Nella diagnosi differenziale altre frequenti condizioni patologiche possono presentarsi con sintomi simili alla bronchite acuta. Nelle riniti allergiche e nel reflusso gastroesofageo, in cui la localizzazione primitiva del processo infiammatorio e l'eziologia sono da ricercare in regioni anatomiche differenti, la bronchite acuta può risultare solo una complicanza della patologia di base (Tabella 2).

La diagnosi differenziale dovrebbe includere anche altre cause non-infettive di tosse e dispnea. Nei pazienti anziani, una insufficienza cardiaca congestizia può provocare tosse, dispnea e broncospasmo. In questi pazienti generalmente i sintomi peggiorano di notte e in posizione supina.

## Terapia

La terapia antibiotica per la bronchite acuta è comune, nonostante il fatto che numerosi studi non ne abbiano mostrato il reale beneficio terapeutico. È stato valutato che i medici che diagnosticano una bronchite acuta prescrivono la terapia antibiotica nel 50-79% dei casi.

In un studio di O'Brien et al. su 1398 visite in bambini di età < 14 anni con tosse, è stata diagnosticata una bronchite acuta solo nel 33% dei casi, mentre l'88% dei visitati ha eseguito una terapia antibiotica.

Una meta-analisi di Orr et al., inoltre, ha osservato che non c'è nessuna evidenza per sostenere l'uso di antibiotici indiscriminato nella bronchite acuta.

*Trials* che hanno valutato l'effetto di differenti classi antibiotiche (eritromicina, dioxiaciclina e TMP/SMX) hanno dimostrato che per il gruppo trattato con antibiotico si è osservato solo un minimo miglioramento nella durata dei sintomi e nei giorni di lavoro perso per malattia. Altri *trials* non hanno mostrato differenza di risultati tra gruppo trattato con placebo e gruppo trattato con antibiotico.

Molti studi hanno valutato l'uso di antibiotici nella tosse in età pediatrica. Nessuno di questi ha dimostrato alcun beneficio derivante dall'uso di antibiotico. È stato inoltre osservato che gli antibiotici non prevengono le infezioni batteriche e secondarie a malattie virali del basso tratto respiratorio. Gadomski, in una meta-analisi di 9 *trials*, che hanno valutato il trattamento antibiotico per preve-

nire le infezioni batteriche di malattie virali respiratorie, ha concluso che gli antibiotici non prevengono o riducono la gravità di infezione batterica secondaria.

A causa della crescente resistenza antibiotica dei vari ceppi batterici, la terapia antibiotica è stata negli ultimi anni vista con maggiore discrezione. La pratica comune di somministrare terapia antibiotica in caso di bronchite acuta, qualunque fosse stata l'eziologia, ha generato una serie di antibiotico-resistenze oltre a sottoporre il paziente ad un trattamento farmacologico non sempre necessario.

Numerosi studi clinici sull'efficacia ed appropriatezza del trattamento antibiotico nella bronchite acuta hanno riportato dati e risultati diversi. Nella Tabella 3 è riportata una sintesi di meta-analisi dei differenti *trials* eseguiti.

Inoltre è stato osservato come generalmente, pazienti con bronchite acuta associata a sintomi da raffreddamento, non beneficiano di una terapia antibiotica.

La terapia antibiotica risulta indicata in tutti i casi in cui si sospetti un'infezione batterica o in soggetti con comorbidità in cui si temono complicanze. Tra le categorie di antibiotici orali utilizzati le penicilline, cefalosporine, macrolidi o chinolonici risultano dotati di un buono spettro antibatterico, anche se tale scelta deve essere guidata sempre dal sospetto clinico-microbiologico. Nonostante il meccanismo che conduce all'antibiotico-resistenza sia abbastanza complesso, il largo utilizzo di una molecola antibiotica in una popolazione è uno dei maggiori fattori di rischi di antibiotico resistenza.

Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che il ridotto uso di antibiotici in una comunità può ridurre la prevalenza delle resistenze batteriche.

L'utilizzo di antibiotici pertanto sarà valutato in base a concreti aspetti clinico-epidemiologici che ne sostengano l'indicazione.

I reperti di funzionalità respiratoria nell'asma lieve e nella bronchite acuta possono risultare simili. Pertanto è stato ipotizzato che farmaci broncodilatatori possono alleviare la sintomatologia bronchitica.

Da alcuni studi risulta evidente che i broncodilatatori sono utili nella bronchite acuta, e che la tosse associata a bronchite acuta si riduce maggiormente se trattata con un broncodilatatore, piuttosto che con terapia antibiotica.

**Tabella 3.** Terapia antibiotica nella bronchite acuta - metanalisi

Autori	Risultati
MacKay DN (1996)	Alcuni studi mostrano una differenza con antibioticotераpia non clinicamente significativa
Fahey T et al. (1998)	L'antibioticotераpia non migliora la tosse o il quadro clinico bronchitico, con maggiori effetti collaterali per i soggetti trattati con antibiotici
Smucny J et al. (2000)	Pazienti trattati con antibioticotераpia hanno una minore durata della tosse, del malessere associato ed eventuali complicanze polmonari
Bent S et al. (1999)	L'antibioticotераpia riduce la durata della tosse e dell'espettorato di circa 12 h

Spesso farmaci antitosse sono utilizzati nella gestione della bronchite acuta. Mentre questi farmaci possono offrire il sollievo sintomatico, essi non riducono il corso della malattia. La terapia antitussiva è indicata nei pochi casi in cui la tosse genera *discomfort* senza essere realmente produttiva, come può avvenire nei casi di infezione virale, in cui l'irritazione bronchiale da danno della mucosa stimola i recettori bronchiali, evocando il sintomo irritativo della tosse.

Pertanto, poiché la bronchite acuta è frequentemente causata da un'infezione virale, un trattamento sintomatico, con terapia antitussiva e/o con terapia espettorante, può favorire un maggior controllo della tosse. La terapia espettorante è indicata nei pochi casi in cui i pazienti non riescano ad espettorare facilmente o la densità dell'espettorato ne limiti la *clearance*.

La terapia sintomatica va valutata sempre in realazione all'eziologia sottostante, trattando in primo luogo la patologia di fondo (infettiva, asmatica).

Infine, nella gestione della bronchite acuta una corretta idratazione, agevolando fra l'altro la fluidificazione del muco, può favorire un miglioramento della sintomatologia bronchiale.

## **Letture consigliate**

- Arroll B, Kenealy T (2001) Antibiotics for acute bronchitis. *BMJ* 322:939-940
- Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D (1999) Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 107:62-67
- Blinkhorn RJ Jr (1998) Upper respiratory tract infections. In: Baum GL (ed) *Textbook of pulmonary diseases*, 6th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 493-502
- Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG (1990) Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity o histamine. *Respir Med* 84:377-385
- Brickfield FX, Carter WH, Johnson RE (1986) Erythromycin in the treatment of acute bronchitis in a community practice. *J Fam Pract* 23:119-122
- Chesnutt MS, Prendergast TJ (2002) Lung. In: Tierney LM (ed) *Current medical diagnosis & treatment*, 2002, 41st ed. McGraw-Hill, New York, pp 269-362
- Chodosh S (1987) Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 82:154-163
- Dunlay J, Reinhardt R, Roi LD (1987) A placebo-controlled, double-blind trial of erythromycin in adults with acute bronchitis. *J Fam Pract* 25:137-141
- Fahey T, Stocks N, Thomas T (1998) Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 316:906-910
- Franks P, Gleiner JA (1984) The treatment of acute bronchitis with trimethoprim and sulfamethoxazole. *J Fam Pract* 19:185-190
- Gadomski A (1993) Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 12:115-120
- Gonzales R, Barrett PH Jr, Crane LA, Steiner JF (1998) Factors associated with antibiotic use for acute bronchitis. *J Gen Intern Med* 13:541-548
- Gonzales R, Sande M (1995) What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? *Lancet* 345:665-666
- Gonzales R, Steiner JF, Sande MA (1997) Antibiotic prescribing for colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 278:901-904

- Gwaltney J, Hendley J, Simon G et al (1967) Rhinovirus infections in an industrial population II. Characteristics of illness and antibiotic response. *JAMA* 202:494
- Hueston W (1997) Antibiotics: neither cost effective nor 'cough' effective. *J Fam Pract* 44:261-265
- Hueston WJ, Mainous AG III (1998) Acute bronchitis. *Am Fam Physician* 57:1270-1276, 1281-1282
- MacKay DN (1996) Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease. *J Gen Intern Med* 11:557-562
- Mainous AG III, Zoorob RJ, Hueston WJ (1996) Current management of acute bronchitis in ambulatory care: the use of antibiotics and bronchodilators. *Arch Fam Med* 5:79-83
- Marrie TJ (1998) Acute bronchitis and community acquired pneumonia. In: Fishman AP, Elias JA (eds) *Fishman's Pulmonary diseases and disorders*; 3d ed. McGraw-Hill, New York, pp 1985-1995
- Melbye H, Berdal B, Straume B et al (1992) Pneumonia - a clinical or radiographic diagnosis? *Scand J Infect Diseases* 24:647-655
- Mello C, Irwin R, Curley F (1996) Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing cause. *Arch Intern Med* 156:997-1003
- Mufson MA (2000) Viral pharyngitis, laryngitis, croup and bronchitis. In: Goldman L, Bennett JC (eds) *Cecil Textbook of medicine*, 21st ed. Saunders, Philadelphia, pp 1793-1794
- O'Brien K, Dowell S, Schwartz B et al (1998) Cough illness/bronchitis - principles of judicious use of antimicrobial agents. *Paediatrics* 101:178-181
- Orr P, Scherer K, Macdonald A et al (1993) Randomized placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: a critical review of the literature. *J Fam Pract* 36:507-512
- Perlman P, Ginn D (1990) Respiratory infections in ambulatory patients. Choosing the best treatment. *Postgrad Med* 87:175-184
- Scherl ER, Riegler SL, Cooper JK (1987) Doxycycline in acute bronchitis: a randomized double-blind trial. *J Ky Med Assoc* 85:539-541
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al (1997) The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 337:441-446
- Smucny J, Fahey T, Becker L et al (2000) Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000245
- Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R (2001) Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 134:518-520
- Stott N, West R (1976) Randomized controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. *BMJ* 2:556-559
- Taylor B, Abbott G, McKerr M et al (1977) Amoxycillin and cotrimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo-controlled trial. *BMJ* 2:552-554
- Townsend E, Radebaugh J (1962) Prevention of complications of respiratory illnesses in pediatric practice. *NEJM* 266:683-689
- Treanor JJ, Hayden FG (2000) Viral infections. In: Murray JF (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 3d ed. Saunders, Philadelphia, pp 929-984
- Williamson H (1984) A randomized controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 19:481-486
- Williamson H (1987) Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract* 25:251-256

## Bronchite cronica

C. TERZANO, A. PETROIANNI

### Introduzione

Il concetto di bronchite cronica negli ultimi anni si è notevolmente modificato. Nel 1961 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la bronchite cronica come una "condizione morbosa caratterizzata da un persistente aumento delle secrezioni bronchiali, con tosse produttiva quasi quotidiana per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi" quando altre cause di tosse produttiva sono state escluse. Tali requisiti escludono anche cause transitorie di tosse e aumento delle secrezioni bronchiali, quali la bronchite acuta. Nel progetto GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) del 2003 la bronchite cronica è considerata come uno stadio a rischio di BPCO o stadio 0, che presuppone un monitoraggio clinico-strumentale stretto ed interventi sui fattori di rischio per la possibile progressione in BPCO.

In questo capitolo intendiamo mantenere una differenza di presentazione tra bronchite cronica e BPCO. Infatti, la bronchite cronica può precedere o accompagnare l'enfisema polmonare e l'infiammazione delle piccole vie aeree, condizioni tipicamente rinvenibili nella BPCO.

Tale distinzione consente sia una migliore comprensione del processo patologico in questione, sia di presentare un più corretto inquadramento del processo evolutivo della patologia bronchiale cronica caratterizzata, nelle fasi iniziali, da ripetuti episodi infiammatori che conducono, gradualmente, ad alterazioni delle diverse componenti strutturali delle vie aeree (mucosa, sottomucosa, muscolatura liscia, strutture di sostegno, vasi), interessando le diverse regioni bronchiali, fino a coinvolgere le piccole vie aeree, gli alveoli e la rete vascolare polmonare.

### Definizione

La bronchite cronica è una condizione infiammatoria cronica dell'albero bronchiale con presenza di neutrofilii e cellule infiammatorie a livello epiteliale, caratterizzata da un'iperproduzione di muco a livello delle ghiandole mucose bronchiali e persistenti alterazioni anatomiche a livello della mucosa, sottomucosa e muscolatura liscia bronchiale.

Nella bronchite cronica le cellule epiteliali ciliate vengono progressivamente sostituite da un processo di metaplasia squamosa e da una proliferazione di cellule caliciformi, cui si associa aumento del volume del muscolo liscio e del tessuto ghiandolare, presenza di tessuto cicatriziale e tappi di muco nelle vie aeree.

Per comprendere al meglio il processo evolutivo della malattia e la linea sottile che la divide dalla BPCO, è fondamentale considerare la localizzazione per lo più centrale (bronchi principali, secondari, segmentari) del processo infiammatorio cronico che caratterizza la bronchite cronica. Tale infiammazione determina un caratteristico edema della mucosa ed iperproduzione di muco.

La bronchite cronica rappresenta una condizione clinica caratteristica dei soggetti fumatori che non presentano ancora deficit funzionali respiratori.

È possibile distinguere tre diverse forme cliniche di bronchite cronica: 1) *bronchite cronica semplice*: interessa la trachea e i bronchi cartilaginei ed è caratterizzata da aumento della secrezione mucosa bronchiale associata a tosse con espettorazione mucosa o siero-mucosa; 2) *bronchite cronica ostruttiva*: interessa la trachea, i bronchi cartilaginei e i bronchioli ed è caratterizzata da una riduzione del calibro delle vie aeree (brancostruzione), nella quale la tosse, prevalentemente secca, è associata a dispnea e difficoltà all'espettorazione; l'ostruzione delle vie aeree è conseguenza dell'infiammazione, dell'ipersecrezione e dell'iperresponsività bronchiale; 3) *bronchite cronica mucopurulenta*, caratterizzata da tosse produttiva con espettorato purulento; l'escreato è più denso ed abbondante ed assume un colorito giallo-verdastro, segno di evidenti sovrapposizioni infettive a livello dell'albero tracheobronchiale.

La bronchite cronica si associa a riacutizzazioni intermittenti caratterizzate da un peggioramento dei sintomi cronici (aumento di volume, tenacità e purulenza dell'espettorato, tosse e dispnea). Le riacutizzazioni sono conseguenti per l'80% circa a infezioni virali, batteriche e da batteri atipici, e per il 20% circa a inquinanti ambientali e cause sconosciute.

## Eziopatogenesi

La bronchite cronica si riscontra più frequentemente nell'età adulta, al di sopra dei 40 anni, ed interessa prevalentemente il sesso maschile; anche se tale differenza negli ultimi anni si è attenuata notevolmente a causa dell'ormai trascurabile divario tra i due sessi per quanto concerne le abitudini tabagiche.

A differenza delle bronchiti acute, per lo più causate da diversi agenti infettivi o esposizioni acute irritative, la bronchite cronica è conseguente all'azione protratta di agenti irritanti sulla mucosa bronchiale. Il fumo di sigaretta e gli inquinanti atmosferici risultano i principali responsabili. A questi si associano l'inquinamento sul posto di lavoro, in particolare da polveri o fumi, le infezioni batteriche acute ricorrenti e la colonizzazione cronica.

La relazione tra fumo di sigaretta e bronchite cronica è largamente riconosciuta. Si ritiene che circa il 20% dei fumatori di 15-20 sigarette/die con età superiore ai 40 anni soffra di bronchite cronica; tale percentuale sale al 50-60% per coloro che fumano 40 sigarette/die.

Recenti osservazioni hanno dimostrato come anche i bambini, i cui genitori fumano, possono risentire degli effetti nocivi, presentando un ridotto sviluppo funzionale respiratorio.

Nel fumo di tabacco sono state individuate un centinaio di diverse sostanze, tra cui 55 cancerogene, ovvero in grado di indurre delle modificazioni cellulari e genetiche. A tale riguardo l'*Environmental Protection Agency* (EPA), ha classificato il fumo di sigaretta come un cancerogeno appartenente alla categoria più pericolosa (gruppo A). Tra le sostanze cancerogene presenti nel fumo di sigaretta si distinguono due classi di molecole: gli idrocarburi policiclici aromatici, tra i quali il più noto è il benzo-a-pirene, e le N-nitrosammine con l'ossido nitrico, classe molto eterogenea, tra cui la molecola più importante è la 4-metilnitrosoamino-1-(3-piridil)-1-butanone (MNAPB).

Altro gruppo di sostanze è rappresentato da ossidi di azoto, aldeidi e fenoli. Queste sostanze sono le maggiori responsabili dell'azione irritante del fumo sulle mucose respiratorie ed esercitano anche, specie le aldeidi, una attività inibitrice sulle ciglia della mucosa dell'apparato respiratorio, impedendo così la *clearance* delle sostanze corpuscolate del fumo.

Nei fumatori abituali la nicotina agisce fundamentalmente da psico-eccitante, inducendo dipendenza. I danni più gravi determinati dalla nicotina sono senz'al-

#### **Diametro aerodinamico e deposizione delle particelle nelle vie aeree**

L'aria che respiriamo contiene una serie di particelle che, per le loro caratteristiche aerodinamiche e chimico-fisiche possono determinare, nel punto di deposizione all'interno delle vie aeree, i loro effetti lesivi.

Le particelle hanno densità variabili e presentano forme bizzarre. Il loro diametro geometrico è paragonato, per convenzione, ad un diametro "equivalente" al cosiddetto diametro aerodinamico (dae). Quest'ultimo è definito come il diametro di una particella perfettamente sferica con una densità unitaria ( $1 \text{ g/cm}^3$ ) e con una velocità di deposizione uguale a quella della particella in esame. La velocità di volo delle particelle in atmosfera e quindi il loro tempo di permanenza nell'ambiente è inversamente proporzionale al loro diametro aerodinamico. Anche la deposizione nelle vie aeree risente del dae. Il dae delle particelle costituenti le polveri atmosferiche è compreso nel range 0,005-100  $\mu\text{m}$ . Solo le particelle con dae < 20  $\mu\text{m}$  possono però depositarsi nelle vie aeree e solo le particelle con dae < 5  $\mu\text{m}$  raggiungono sicuramente le vie aeree inferiori.

Le particelle più grandi di 10  $\mu\text{m}$  si depositano quasi esclusivamente a livello del naso e dell'orofaringe, mentre le particelle piccole (< 2,5  $\mu\text{m}$ ) e piccolissime (< 1  $\mu\text{m}$ ) sono in grado di penetrare più in profondità, fino a raggiungere gli alveoli.

La deposizione delle particelle inalate oltre che dalle caratteristiche aerodinamiche delle particelle stesse, dipende anche dalla morfologia delle vie aeree e dal flusso inspiratorio applicato. Essa avviene attraverso tre meccanismi principali: impatto inerziale, sedimentazione gravitazionale e diffusione o moto browniano.

L'impatto inerziale dipende dal flusso inspiratorio applicato durante la respirazione e dalle condizioni anatomiche delle vie aeree. Con tale meccanismo le particelle con dae < 10  $\mu\text{m}$  impattano e si depositano prevalentemente a livello orofaringeo, sublingeo, tracheale, e nei bronchi e biforcazioni di maggior calibro.

La sedimentazione gravitazionale è caratteristica delle particelle con dae < 2  $\mu\text{m}$  ed avviene prevalentemente a livello delle medie e piccole vie aeree. La sedimentazione gravitazionale è agevolata trattenendo il respiro.

La diffusione caratterizza la deposizione casuale, per moto browniano, delle particelle con dae < 1  $\mu\text{m}$  a livello dei bronchioli preterminali, terminali e degli alveoli, dove il flusso è pressoché uguale a zero.

Risultati ottenuti presso il nostro centro di ricerca di aerosologia hanno evidenziato come il fumo di sigaretta presenti una popolazione di particelle (distribuzione granulometrica) con dae compreso tra 0,8 e 0,25  $\mu\text{m}$ . Tali particelle si depositano prevalentemente a livello del tratto bronchiolo-alveolare, dove esplicano i loro effetti tossici.

tro quelli dovuti all'intossicazione cronica che si manifesta a carico del sistema circolatorio: vasocostrizione periferica, aumento della pressione arteriosa, tachicardia e aritmie. Tra le altre sostanze, non secondarie, del fumo di sigaretta, si ricordano l'ossido di carbonio e il catrame.

L'inquinamento atmosferico, *outdoor* e *indoor*, è l'altro fattore responsabile nel determinare l'insorgenza di bronchite cronica. Numerosi sono gli studi che riportano come la morbilità e la mortalità relative a questa patologia siano nettamente più elevate nelle aree urbane e industrializzate rispetto a quelle a più bassa concentrazione di inquinanti.

Tra i costituenti del particolato atmosferico (PM = massa di particolato presente in particelle con un determinato diametro aerodinamico. Ad esempio PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> le differenti sostanze presentano un diverso grado di tossicità per la mucosa respiratoria, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Le particelle con un diametro < 2,5 µm provenienti dai gas di scarico dei motori diesel, rappresentano il componente principale del particolato ambientale *outdoor* delle aree urbane. In particolare le particelle con diametro < 0,1 µm, oltrepassando gli alveoli polmonari, hanno la facoltà di raggiungere la circolazione sistemica. Tali particelle sono responsabili dei processi infiammatori a carico del polmone e della rapida attivazione delle piastrine presenti in circolo. Le particelle inalate possono, a loro volta, esercitare azioni diverse sul sistema nervoso autonomo, inducendo variazioni a carico della respirazione e della frequenza cardiaca. Le particelle inalate possono infine esercitare i loro effetti sull'apparato cardiovascolare attraverso mediatori dell'infiammazione, ad esempio le citochine, prodotti nel polmone e rilasciati nella circolazione.

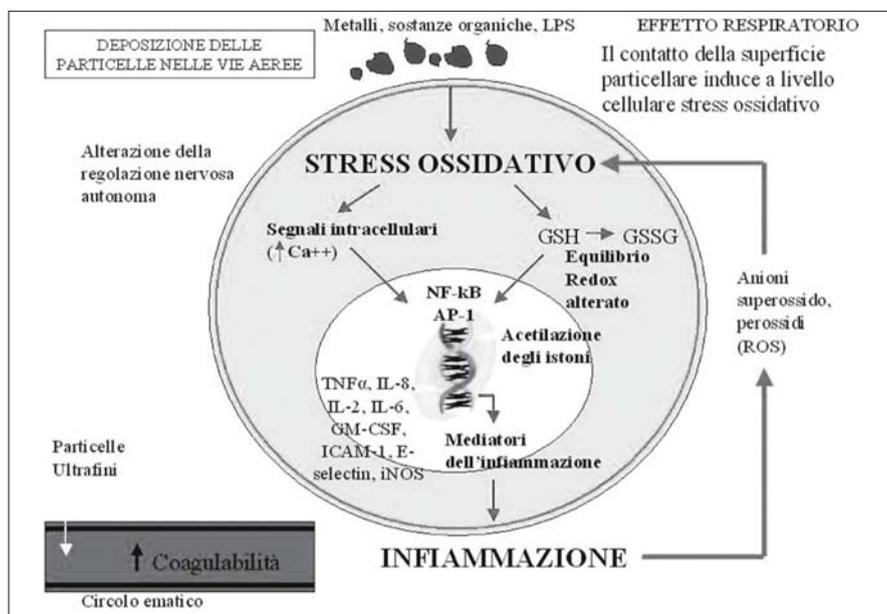
**Tabella 1.** Composizione del particolato atmosferico (PM)

Matrice	Materiale carbonioso
Metalli	Ferro, vanadio, nickel, platino, rame e altri
Componenti organici	Molti sono adsorbiti sulle particelle; alcuni specie organiche volatili o semivolatili formano esse stesse le particelle
Origine biologica	Virus, batteri e loro endotossine (LPS) spore fungine, detriti animali e vegetali (frammenti di polline)
Ioni	Solfati (spesso solfato di ammonio), nitrati (spesso nitrato di ammonio o di sodio) e acidità (H <sup>+</sup> )
Gas reattivi	Ozono, perossidi, aldeidi

**Tabella 2.** Effetti biologici dei diversi componenti del PM

Matrice	Irritazione e fibrosi a lungo termine
Metalli	Infiammazione, danni DNA, alterazione permeabilità cellulare, ROS
Componenti organici	Mutazioni e iniziazione oncogenica, irritanti, allergenici
Origine biologica	Infiammazione, reazioni allergiche
Ioni	Riduzione <i>clearance</i> mucociliare, influenza disponibilità metalli (acidità)
Gas reattivi	Lesioni epiteliali profonde

Le particelle di PM, attraverso un meccanismo di stress ossidativo, determinano un danno epiteliale con attivazione cronica del processo infiammatorio (Fig. 1).



**Fig. 1.** Meccanismi coinvolti nell'indurre lo stress ossidativo a livello cellulare da parte delle particelle inalate, con conseguente attivazione del processo infiammatorio cronico. I meccanismi di difesa (*clearance* mucociliare e tosse) delle vie aeree possono limitare l'effetto patogenetico delle particelle inalate. Se il materiale estraneo supera tali difese entra in azione una seconda linea difensiva: le cellule fagocitarie. Le più importanti cellule con questo compito sono i macrofagi e i neutrofili. La deposizione delle particelle sulla superficie delle cellule epiteliali dell'albero respiratorio e la fagocitosi da parte dei macrofagi e dei neutrofili conduce all'attivazione di queste cellule. Le cellule attivate sintetizzano composti conosciuti come specie reattive dell'ossigeno (ROS), quale il perossido di idrogeno, allo scopo di eliminare il materiale estraneo. Le reazioni ossidative determinano una deplezione degli agenti riducenti e ossidazione delle proteine lipidiche e acidi nucleici. Tra i fattori di trascrizione ossidazione-sensibili risultano il NFκB (fattore kappa B nucleare) e l'attivatore della proteina 1 (AP1). Entro alcune ore vengono sintetizzate e secrete citochine e chemochine, cioè mediatori che interagiscono con specifici recettori posti sulla superficie di molti tipi di cellule e danno luogo ad una attivazione sia delle cellule limitrofe sia, per chemiotassi, di quelle presenti nel circolo ematico. A livello epatico si osserva un aumento della sintesi di molecole caratteristiche della fase acuta. Queste molecole, tra cui la proteina-C reattiva e il fibrinogeno, compaiono nel circolo sanguigno entro 6-24 ore. Il fibrinogeno aderisce alle piastrine favorendo la loro aggregazione. Tali modificazioni possono determinare una molteplicità di effetti anche sull'apparato cardiovascolare, incluso un aumento della coagulabilità del sangue. Sebbene si pensi che le citochine abbiano un ruolo primario nella induzione degli effetti extra-polmonari, alcuni recenti studi suggeriscono che le particelle (soprattutto quelle ultrafini, cioè molto piccole) o alcuni loro componenti possano superare la membrana alveolo-capillare ed entrare nel circolo sanguigno, provocando direttamente effetti sistemici. Le particelle inalate, inoltre, possono interferire con il sistema di regolazione nervosa delle vie aeree e causare un'alterazione della regolazione del tono delle vie aeree stesse.

Aspetti patogenetici della bronchite cronica sono deducibili dall'esame dei danni strutturali provocati alla mucosa respiratoria dalla cronica inalazione dei prodotti catramosi contenuti nel fumo di sigaretta o dei vari inquinanti atmosferici.

Nella bronchite cronica, a livello della mucosa delle prime generazioni bronchiali, si osservano modificazioni conseguenti prevalentemente all'azione irritativa, come aree di metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale e, soprattutto, una marcata ipertrofia ed iperplasia dell'apparato ghiandolare mucosecerente presente nella sottomucosa delle vie aeree cartilaginee, che determina l'ipersecrezione mucosa caratteristica della malattia.

A tali alterazioni anatomiche si associano anche l'edema flogistico della mucosa bronchiale ed alterazioni morfologiche e funzionali delle ciglia vibratili, che appaiono più corte e meno mobili.

Le sostanze ciliotossiche presenti nel fumo di sigaretta sono capaci di interferire con alcuni enzimi ossidativi delle cellule ciliate, compromettendo la piena efficienza della *clearance* mucociliare. Pertanto all'aumento della produzione di muco corrisponde una disfunzione delle strutture deputate alla sua *clearance*.

Anatomicamente, l'epitelio bronchiale nella bronchite cronica appare irregolarmente ispessito, ed in alcuni punti biancastro e sottile. Esso risulta ricoperto da abbondante muco o muco-pus, in alcuni casi tale da riempire il lume dei bronchi e dei bronchioli.

Le cellule mucipare calciformi sono aumentate di numero rispetto alle cellule di rivestimento. Queste ultime possono presentare metaplasia malpighiana con displasia di grado variabile.

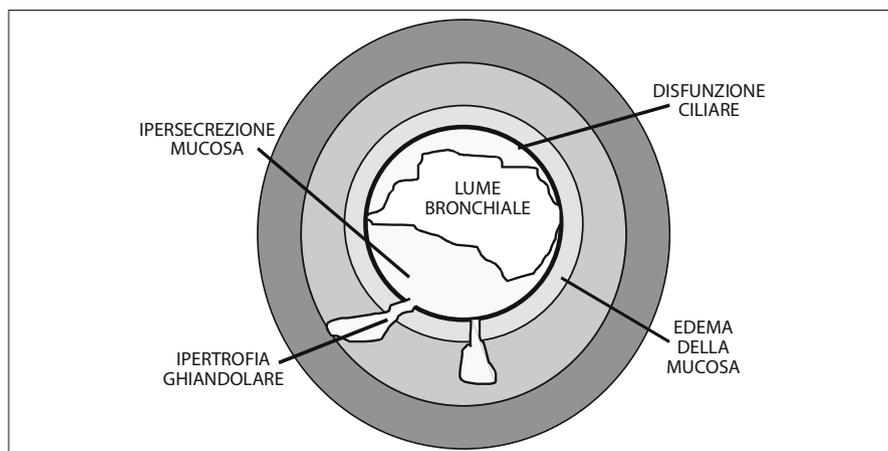
L'elemento diagnostico più caratteristico è il notevole aumento di volume delle ghiandole mucipare, quantificato dall'indice di Reid, cioè il rapporto fra lo spessore dello strato delle ghiandole e lo spessore della parete fino alla cartilagine. Un normale indice di Reid risulta inferiore a 0,4, mentre risulta aumentato nei bronchitici cronici proporzionalmente alla gravità e alla durata della malattia.

L'infiammazione, l'edema della mucosa e l'iperproduzione di muco possono causare una cospicua riduzione del calibro del lume dei bronchioli e delle piccole vie aeree (Fig. 2).

La bronchite cronica è caratterizzata dalla discrepanza tra aumentata quantità di muco prodotta e ridotta *clearance* mucociliare. Pertanto l'eliminazione delle secrezioni bronchiali richiede necessariamente l'utilizzo del meccanismo ausiliario della tosse.

Abbiamo osservato come nella bronchite cronica la riduzione del calibro bronchiale è dovuta alla presenza di muco abbondante nel lume bronchiale e all'edema della mucosa. In alcuni soggetti, prevalentemente atopici e asmatici, può associarsi anche una componente ostruttiva reversibile dovuta alla broncoostruzione della muscolatura liscia che può incrementare la quota di ostruzione del lume bronchiale. Tale ostruzione, come vedremo in seguito, risulta differente da quella irreversibile presente nei soggetti con BPCO.

Inoltre, i soggetti con bronchite cronica presentano una maggiore propensione alle infezioni respiratorie, ascrivibile in parte alla compromissione della normale attività ciliare, cui consegue un ristagno di secrezioni, e in parte alla ridotta



**Fig. 2.** Modificazioni anatomopatologiche che determinano una cospicua riduzione del calibro del lume bronchiale nella bronchite cronica

efficienza dei macrofagi alveolari, costantemente impegnati nel processo di rimozione dei prodotti inalati con il fumo di sigaretta.

Generalmente i pazienti con bronchite cronica non presentano ancora una ostruzione al flusso nelle vie aeree. Tuttavia si ritiene che circa il 10-15% dei fumatori presentano un rapido declino della funzione polmonare con l'età, risultando nel quadro di BPCO con deficit ostruttivo irreversibile o parzialmente reversibile.

## Diagnosi

Nella bronchite cronica la caratteristica clinica più evidente consiste in una tosse con espettorato abbondante, riferita prevalentemente al risveglio. Tale sintomatologia è giustificata dal fatto che nelle ore notturne le secrezioni prodotte a livello bronchiale si accumulano nelle vie aeree, determinando l'acuirsi della tosse e la loro *clearance* al risveglio.

Tuttavia, nel corso degli anni, il disturbo tende ad essere presente durante l'intera giornata, sia per la progressione del quadro patologico, sia per la frequente insorgenza di sovrapposizioni infettive a carico delle prime vie aeree.

Il paziente con bronchite cronica al sintomo tosse non associa, come invece avviene nella BPCO, i sintomi correlati ad una difficoltà respiratoria, come dispnea, tachipnea, cianosi. Pertanto nella bronchite cronica non complicata l'unico sintomo risulta la tosse produttiva.

All'esame obiettivo del paziente con bronchite cronica è frequente rilevare, all'auscultazione del torace, rumori secchi di origine bronchiale, come ronchi generati dal passaggio dell'aria sulle pareti bronchiali alterati dal processo flogistico e dall'eccesso di secrezioni a livello delle prime generazioni bronchiali.

In alcuni pazienti può inoltre essere associata una componente broncospastica (da contrazione del muscolo liscio bronchiale), che si rende manifesta obiettivamente con la presenza, all'auscultazione, di ronchi gementi o sibili, sia a carattere accessionale che ad andamento cronico e persistente.

Le complicanze infettive si manifestano principalmente nei mesi invernali, anche più volte nella stessa stagione, con esacerbazione della tosse e aumento dell'espettorato. In tali episodi acuti si osserva una modificazione del carattere dell'espettorato, che da grigio madreperlaceo tende a virare verso la colorazione giallastra o verdastra, di aspetto mucopurulento, il più delle volte accompagnata da sintomatologia febbrile.

## Indagini strumentali

La diagnosi di bronchite cronica è, come abbiamo visto, prevalentemente clinica, e si basa sul riscontro di tosse produttiva persistente per più mesi all'anno, con i caratteri già indicati.

Nella bronchite cronica non esistono alterazioni bioumorali caratteristiche, perlomeno nella sua fase iniziale. La malattia tende lungamente a mantenersi localizzata all'albero respiratorio, senza deficit funzionali respiratori e senza produrre importanti conseguenze sistemiche.

In presenza di una riacutizzazione del processo bronchitico, conseguente ad una infezione batterica, oltre alle modificazioni dell'espettorato, si può rilevare un'alterazione degli indici di flogosi, come aumento della VES e delle  $\beta_2$ -globuline.

L'esame radiografico spesso non mostra particolari anomalie, se non una accentuazione della trama bronchiale, dovuta all'ispessimento della parete bronchiale conseguente all'infiammazione cronica.

## Diagnosi differenziale

Nella diagnosi differenziale la principale esclusione deve essere posta nei confronti della BPCO e dell'asma. Maggiormente sensibili possono risultare le indagini strumentali di funzionalità respiratoria nell'individuare la quota di ostruzione bronchiale al flusso, ed eventualmente differenziarla in reversibile o irreversibile.

Nella diagnosi differenziale rientrano inoltre patologie accompagnate da tosse cronica, quali la sinusite cronica, il reflusso gastroesofageo, l'insufficienza cardiaca congestizia, oltre a possibili formazioni endobronchiali, tubercolosi e pneumoconiosi.

## Terapia

Da quanto finora descritto si comprende come la bronchite cronica e la BPCO (vedi capitolo successivo) siano strettamente legate dal punto di vista evolutivo

della patologia e come il limite anatomico-funzionale tra l'una e l'altra condizione sia particolarmente sottile. Tuttavia è bene ricordare che nella bronchite cronica non risultano ancora presenti le limitazioni funzionali osservabili a livello delle piccole vie aeree nella BPCO.

Il trattamento della bronchite cronica prevede, come misura principale, la sospensione dei fattori causali (fumo di sigaretta, esposizione ad inquinanti ambientali o professionali), al fine di ridurre la persistenza dello stimolo flogistico e la conseguente progressione della patologia.

Generalmente questi pazienti non richiedono un trattamento farmacologico di base, se non nelle fasi di riacutizzazione. Utili presidi sono rappresentati dalla terapia antinfiammatoria con corticosteroidi per os o per via inalatoria e dal trattamento broncodilatatore con anticolinergici e  $\beta_2$ -agonisti, soprattutto nel caso in cui risulti associata una componente di ostruzione reversibile. La terapia mucolitica può risultare utile nelle fasi acute della malattia ed in presenza di espettorato particolarmente denso, difficilmente eliminabile. L'acetilcisteina (NAC), ad azione antiossidante, può risultare utile nel ridurre lo stress ossidativo attivato a livello cellulare.

L'idratazione del paziente (almeno 2 l di acqua/die) deve essere sempre consigliata, al fine di evitare fenomeni di disidratazione delle mucose.

Il trattamento delle riacutizzazioni bronchiali, cui il paziente con bronchite cronica è frequentemente soggetto, prevede l'utilizzo di antibioticoterapia in caso di infezione batterica e, se il quadro clinico lo richiede, eventuale terapia inalatoria antinfiammatoria e/o broncodilatatrice.

## **Letture consigliate**

- American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference value and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144:1202-1218
- American Thoracic Society (1996) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:S1-S120
- Amin K, Ekberg-Jansson A, Löfdahl CG, Venge P (2003) Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study. *Thorax* 58:135-142
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al (1994) Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 272:1497-1505
- Bellia V, Pistelli R, Catalano F et al (2000) Quality control of spirometry in the elderly. The SARA Study. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1094-1100
- Buist AS, Vollmer WM (1994) Smoking and other risk factors. In Murray JF, Nadel JA (eds) *Textbook of respiratory medicine*. WB Saunders, Philadelphia, pp 1259-1287
- Cohen BH, Bias WB, Chase GA et al (1980) Is ABH nonsecretor status a risk factor for obstructive lung disease? *Am J Epidemiol* 111:285-291
- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M et al (1998) Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1277-1285
- WHO (2000) *Air Quality Guidelines for Europe*. WHO Reg Publ Eur Ser 91:V-X, 1-273.
- Fletcher EC, Peto R (1997) The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1:1645-1648

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (1998) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al (2000) Stage of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 94:841-846
- Holt PG (1987) Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 42:241-249
- Holtzman MJ, Morton JD, Shornick LP et al (2001) Immunity, inflammation, and remodeling in the airway epithelial barrier: epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol Rev* 82:19-46
- Huang SL, Su CH, Chang SC (1997) Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1436-1439
- Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R et al (1993) Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 6:1095-1103
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al (1998) Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 114(suppl 2):S133-S181
- Kerstjens HAM (1999) Clinical evidence stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 319:495-500
- Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA et al (1986) Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 15:65-72
- Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al (1994) Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1222-1228
- McKeever TM, Scrivener S, Broadfield M (2002) Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1299-1303
- Mills PR, Davies RJ, Devalia JL (1999) Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 160:S38-S43
- Murray CJL, Lopez AD (1996) Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274:740-743
- Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K et al (1961) The host factor in bronchitis. In Orie NGM, Sluiter HJ (eds) *Bronchitis, an international symposium*. Royal Vangorcum, Assen, Netherlands, pp 43-59
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK (1997) Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 155:852-857
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I and the Oxidative Stress Study Group (1997) Oxidative stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:341-357
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al (1998) CD8+ T- Lymphocytes in peripheral airways of smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157:822-826
- Saetta M, Turato G, Baraldo S et al (2000) Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of Chronic Bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1016-1021
- Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST (1988) The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 138:837-849
- Terzano C, Mannino M (1997) *Aerosol: caratteristiche, analisi, applicazioni terapeutiche*. McGrawHill, Milano
- Turato G, Zuin R, Saetta M (2001) Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 68:117-128

## Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

C. TERZANO, A. PETROIANNI

### Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. A causa dell'elevata prevalenza e della possibilità di essere una patologia altamente invalidante, i costi della BPCO possono rappresentare un importante impegno economico e sociale per la spesa sanitaria.

La BPCO affligge 600 milioni di uomini e donne nel mondo. In Italia è la quarta causa di malattia cronica, colpisce 4 milioni di persone, con circa 130000 ricoveri ospedalieri all'anno, ed è gravata da oltre 18000 decessi l'anno.

La BPCO è la quarta causa di morte negli USA, subito dopo le patologie cardiache, tumori e malattie cerebrovascolari, e risulta in continua crescita, con un aumento della mortalità negli ultimi 30 anni del +163%. In Italia, dopo i 65 anni, la BPCO colpisce il 18% degli uomini e l'11% delle donne. La sopravvivenza media a dieci anni, in questa fascia d'età, che sarebbe del 72% per la popolazione generale, scende al 20-40% nei pazienti affetti da grave BPCO.

Tra costi diretti e indiretti la spesa media annua per paziente si aggira intorno ai 1300 euro. A differenza di altre patologie quali ictus, infarto miocardico e tumori, la BPCO è in continua crescita: secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), nei prossimi anni è destinata a diventare la terza causa di malattia cronica nel mondo.

La malattia riveste pertanto una grande importanza dal punto di vista epidemiologico e di impegno delle risorse sanitarie.

Nonostante le numerose campagne di sensibilizzazione e di prevenzione, il fumo di sigaretta risulta ancora la principale causa della BPCO. La conseguente attenzione per questa patologia da parte delle organizzazioni sanitarie mondiali e della ricerca farmaceutica hanno ampliato, negli ultimi anni, la conoscenza sulla patogenesi, fisiopatologia, diagnostica e terapia della malattia stessa.

Gli esami funzionali spirometrici rappresentano il cardine per la diagnosi e per il monitoraggio della malattia. Nella classificazione della BPCO il valore del FEV<sub>1</sub> e degli indici di ristagno aereo, quali la FRC e la RV contribuiscono, insieme al quadro clinico, a determinare lo stadio della malattia e a monitorarne la progressione.

## Definizione

La definizione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata modificata nel corso degli anni, grazie alle sempre più approfondite conoscenze anatomo-patologiche, funzionali ed immunologiche che caratterizzano tale patologia.

Dalla brillante intuizione di Laennec che, nel 1827, riportò nel suo *Treatise on the diseases of the Chest and on mediate auscultation* come nella bronchite cronica “l’aria fuoriesce dai polmoni molto più lentamente rispetto alle condizioni normali dell’organo” e che “ciò sembra indicare o una comunicazione più difficoltosa tra l’aria contenuta nelle cellule aeree e quella contenuta nei bronchi (bronchiolite e ostruzione bronchiolare, n.d.r.), oppure una diminuita elasticità delle vie aeree (perdita di ritorno elastico del polmone, n.d.r.)”, il termine di BPCO (o, come definita dalla scuola anglosassone, COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) è stato utilizzato per la prima volta nel 1962 (*American Thoracic Society, ATS*) per definire una “ostruzione cronica delle vie aeree di incerta eziologia”. Successivamente, nel 1987, l’ATS ha definito i confini della malattia precisando che la BPCO (COPD) è “una patologia caratterizzata da ostruzione del flusso espiratorio che non si modifica significativamente nel corso del tempo”, differenziandola quindi dall’asma bronchiale, che risulta caratterizzata da ampia variabilità dei flussi espiratori.

Nel 1995, all’ostruzione persistente delle vie aeree, l’*European Respiratory Society (ERS)* ha introdotto il concetto che “la limitazione al flusso aereo risulta lentamente progressiva ed irreversibile, dovuta in parte ad interessamento delle vie aeree ed in parte a modificazioni parenchimali (enfisema polmonare)”.

Infine, nel progetto GOLD (2003) è stato inserito il concetto di possibile parziale reversibilità della ostruzione bronchiale, definendo la BPCO come una “sindrome caratterizzata da una limitazione del flusso aereo espiratorio non completamente reversibile né spontaneamente né con trattamento farmacologico. In genere tale riduzione del flusso aereo espiratorio è progressiva e si associa ad una risposta infiammatoria broncopolmonare dovuta alla inalazione di particelle o gas tossici”.

Pertanto sembra oggi corretto definire la BPCO sinteticamente come una *malattia caratterizzata da ostruzione irreversibile o non completamente reversibile del flusso aereo, caratterizzata da una limitazione funzionale progressiva ed associata ad una persistente risposta infiammatoria dovuta alla inalazione di particelle o gas irritanti.*

L’intera gamma dei sintomi, le anormalità funzionali e le complicanze della BPCO possono essere spiegate sulla base della presenza continua della risposta infiammatoria.

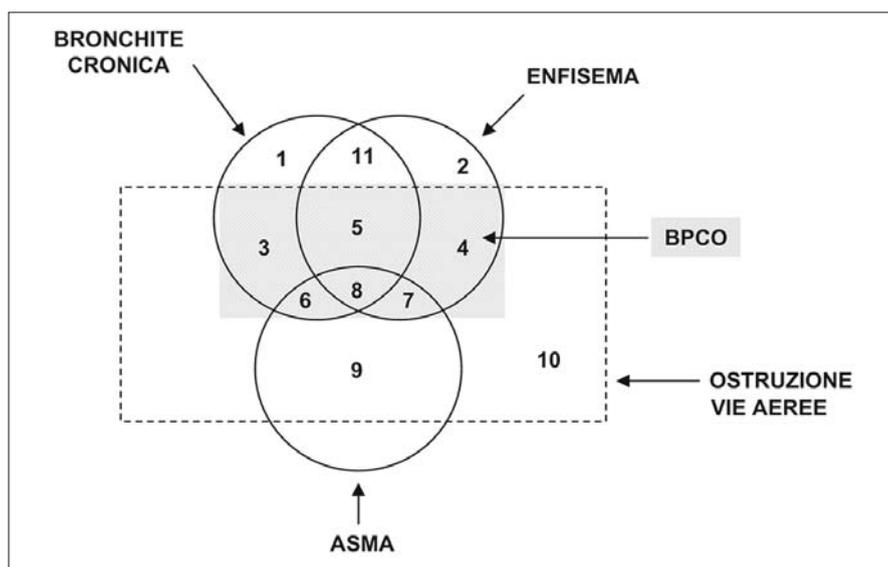
L’enfisema polmonare, compreso nella definizione di BPCO e di cui se ne parlerà ampiamente in seguito, rappresenta un’entità anatomo-patologica caratterizzata da un aumento permanente e distruttivo dagli spazi aerei distali ai bronchioli terminali. Pertanto il concetto di enfisema polmonare

esprime solo una parte delle alterazioni morfologiche che si osservano nella BPCO.

Il rapporto tra le tre forme cliniche ostruttive (asma, bronchite cronica, enfisema) è ben documentato dal diagramma in Figura 1. Esso mostra le strette interrelazioni tra le diverse forme, con diverso contributo patogenetico all'ostruzione delle vie aeree, reversibile ed irreversibile. Le differenti forme di patologia ostruttiva con le loro caratteristiche fisiopatologiche possono coesistere nello stesso paziente.

L'ostruzione del flusso aereo presente nei soggetti con bronchiectasie, fibrosi cistica o tubercolosi non rientra nella definizione di BPCO, tranne nelle eventualità che la BPCO si sovrapponga a tali malattie, contribuendo in maniera autonoma alla irreversibile ostruzione del flusso aereo.

Nella Tabella 1 sono riportate le differenze fra asma e BPCO.



**Fig. 1.** Diagramma di Venn modificato. Il diagramma non è proporzionale: le singole aree non correlano con le dimensioni delle singole patologie. Nel gruppo BPCO non sono considerati i pazienti con asma la cui ostruzione è completamente reversibile (area 9). Pertanto l'asma, nonostante faccia parte del diagramma, deve essere considerata come una patologia a sé, distinta dalle altre. Le aree 6, 7 e 8 identificano l'ostruzione parzialmente reversibile. L'area 1 identifica la bronchite cronica semplice. La bronchite cronica e l'enfisema con ostruzione al flusso sono generalmente associate (area 5). Alcuni pazienti con asma possono presentare un'associazione con la bronchite cronica e l'enfisema (area 8). I soggetti affetti da asma bronchiale possono sviluppare bronchite cronica se esposti al fumo di sigaretta ed altri irritanti (area 6). I soggetti con bronchite cronica e/o enfisema senza ostruzione al flusso aereo non sono classificati come BPCO (aree 1, 2 e 11). Pazienti affetti da bronchiectasie, bronchiolite o fibrosi cistica non sono inclusi nella definizione della BPCO (area 10)

**Tabella 1.** Quadro riassuntivo delle differenze fra asma e BPCO. Nell'asma, l'infiammazione delle vie aeree è caratterizzata dall'infiammazione eosinofila che interessa tutte le vie aeree con esclusione del parenchima polmonare ed è strettamente collegata all'iperreattività bronchiale. Sono evidenti numerosi eosinofili attivati e degranulati nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL), nelle biopsie bronchiali e nell'espettorato indotto. Neutrofilia può tuttavia essere presente nelle gravi forme di asma. Si osserva inoltre un aumento dei linfociti CD4<sup>+</sup>. Il processo infiammatorio interessa tutte le vie aeree con esclusione del parenchima polmonare. La fibrosi si osserva anche nei pazienti con asma lieve e di breve durata. L'iperreattività bronchiale rappresenta la caratteristica fisiologica dell'asma ed è strettamente collegata all'infiammazione eosinofila. Nella BPCO, l'infiammazione è caratterizzata dalla presenza di un elevato numero di neutrofilii (infiammazione neutrofila) nelle vie aeree, così come testimoniato dal BAL e dall'espettorato indotto. La biopsia bronchiale evidenzia infiltrazione da parte di cellule mononucleari, linfociti T CD4<sup>+</sup> e particolarmente CD8<sup>+</sup> piuttosto che neutrofilii, a testimonianza del fatto che i neutrofilii transitano rapidamente dalla circolazione all'interno del lume delle vie aeree. I macrofagi, notevolmente aumentati di numero e concentrati nelle zone centroacinari dove l'enfisema è più marcato, sono attivati dal fumo di sigaretta ed altri irritanti e rilasciano fattori chemotattici per i neutrofilii ed enzimi proteolitici. All'opposto di quanto si osserva nell'asma, la maggior parte delle modificazioni patologiche avvengono a livello delle piccole vie aeree, a livello delle quali è presente fibrosi e bronchiolite obliterante. L'ipersecrezione mucosa rappresenta una caratteristica della BPCO ed è associata a metaplasia delle ghiandole sottomucose e delle goblet cell. Infine la distruzione del parenchima rappresenta un elemento importante che conduce all'ostruzione al flusso aereo attraverso la compressione dinamica delle vie aeree e alla riduzione del massimo flusso espiratorio. I broncodilatatori, contrariamente a quanto si osserva nell'asma inducono, nella BPCO, solo un lieve incremento del FEV<sub>1</sub>. Tuttavia tali farmaci possono migliorare la sintomatologia dei pazienti con BPCO attraverso la riduzione dell'iperinflazione polmonare e, quindi, della dispnea. I broncodilatatori aumentano inoltre, nella BPCO, la tolleranza all'esercizio fisico. I farmaci broncodilatatori più efficaci nella BPCO sono rappresentati dagli anticolinergici, fra i quali un nuovo farmaco, il tiotropio bromuro, è caratterizzato da una lunga durata d'azione (24 ore), offrendo la possibilità di poter essere somministrato solo una volta al giorno. All'opposto di quanto si osserva nella BPCO, i β<sub>2</sub>-agonisti risultano più efficaci nella terapia dell'asma. In contrasto all'infiammazione eosinofila tipica dell'asma, marcatamente soppressa dai glucocorticoidi, questi ultimi non svolgono alcun effetto sull'infiammazione neutrofila tipica della BPCO. All'opposto i glucocorticoidi prolungano, in vitro, la sopravvivenza dei neutrofilii inibendone l'apoptosi, contrariamente a quanto osservato a carico degli eosinofili nei quali, invece, l'apoptosi è favorita dall'uso di glucocorticoidi. Nonostante i glucocorticoidi non svolgano alcun effetto sul declino della funzione respiratoria nella BPCO, è stato osservato che, quando utilizzati ad alte dosi, possono lievemente ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e migliorare la qualità della vita. Infine, una percentuale di circa il 10% dei pazienti con BPCO, presenta risposta clinica ai glucocorticoidi da imputare, verosimilmente, a concomitante asma. Le discrepanze osservate nel trattamento con glucocorticoidi delle forme acute e croniche della BPCO, possono essere collegate alle differenze nella risposta infiammatoria quali, ad esempio, l'aumentato numero degli eosinofili e l'edema delle vie aeree tipiche delle riacutizzazioni della BPCO

	Asma	BPCO
Cellule infiammatorie	Mastcellule, eosinofili, macrofagi ↑, cellule CD4 <sup>+</sup> (Th2)	Neutrofilii, macrofagi ↑↑, cellule CD8 <sup>+</sup> (Tc)
Mediatori dell'infiammazione	Istamina, LTB <sub>4</sub> , RANTES, IL-4, IL-5, IL-13, stress ossidativo ↑	LTB <sub>4</sub> , IL-8, TNF-α, stress ossidativo ↑↑↑
Effetti dell'infiammazione	Tutte le vie aeree ↑↑↑ iperresponsività bronchiale Danno epiteliale ↑ Fibrosi Parenchima non coinvolto ↑ Secrezione mucosa	Piccole vie aeree ↑↓ iperresponsività bronchiale Metaplasia epiteliale ↑↑ Fibrosi Distruzione del parenchima ↑↑↑ Secrezione mucosa
Risposta ai broncodilatatori	↑↑↑	↑
Risposta ai glucocorticoidi	↑↑↑	↑↓

## Epidemiologia e fattori di rischio

La BPCO in Italia è al quarto posto come causa di malattia cronica. Negli ultimi quindici anni la frequenza di mortalità standardizzata per età è aumentata del 50%. La prevalenza e la mortalità sono più alte per il sesso maschile, anche se negli ultimi anni si è osservato un aumento considerevole dei casi di BPCO nelle donne per la diffusione in tale gruppo dell'abitudine tabagica.

Per comprendere l'impatto economico della patologia è utile soffermarsi brevemente sui costi diretti (accertamenti diagnostici, visite mediche, ricoveri in emergenza, ospedalizzazioni, trattamenti farmacologici) e indiretti (giornate lavorative perse, mortalità precoce) attribuiti alla BPCO.

Un metodo proposto per misurare la mortalità e la disabilità attribuibile ad una specifica malattia è la misura del DALY (*Disability-Adjusted Life Year*). I DALYs per una specifica condizione morbosa sono la somma degli anni di vita persi a causa della mortalità precoce e gli anni di vita vissuta con disabilità, adattata alla gravità della disabilità.

Nel 1990 la BPCO era a livello mondiale la dodicesima causa principale di DALYs persa, responsabile per il 2,1% del totale. Secondo alcune proiezioni la BPCO nel 2020 sarà la quinta causa principale di DALYs perse, subito dopo la malattia cardiaca ischemica, depressione, incidenti stradali e malattie cerebrovascolari.

I fattori di rischio per la BPCO possono essere divisi in irritanti ambientali e fattori predisponenti genetici, e spesso la malattia è frutto dell'interazione di entrambi questi fattori (Tabella 2).

Come per la bronchite cronica, anche per la BPCO tra i fattori di rischio il più importante è sicuramente il fumo di sigaretta. Infatti più dell'85% dei casi di BPCO sono da riferire al fumo di sigaretta. I fumatori, rispetto ai non fumatori, presentano una mortalità per BPCO più alta ed una prevalenza e incidenza maggiore per tosse produttiva e altri sintomi respiratori.

Inoltre l'età in cui si inizia a fumare, il numero di pacchetti/anno fumati, e lo stato attuale di fumatore risultano predittivi della mortalità per BPCO.

In diversi studi è stato osservato come la prevalenza della BPCO sia più alta nei paesi dove il fumo di sigaretta è più diffuso, mentre risulta più bassa nei paesi dove il consumo di tabacco pro capite è più basso.

**Tabella 2.** Fattori di rischio per la BPCO

Fattori ambientali	Fattori legati all'ospite
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumo di sigaretta</li> <li>• Inquinamento ambientale</li> <li>• Esposizioni occupazionali</li> <li>• Infezioni ricorrenti</li> <li>• Livello socioeconomico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit di alfa1 antitripsina</li> <li>• Iperresponsività bronchiale</li> <li>• Sviluppo polmonare</li> </ul>

Il grado di ostruzione, misurato tramite l'esame spirometrico, correla bene con il numero di sigarette fumate. Tuttavia non tutti i fumatori presentano una BPCO. È stato infatti stimato che circa il 15% dei soggetti fumatori sviluppano una BPCO clinicamente significativa.

Il normale declino del  $FEV_1$  con l'età risulta più rapido nei fumatori (Fig. 2).

Altre documentate cause di BPCO includono l'inalazione prolungata di polveri e vapori chimici in ambienti lavorativi e l'inquinamento ambientale *indoor* e *outdoor*, anche se il ruolo degli inquinanti atmosferici nel favorire la BPCO è ancora poco chiaro. Infatti non risultano ancora ben evidenti i reali rapporti tra effetti a breve termine, esposizione a picchi di concentrazione e concentrazioni di fondo del particolato atmosferico e BPCO.

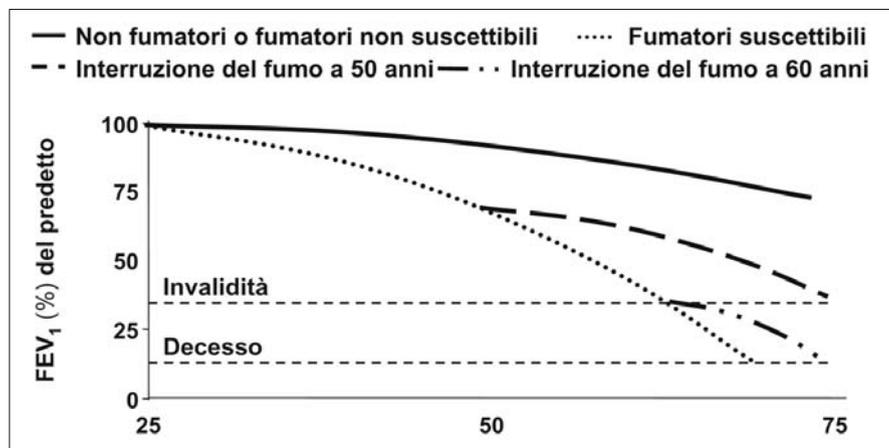
Lo stato socioeconomico è stato proposto da alcuni autori come fattore predisponente, presumibilmente perché esprime il grado di esposizione a inquinanti ambientali *outdoor* e *indoor*, affollamento nelle abitazioni, malnutrizione ed altri fattori collegati.

Tra i fattori predisponenti legati all'ospite risultano particolari deficit genetici (alfa1-antitripsina) ed uno stato di atopia ed iper-responsività bronchiale.

Anche le infezioni respiratorie ricorrenti possono predisporre alla genesi della BPCO.

L'"ipotesi olandese" suggerita da Orie et al. nel 1961 propone infine la possibilità che esistano graduali *step* di patologia ostruttiva che parte da un quadro di iper-reattività bronchiale individuale. Risulta tuttavia difficile, ancora oggi, stabilire se l'iper-reattività bronchiale rappresenta un principale fattore di rischio per la BPCO oppure una conseguenza della malattia.

In alcuni studi la presenza di eosinofili nell'espettorato, iper-responsività bronchiale e broncospasma è stata correlata ad un più rapido declino del  $FEV_1$ .



**Fig. 2.** Declino della funzione respiratoria nella BPCO. I pazienti affetti da BPCO mostrano un declino del  $FEV_1$  da 50 a 90 ml/anno. I soggetti non fumatori sani al di sopra dei 30 anni mostrano un declino del  $FEV_1$  di 20-30 ml/anno (da Fletcher C, Peto R (1977) The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1:1645-1648)

Anche un anomalo sviluppo dell'apparato respiratorio può favorire lo sviluppo di patologia ostruttiva cronica, mentre il fumo durante la gravidanza può predisporre il feto a patologie respiratorie, influenzando lo sviluppo e la crescita polmonare in utero.

In relazione a possibili geni coinvolti nello sviluppo della BPCO, sono state formulate alcune ipotesi per lo stato di secretore ABO, per l'epossido idrolasi microsomiale, la glutatione S-transferasi, l'alfa1-antichimotripsina, la citochina TNF-alfa e l'instabilità del DNA microsatellite. Tuttavia non esistono al momento conferme clinico-genetiche-epidemiologiche su tali correlazioni.

Per concludere, anche il sesso sembra essere un fattore di rischio. Le donne, per la particolare conformazione anatomica delle vie aeree e per le caratteristiche di deposizione delle particelle nelle vie aeree, risultano più suscettibili degli uomini all'effetto dannoso del fumo di sigaretta.

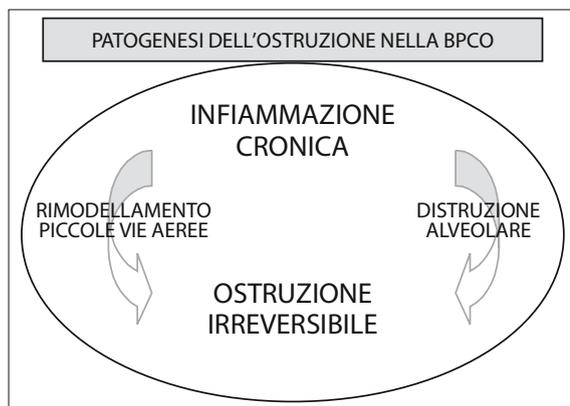
## Patogenesi

La BPCO è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, caratterizzata da una limitazione al flusso progressiva e non reversibile.

L'ostruzione cronica al flusso delle vie aeree risulta determinata prevalentemente da alterazioni della struttura delle piccole vie aeree e dalla distruzione del parenchima polmonare (enfisema) (Fig. 3).

Infatti l'infiammazione cronica bronchiale, favorendo il rimodellamento e il restringimento delle piccole vie aeree e, a livello parenchimale, la perdita della struttura alveolare, determina la riduzione del ritorno elastico polmonare con conseguente precoce chiusura delle piccole vie aeree durante l'atto espiratorio.

Il processo infiammatorio, inoltre, riduce i meccanismi di difesa utili nel limitare la distruzione tissutale ed altera i meccanismi riparativi favorendo la persistenza del danno broncopolmonare. I risultati di tale quadro sono rappresentati



**Fig. 3.** Nella BPCO lo stato infiammatorio cronico determina alterazioni anatomiche che conducono ad un quadro di ostruzione irreversibile o scarsamente reversibile

da una iperproduzione mucosa, contrazione delle vie aeree, distruzione della struttura alveolare e modificazioni vascolari polmonari.

Nella BPCO l'ipersecrezione mucosa è indotta dalla stimolazione delle ghiandole mucosecernenti, che appaiono di dimensioni aumentate, e dalla proliferazione delle cellule mucipare da parte dei mediatori della flogosi.

Lo spasmo muscolare della parete bronchiale (broncocostrizione) è ascrivibile alle alterazioni a carico della mucosa respiratoria, che rendono più esposte le terminazioni nervose sensitive in grado di evocare, per via riflessa vagale, la contrazione della muscolatura liscia bronchiale.

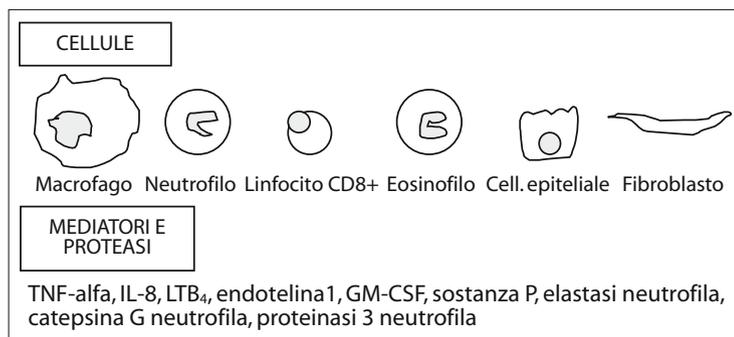
Inoltre è stato osservato come, a causa dell'insulto flogistico sulle pareti bronchiali, si produce una deplezione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici collocati a livello del muscolo liscio bronchiale, deputati ad un ruolo di protezione nei confronti di agenti broncocostrittori.

In questi pazienti la conseguenza è pertanto un cronico incremento del tono broncomotore. Tale condizione può favorire la creazione di un circolo vizioso che tenderà a sostenere il fenomeno della broncocostrizione, rendendo il paziente più sensibile ai molteplici fattori irritanti di natura chimica, fisica o biologica presenti nell'aria inalata.

L'infiammazione, l'edema della mucosa e l'iperproduzione di muco possono causare una cospicua riduzione del calibro del lume dei piccoli bronchi e dei bronchioli. In seguito, l'organizzazione dell'essudato da parte di tessuto di granulazione e la successiva evoluzione cicatriziale, possono determinare una bronchiolite fibrosa obliterante.

L'analisi patogenetica della BPCO richiede quindi una approfondita valutazione del processo infiammatorio per valutare sia la componente cellulare coinvolta, sia i mediatori infiammatori, al fine di comprendere a pieno i processi sottostanti l'evoluzione clinica della malattia (Fig. 4).

Nella BPCO si osserva un aumento dei neutrofili, macrofagi e linfociti CD8+ in varie parti del polmone. In alcuni pazienti vi può essere anche un aumento degli eosinofili, particolarmente durante le riacutizzazioni. Molti studi sottolineano la stretta correlazione tra il numero di cellule infiammatorie presenti nell'albero bronchiale e la severità della malattia (Fig. 5).



**Fig. 4.** I differenti tipi cellulari e mediatori infiammatori coinvolti nella BPCO

CELLULE INFIAMMATORIE NELLA BPCO	LOCALIZZAZIONE
MACROFAGI LINFOCITI T CD8+ NEUTROFILI (in stadio grave) EOSINOFILI (in alcuni pazienti)	 VIE AEREE CENTRALI
MACROFAGI LINFOCITI T CD8+ EOSINOFILI (in alcuni pazienti)	 PICCOLE VIE AEREE
MACROFAGI LINFOCITI T CD8+ NEUTROFILI	 PARENCHIMA POLMONARE

**Fig. 5.** I diversi tipi di cellule infiammatorie e la loro distribuzione lungo le vie aeree e parenchima polmonare

Il numero dei neutrofili risulta aumentato nell'espettorato e nel BAL di pazienti con BPCO e in fumatori asintomatici, aumentando ulteriormente durante le riacutizzazioni. Essi producono elastasi neutrofila, catepsina G neutrofila e proteinasi 3 neutrofila, che contribuiscono alla distruzione del tessuto polmonare ed alla ipersecrezione mucosa.

I macrofagi risultano aumentati di numero nelle grandi e piccole vie aeree e nel parenchima polmonare e rilasciano mediatori che promuovono l'infiammazione neutrofila (TNF-alfa, IL-8, LTB<sub>4</sub>). Nei pazienti con enfisema i macrofagi sono prevalentemente localizzati nei siti di distruzione delle pareti alveolari.

Studi su biopsie bronchiali in pazienti con BPCO hanno dimostrato un aumento dei linfociti T, in particolare dei CD8+ citotossici.

Il ruolo dei linfociti T CD8+ citotossici nella BPCO non è ancora completamente chiaro; il loro numero risulta aumentato, favorendo il danno cellulare alveolare tramite il rilascio di: a) perforine, sostanze che producono lesioni perforative sulla membrana della cellula bersaglio e ne provocano la morte per lisi osmotica; le perforine producono pori nella membrana delle cellule attraverso i quali enzimi proteolitici – granzimi – passano dalla cellula T citotossica alla cellula bersaglio; almeno uno di questi enzimi proteolitici attiva l'enzima caspasi, che media l'apoptosi nella cellula bersaglio; e b) TNF-alfa (citochina pro-infiammatoria).

Gli eosinofili possono essere aumentati a livello delle vie aeree dei soggetti che presumibilmente presentano anche una componente asmatica coesistente.

L'aumento della proteina cationica eosinofila e della perossidasi eosinofila nell'espettorato suggeriscono la degranolazione degli eosinofili in seguito alla presenza della elastasi neutrofila. Durante le riacutizzazioni il loro numero risulta infatti aumentato.

Anche le cellule epiteliali alveolari sono implicate nell'attivazione del processo infiammatorio con produzione di mediatori e molecole di adesione per i neutrofili.

Tra i mediatori infiammatori coinvolti nella BPCO particolare attenzione è stata posta al TNF-alfa, LTB<sub>4</sub> e IL-8, i quali risultano tutti aumentati nella BPCO.

Il TNF-alfa attiva la trascrizione del fattore nucleare NF-kB che attiva, a sua volta, il gene per IL-8 nelle cellule epiteliali e nei macrofagi. Inoltre il TNF-alfa gioca un ruolo importante nella cachessia dei soggetti BPCO severi. Il LTB<sub>4</sub> deriva dai macrofagi alveolari ed è un potente fattore chemiotattico per i neutrofili. L'IL-8 è un agente chemiotattico selettivo per i neutrofili, secreta dai macrofagi, cellule epiteliali e neutrofili stessi e gioca un ruolo primario nell'attivazione dei neutrofili ed eosinofili.

Altri mediatori ritenuti coinvolti nell'infiammazione della BPCO sono rappresentati dai fattori di crescita TGF-beta (fattore di crescita trasformante) e EGF (fattore della crescita epidermico), l'ET-1 (endotelina), dal GM-CSF (fattore stimolante le colonie granulocite-macrofagiche), dall'MCP-1 (proteina chemiotattica macrofagica), MIP-1beta (proteina infiammatoria macrofagica), e diversi neuropeptidi (sostanza P, VIP).

Poiché il processo infiammatorio delle vie aeree risulta al centro della patogenesi della BPCO, la terapia antinfiammatoria è stata ritenuta fondamentale nel controllo dei sintomi, nella prevenzione delle riacutizzazioni e nel rallentare la progressione della malattia. Tuttavia nei soggetti con BPCO si è osservata una scarsa risposta dell'infiammazione alla terapia corticosteroidica rispetto alla patologia asmatica, dove l'infiammazione è particolarmente sensibile a tale tipo di trattamento.

Ciò è dovuto prevalentemente e verosimilmente alla diversa popolazione cellulare e ai mediatori coinvolti nel processo infiammatorio nella BPCO e nell'asma (Tabella 1).

Strettamente associati all'infiammazione, altri due processi sono ritenuti fondamentali nella patogenesi della BPCO: lo squilibrio del sistema proteinasi/anti-proteinasi e lo stress ossidativo. Questi ultimi possono essere generati dal processo infiammatorio stesso o attivati da fattori ambientali (fumo di sigaretta) o genetici (deficit di antiproteinasi).

L'elastina, bersaglio dell'elastasi neutrofila, è il maggior componente della parete alveolare e frammenti di questa possono ampliare la risposta infiammatoria, agendo come fattore chemiotattico per macrofagi e neutrofili. Un eventuale squilibrio del sistema proteinasi/antiproteinasi condurrebbe ad una distruzione marcata del tessuto polmonare.

Ulteriori proteinasi coinvolte nella BPCO sono rappresentate dalla catepsina neutrofila G, la proteinasi 3 neutrofila, le catepsine (B, L, S) rilasciate dai macrofagi e dalle metalloproteinasi. Le proteinasi sono in grado di degradare l'elastina ed il collagene. Inoltre alcune proteinasi (elastasi neutrofile) possono indurre secrezione di muco ed iperplasia delle ghiandole mucose.

Nei soggetti con BPCO la produzione di agenti ossidanti risulta aumentata. L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e l'NO risultano più elevati nel respiro del paziente con BPCO riacutizzata. L'isoprostano F2-alfa-III, un isomero della prostaglandina, generato dalla perossidazione dell'acido arachidonico, risulta aumentato nel respiro e nelle urine dei pazienti BPCO. Tali agenti ossidanti possono reagire con numerose molecole (proteine, lipidi, acidi nucleici), danneggiandole e favo-

rendo la loro disfunzione. Inoltre lo stress ossidativo contribuisce ad inattivare alcune antiproteinasi ed attivare proteinasi, promovendo l'infiammazione ed il danno tissutale.

Nei pazienti con BPCO l'essudato infiammatorio interessa l'epitelio e le ghiandole, con prevalenza di cellule macrofagiche e linfociti T CD8+. Inoltre si osserva un aumento delle *globet cells* e cellule squamose (metaplasia) e una disfunzione delle ciglia con grave danno e/o perdita delle stesse. Le ghiandole mucose della sottomucosa si ipertrofizzano insieme alla componente muscolare liscia bronchiale; il tessuto cartilagineo degenera e vi è iperproduzione di muco. Questi cambiamenti patologici a livello delle grandi e medie vie aeree sono responsabili della sintomatologia tipica della BPCO: tosse cronica ed espettorato.

L'interessamento infiammatorio delle vie aeree periferiche, rappresentate dai bronchi con diametro inferiore a 2 mm (bronchioli), determina il declino della funzione polmonare nella BPCO. L'infiammazione dà luogo ad un infiltrato interessante la parete e il lume bronchiale, metaplasia squamosa dell'epitelio, edema della mucosa e iperproduzione di muco, che contribuiscono al restringimento del lume bronchiale.

Il continuo danno infiammatorio e il conseguente processo riparativo provocano un "rimodellamento" strutturale della parete delle vie aeree, con aumento della componente collagena e fibrotica, che restringe il lume e determina una ostruzione fissa delle vie aeree. Nella BPCO le vie aeree periferiche diventano così il sito maggiore dell'ostruzione.

Il parenchima polmonare comprende la superficie di scambio dei gas (bronchioli respiratori e alveoli) ed i capillari polmonari. L'alterazione più frequente del parenchima polmonare nei pazienti con BPCO è l'enfisema centrolobulare, caratterizzato dalla dilatazione e distruzione dei bronchioli respiratori. L'enfisema centrolobulare inizialmente interessa più frequentemente le regioni polmonari apicali per poi coinvolgere l'intero polmone ed il letto capillare. L'enfisema panacinare, che interessa l'intero acino, è caratteristico dei soggetti relativamente giovani con deficit di alfa1-antitripsina e coinvolge inizialmente i lobi inferiori.

Le alterazioni vascolari sono caratterizzate da un ispessimento della parete dei vasi che inizia in una fase precoce della malattia, quando la funzione polmonare è ancora ben conservata e la pressione del piccolo circolo è normale. L'ispessimento dell'intima è seguito dall'aumento della componente muscolare liscia e dall'infiltrazione di cellule infiammatorie, macrofagi e linfociti CD8+, a livello della parete vascolare.

## **Valutazione della funzionalità respiratoria**

I test di funzionalità respiratoria assumono particolare importanza nella valutazione dell'ostruzione delle vie aeree.

Quest'ultima può essere infatti conseguenza dell'edema e della ipersecrezione cronica (bronchite cronica), della contrazione della muscolatura liscia bronchia-

le (asma) oppure della riduzione della forza di retrazione elastica del tessuto polmonare (enfisema).

La limitazione cronica del flusso a livello delle vie aeree, caratteristica della BPCO, è generata dall'unione della bronchiolite ostruttiva delle piccole vie aeree con la distruzione parenchimale da enfisema, ognuna delle quali contribuisce in misura variabile da paziente a paziente. La riduzione della capacità delle vie aeree a rimanere pervie durante l'espiazione è data dall'infiammazione cronica, che genera un rimodellamento e un restringimento delle piccole vie aeree e dalla distruzione del parenchima polmonare, che conduce alla perdita del supporto strutturale alveolare per le piccole vie aeree e riduce il ritorno elastico del polmone.

Ne deriva che la *spirometria* risulta l'esame indispensabile per la diagnosi e il monitoraggio della BPCO. I parametri maggiormente utilizzati sono rappresentati dal FEV<sub>1</sub> (volume espiratorio forzato al 1 secondo), dalla FVC (capacità vitale forzata) e dalla VC (capacità vitale). Con la progressione della malattia il FEV<sub>1</sub> diminuisce e la riduzione del rapporto FEV<sub>1</sub>/VC (indice di Tiffeneau) è spesso il primo segno dello sviluppo della limitazione al flusso delle vie aeree. Il rapporto FEV<sub>1</sub>/VC, molte volte sostituito dagli autori anglosassoni con FEV<sub>1</sub>/FVC, se inferiore al 70% permette di identificare la componente ostruttiva della limitazione funzionale respiratoria e, grazie al valore di FEV<sub>1</sub>, di classificare il paziente nei diversi stadi della malattia. Inoltre, il FEV<sub>1</sub> presenta una minore variabilità rispetto ad altri indici dinamici delle vie aeree e può essere predetto più accuratamente in relazione all'età, al sesso e alla superficie corporea. L'esame spirometrico tuttavia necessita di particolari accorgimenti tecnici che validino la tecnica eseguita (Tabella 3).

Il *test farmacodinamico con broncodilatatore* si rivela particolarmente importante ai fini terapeutici. Il test di reversibilità con broncodilatatore (in genere salbutamolo: 200 µg, oppure il broncodilatatore β<sub>2</sub>-agonista o anticolinergico che si intende prescrivere) permette di escludere i soggetti asmatici (ostruzione reversibile) ed è indicativo per la decisione del trattamento. Il test di reversibilità ai glucocorticoidi può rivelarsi particolarmente utile quando si voglia verificare la validità di tale approccio terapeutico e permette di identificare quei pazienti che già dopo tre mesi di trattamento con corticosteroidi per via inalatoria migliorano il FEV, e che, quindi, possono beneficiare del trattamento a lungo termine.

---

**Tabella 3.** Valutazione di una corretta procedura spirometrica

---

- Regolare calibrazione dello spirometro
  - Piena partecipazione del paziente nell'esecuzione del test
  - Assenza di irregolarità durante l'espiazione (ad es. tosse)
  - Tempo di espiazione superiore a 6 sec o plateau di almeno 2 sec
  - Esecuzione di almeno tre prove spirometriche
  - Valutazione dei risultati comparati a standard internazionali
-

Il *washout dell'azoto* permette di misurare il volume residuo (RV), la capacità polmonare totale (TLC) e la capacità funzionale residua (FRC). Nei BPCO, l'RV aumenta con il grado di enfisema e la TLC, inizialmente aumentata, nelle fasi terminali si riduce per la comparsa di processi fibrotici associati. Anche la FRC aumenta con la progressione della malattia, a causa della combinazione delle ridotte proprietà elastiche del polmone e la precoce chiusura delle piccole vie aeree. L'allungamento del tempo di svuotamento delle piccole vie aeree conduce alla iperinflazione dinamica polmonare e l'aumento della FRC può peggiorare la funzione e coordinazione dei muscoli inspiratori.

Dal momento che l'enfisema danneggia il letto capillare, la *capacità di diffusione del monossido di carbonio* al singolo respiro ( $DL_{CO}$ ) diminuisce proporzionalmente alla sua gravità. All'opposto, nei pazienti con asma e bronchite cronica nei quali non è compromessa l'integrità della membrana alveolo-capillare, la  $DL_{CO}$  risulta nella norma. La  $DL_{CO}$  può essere utilizzata per predire la desaturazione durante l'esercizio fisico nei pazienti con BPCO: essa si verifica generalmente quando la  $DL_{CO}$  è < 55% del predetto. Un nostro studio ha poi dimostrato che la misurazione della  $DL_{CO}$  può essere predittiva dell'efficacia della terapia: maggiore la riduzione della  $DL_{CO}$  minore la risposta al trattamento terapeutico con terapia di combinazione corticosteroide/broncodilatatore a lunga durata d'azione somministrati per via inalatoria.

La funzione dei muscoli respiratori, infine, può essere valutata attraverso la *MIP* (*maximum inspiratory pressure*) e *MEP* (*maximum expiratory pressure*).

## Modificazioni fisiopatologiche

Le modificazioni fisiopatologiche che si sviluppano nel corso della BPCO comprendono l'ipersecrezione di muco, la disfunzione del sistema ciliare, lo squilibrio proteasi/antiproteasi, lo stress ossidativo, l'iperinflazione polmonare, l'alterazione degli scambi gassosi, l'ipertensione del circolo polmonare e il cuore polmonare.

L'*ipersecrezione mucosa* rappresenta il risultato del fumo di sigarette e/o dell'esposizione agli altri irritanti ed è dovuta alla stimolazione delle ghiandole mucose da parte dell'acetilcolina proveniente dalle fibre colinergiche e della sostanza P proveniente dai nervi sensoriali. È verosimile che lo stimolo più importante di secrezione mucosa sia rappresentato dall'elastasi neutrofila, proveniente dai neutrofilii attivati. All'ipersecrezione mucosa segue l'iperplasia delle ghiandole sottomucose e la proliferazione delle *globet cells*, che avviene sotto l'influenza di fattori di crescita non ancora ben identificati.

L'*epitelio ciliato* dell'albero bronchiale è soggetto a metaplasia squamosa con conseguente disfunzione della *clearance* mucociliare favorita, in alcuni casi, dall'iperviscosità del muco che contribuisce, a sua volta, alla riduzione del flusso aereo.

La limitazione del flusso a livello delle vie aeree nel paziente con BPCO è caratteristicamente irreversibile, anche se può essere associata ad una minima componente reversibile.

È questo un punto clinicamente importante, perché l'identificazione delle cause che portano alla irreversibilità o reversibilità dell'ostruzione bronchiale può essere particolarmente utile nell'approccio terapeutico e nella classificazione dei diversi gruppi di BPCO (Tabella 4).

La caratteristica fisiopatologica tipica della BPCO è quindi la cronica limitazione al flusso espiratorio che, nelle fasi più avanzate della malattia, si verifica anche durante il respiro a riposo. L'ostruzione è particolarmente evidente a livello delle piccole vie aeree che tendono a chiudersi durante l'espiazione, intrappolando l'aria ed aumentando, di conseguenza, il volume polmonare: FRC e RV. Durante l'esercizio fisico, nel momento in cui la richiesta ventilatoria aumenta, si osserva un progressivo intrappolamento d'aria associata ad ulteriore *iperinflazione polmonare dinamica* che contribuisce all'aggravamento della sintomatologia, in particolare della dispnea.

La componente irreversibile della limitazione al flusso è principalmente dovuta al *rimodellamento delle piccole vie aeree*, con restringimento del lume ed evoluzione fibrotica, che generano un'ostruzione con un aumento delle resistenze, cui si aggiunge la *riduzione del ritorno elastico* dovuto alla distruzione alveolare con ulteriore aggravamento della componente ostruttiva irreversibile. L'ostruzione delle piccole vie aeree rappresenta probabilmente il risultato di un processo infiammatorio cronico caratterizzato dall'infiltrazione neutrofila, risultato del rilascio di fattori chemiotattici quali l'interleuchina 8 (IL-8) e il leucotriene B4 (LTB<sub>4</sub>) da parte dei macrofagi, seguita dalla secrezione di fattori fibrogenici che conducono alla fibrosi delle piccole vie aeree.

L'enfisema, che si associa alla BPCO, è conseguenza dello *squilibrio fra proteasi e antiproteasi*. Le proteasi sono rappresentate da: elastasi neutrofila, catepsina e metalloproteinasi della matrice extracellulare, che digeriscono l'elastina e le altre proteine strutturali della parete alveolare. Le antiproteasi proteggono contro l'attacco delle proteasi e sono rappresentate da: alfa1-antitripsina, elafina, *secretory leukoprotease inhibitor* (SLPI) derivato dall'epitelio nelle vie aeree, e dai quattro inibitori tissutali delle metalloproteinasi: TMP<sub>1-4</sub>, che antagonizzano gli effetti delle metalloproteinasi.

Esistono inoltre sufficienti evidenze che mostrano un aumentato *stress ossidativo* nella BPCO. Gli ossidanti, presenti nel fumo di sigaretta, sono liberati anche dalle cellule infiammatorie (neutrofili e macrofagi alveolari). L'aumento del carico di ossidanti nella BPCO è indicato dalla aumentata concentrazione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Tabella 4.** Componenti ostruttive nella BPCO

Ostruzione irreversibile	Rimodellamento delle piccole vie aeree Riduzione del ritorno elastico Distruzione del supporto alveolare
Ostruzione reversibile	Essudato infiammatorio Iperproduzione di muco Contrazione della muscolatura liscia bronchiale Iperinflazione dinamica

(perossido di idrogeno) nel condensato dell'aria espirata dei pazienti con BPCO, in particolare durante le riacutizzazioni. Gli ossidanti contribuiscono ad aggravare il danno della BPCO sia attraverso un decremento delle difese rappresentate dalle antiproteasi, sia attraverso l'attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB) che conduce ad un'umentata secrezione di citochine, IL-8 e *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ). Lo stress ossidativo conduce inoltre alla formazione di isoprostani, attraverso l'ossidazione diretta dell'acido arachidonico, che inducono ipersecrezione mucosa, essudazione plasmatica e bronco-ostruzione. L'insulto ossidativo riduce significativamente la funzionalità dell'alfa1-antitripsina, una delle proteine più importanti nella prevenzione del danno polmonare durante lo stress infiammatorio. L'ossidazione dei lipidi, infine, induce la produzione di aldeidi che interagiscono con le membrane cellulari amplificando il danno cellulare. L'ossidazione di proteine e lipidi all'interno delle cellule compromette, in ultima analisi, le normali funzioni cellulari.

Per quanto riguarda la componente reversibile dall'ostruzione nel paziente con BPCO, questa è determinata dalla presenza di essudato infiammatorio e muco a livello bronchiale, con contrazione della muscolatura liscia centrale e periferica e iperinflazione dinamica durante l'attività fisica. Tali componenti determinano un'eventuale risposta terapeutica al trattamento farmacologico.

L'evoluzione della BPCO è caratterizzata dall'*alterazione degli scambi gassosi* con conseguente ipossiemia arteriosa e successivamente anche da ipercapnia. Generalmente ipossiemia e ipercapnia sono frequentemente presenti quando i valori funzionali di FEV<sub>1</sub> sono inferiori a 1 l.

Nei pazienti con BPCO affetti anche da insufficienza respiratoria cronica si può osservare un compenso metabolico associato a valori elevati di BE (eccesso basi) o bicarbonati con un pH ai limiti della norma.

L'ipossiemia, inizialmente presente solo sotto sforzo, nelle forme più gravi accompagna anche lo stato di riposo.

Nel considerare l'alterato *rapporto ventilazione/perfusione (V/Q)* nella BPCO bisogna tenere in considerazione il fatto che in questi pazienti sono presenti regioni alveolari con diversa costante di ventilazione: alveoli che richiedono tempi diversi per riempirsi, ma soprattutto per svuotarsi. Ciò determina una irregolare distribuzione della capacità ventilatoria nel soggetto BPCO.

Negli stadi più avanzati della BPCO, in seguito ad una cronica e severa ipossiemia arteriosa, spesso associata ad ipercapnia, a causa della *vasocostrizione iposica riflessa* e della distruzione del letto capillare conseguente all'enfisema, può comparire un quadro di ipertensione polmonare associato alla comparsa di cuore polmonare cronico, che peggiora notevolmente la prognosi del soggetto.

Diversi elementi possono contribuire allo sviluppo di *ipertensione polmonare* nei pazienti con BPCO: a) l'ispessimento della parete dei vasi polmonari e la riduzione del loro calibro; b) l'ipossia, che determina per riflesso la contrazione delle fibre muscolari lisce dei vasi polmonari, con ulteriore riduzione del lume (l'ipossia infatti costituisce a livello polmonare un potente stimolo vasocostrittore); c) il danno ai sistemi di vasodilatazione dipendenti dall'endotelio, come l'al-

terazione nella sintesi o nel rilascio di NO durante l'ipossia; d) il rilascio di peptidi ad azione prevalentemente vasocostrittrice, quali l'endotelina-1; e) la distruzione del letto capillare, che determina un ulteriore aumento della pressione necessaria per perfondere il circolo polmonare.

Molti pazienti con BPCO ipoventilano durante il sonno, aggravando il coesistente squilibrio V/Q o l'insufficienza respiratoria. Ciò provoca ulteriore ipossia e può iniziare o aggravare l'ipertensione polmonare e l'insufficienza cardiaca destra (cuore polmonare).

Il *cuore polmonare cronico*, determinato da patologie polmonari e associato all'aumento della pressione nel piccolo circolo e all'insufficienza cardiaca destra, può predisporre il soggetto a episodi di embolia polmonare per la tendenza alla stasi e alla trombosi del circolo venoso sistemico.

Infine, la BPCO risulta associata, negli stadi avanzati, ad effetti sistemici muscolari che determinano *perdita della massa muscolare* scheletrica e, quindi, peggioramento della prognosi.

In molti pazienti con BPCO la capacità di diffusione dei gas è relativamente ben preservata. Tuttavia, nel caso di marcato enfisema associato alla malattia, l'area disponibile per lo scambio dei gas è ridotta. Si osserva, di conseguenza, una riduzione della  $DL_{CO}$  e della  $DL_{CO}/VA$ .

Gli effetti dell'ostruzione statica delle vie aeree sono, a loro volta, amplificati dalla perdita del ritorno elastico polmonare conseguente alla distruzione del parenchima polmonare. Il volume a riposo del torace è determinato dal bilanciamento fra il *ritorno elastico* dei polmoni e della parete toracica. Ad un minor riempimento polmonare corrisponde una forza minore disponibile per bilanciare il ritorno elastico della parete toracica e, pertanto, il volume a riposo del torace è aumentato. Ciò è in parte responsabile dell'iperinflazione e dell'aumento della FRC. Inoltre, la perdita del ritorno elastico significa anche che le vie aeree collassano precocemente durante l'espiazione (ad alti volumi polmonari), aumentando la quantità di aria intrappolata nei polmoni e contribuendo ad un ulteriore incremento della FRC e del RV. L'*iperinflazione dinamica* si osserva nel momento in cui la gravità della limitazione al flusso è tale che la durata dell'espiazione è insufficiente a svuotare i polmoni prima della successiva fase inspiratoria. L'incremento della FRC aumenta, a sua volta, il lavoro respiratorio. Le forze di contrazione generate dai muscoli inspiratori e il carico meccanico contro il quale esse devono agire, risultano compromessi. Ne consegue che, quale risultato dell'ostruzione, il carico inspiratorio è aumentato, mentre la *forza di contrazione muscolare* è ridotta quale conseguenza dell'iperinflazione che altera il meccanico vantaggio dei muscoli inspiratori, riducendolo. La forza di contrazione muscolare è inoltre ridotta quale conseguenza della malnutrizione e, in alcuni casi, della fatica muscolare respiratoria.

La disfunzione dei muscoli inspiratori conduce allo sviluppo dell'ipercapnia.

Numerosi studi hanno confermato che sia la FRC sia il RV dei pazienti con BPCO aumentano durante l'esercizio fisico, a causa dell'aumentata iperinflazione dinamica. Non sembra invece vi siano variazioni acute della TLC. L'aumento della FRC nella BPCO è in contrasto con quanto si osserva nei soggetti normali,

nei quali, durante l'esercizio fisico lieve, si osserva una diminuzione della FRC. In seguito ad esercizio fisico intenso, invece, la FRC aumenta anche nei soggetti normali, quale conseguenza della limitazione al flusso espiratorio che si viene a realizzare. L'aumento della FRC offre il vantaggio di mantenere il flusso espiratorio, e di conseguenza la ventilazione, quando è richiesto un aumento di quest'ultima in seguito all'esercizio fisico.

L'aumento della FRC nella BPCO è in parte imputabile a fattori statici, quali la perdita del ritorno elastico polmonare e, in parte, a fattori dinamici che si osservano alla fine dell'espirazione (rallentato svuotamento polmonare) e che conducono all'iperinflazione polmonare dinamica. L'aumento della FRC potrebbe non essere presente nel caso di malattie coesistenti, quali la fibrosi polmonare, che tendono a ridurre i volumi polmonari.

La *ventilazione minuto* è normale o aumentata, ma il pattern respiratorio è alterato: il volume corrente è infatti diminuito e la frequenza ventilatoria è aumentata.

Nella BPCO la TLC può essere normale o lievemente aumentata. Nei pazienti con grave enfisema la TLC è, invece, marcatamente aumentata.

Infine, alcuni pazienti con BPCO hanno difficoltà ad espellere CO<sub>2</sub> quale risultato della fatica muscolare, del *mismatch V/Q* e dell'ipoventilazione alveolare, motivo per il quale aumentano la frequenza e la profondità del respiro al fine di mantenere una PaCO<sub>2</sub> nella norma. Altri pazienti, invece, non sono in grado di mantenere un'adeguata ventilazione alveolare. In questi casi si realizza una risposta adattativa del controllo del respiro, associata ad una ridotta risposta ventilatoria alla PaCO<sub>2</sub>. Di conseguenza la PaCO<sub>2</sub> aumenta mentre la PaO<sub>2</sub> rappresenta un importante fattore di controllo nella regolazione del respiro. In tali pazienti che ipoventilano e sono ipossiemici, la somministrazione supplementare di ossigeno ad alte dosi li espone a rischio di narcosi da CO<sub>2</sub> ed arresto respiratorio.

All'esame spirometrico il FEV<sub>1</sub> è ridotto e la capacità vitale lenta (VC) è spesso più elevata della FVC, in quanto le vie aeree collassano prematuramente durante una manovra forzata. La progressiva riduzione del FEV<sub>1</sub>, associata all'aumento della gravità della malattia nel tempo, conduce all'aggravamento della dispnea e all'instaurarsi dell'insufficienza respiratoria. I meccanismi coinvolti in tale processo sono rappresentati da: a) perdita dell'elasticità, distruzione delle pareti alveolari ed allargamento degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali, quale risultato dell'enfisema, che conduce a perdita di supporto e chiusura delle piccole vie aeree durante l'espirazione; b) ostruzione delle piccole vie aeree quale conseguenza dell'infiammazione; c) ostruzione del lume delle piccole vie aeree da parte dell'ipersecrezione mucosa; d) contrazione del muscolo liscio; e) variazioni delle proprietà del fluido di rivestimento epiteliale del polmone che tendono ad alterare la tensione superficiale e la *compliance* delle vie aeree.

Il restringimento del lume delle piccole vie aeree (ostruzione) conduce all'iperinflazione dei polmoni che sono pertanto incapaci di svuotarsi. Il risultato sintomatologico di tali processi è dato dalla comparsa della dispnea da sforzo e, in seguito, anche a riposo.

Il rapporto  $FEV_1/VC$  fornisce inoltre un'indicazione accurata dell'intensità dell'ostruzione.

Nella BPCO la misurazione del  $FEV_1$  si rivela particolarmente utile nella diagnosi, specialmente se associato al test di reversibilità (test farmacodinamico con broncodilatatore). La misurazione del  $FEV_1$  consente inoltre di valutare la gravità, la prognosi e di monitorizzare la progressione della malattia e la mortalità. Il rischio di ospedalizzazione, infatti, aumenta non appena il  $FEV_1$  diminuisce.

Nelle forme gravi di BPCO è rinvenibile una varietà di *alterazioni del rapporto V/Q*. Infatti, si può osservare maggior ventilazione in alcune unità polmonari con un elevato rapporto V/Q oppure un maggior flusso ematico che perfonde unità polmonari con basso rapporto V/Q. Le unità ad elevato rapporto V/Q rappresentano, probabilmente, regioni enfisematose caratterizzate da distruzione alveolare e perdita di vasi polmonari. Le unità polmonari con basso rapporto V/Q possono invece rappresentare aree con vie aeree parzialmente ostruite. L'assenza di *shunt* suggerisce che la ventilazione collaterale e che la vasocostrizione polmonare ipossica sono altamente efficienti o che l'occlusione delle vie aeree non è completa. La presenza di *shunt* intrapolmonari suggerisce, invece, che alcune vie aeree sono completamente ostruite, ad esempio da secrezioni bronchiali. Le anomalie del rapporto V/Q si aggravano durante le riacutizzazioni della BPCO e contribuiscono all'aumento dell'ipercapnia potenziata, a sua volta, dall'ipoventilazione alveolare. La somministrazione dell'ossigeno, pur correggendo l'ipossiemia, aggrava il rapporto V/Q che, a sua volta, contribuisce ad aumentare la  $PCO_2$  che agisce attraverso variazioni dell'attività idrogenionica e le cui conseguenze dipendono dal sottostante stato dell'equilibrio acido-base.

La massima pressione inspiratoria ed espiratoria (*MIP* e *MEP*) sono ridotte in molti pazienti con BPCO, a causa della perdita di forza dei muscoli respiratori. La loro misurazione è indicata nei casi in cui sia presente iperinflazione polmonare e aumento del volume residuo e si sospetti malnutrizione o miopatia steroidea, oppure quando la dispnea o l'ipercapnia non sono proporzionali alla riduzione del  $FEV_1$ .

Altro ruolo importante è rivestito dalla misurazione, in aria ambiente, dei gas ematici (*emogasanalisi*), soprattutto nei pazienti affetti da BPCO di grado moderato e grave. Ipossiemia e ipercapnia significative sono rare per valori di  $FEV_1 > 1$  litro. La misurazione della saturazione arteriosa dell'ossigeno (*satirimetria*:  $SO_2$ ) può rappresentare un'alternativa all'emogasanalisi. Tuttavia per valori di  $SO_2 \leq 92\%$  è sempre necessario eseguire un'emogasanalisi.

I *test da sforzo respiratorio e cardiorespiratorio* si rivelano, a loro volta, particolarmente utili nella valutazione dei pazienti assegnati a programmi di riabilitazione respiratoria, particolarmente quando la dispnea non è proporzionale alla riduzione del  $FEV_1$ .

La vasocostrizione polmonare conseguente all'ipossia può essere causa di ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca destra. Poiché inoltre l'ipertensione polmonare è frequentemente presente nelle forme più gravi di BPCO e la

sua gravità è correlata alla prognosi, il ricorso a metodi non invasivi ed alternativi alla cateterizzazione del cuore destro (anche se quest'ultima rappresenta un metodo più accurato di misurazione della pressione vascolare polmonare), quali l'ecocardiografia Doppler, possono rivelarsi di qualche utilità nella valutazione prognostica.

Infine, i pazienti con BPCO possono mostrare *ipossiemia e ipercapnia durante il sonno*, in particolare durante la fase REM, associate ad un incremento della pressione dell'arteria polmonare e delle resistenze vascolari polmonari. L'ipossiemia notturna è a sua volta causa di policitemia e aritmie cardiache. L'esame polisonnografico è indicato nei casi in cui si sospettino apnee ostruttive del sonno (Tabella 5).

La natura eterogenea della BPCO, nella quale più organi sono coinvolti, consente di individuare pazienti che, a parità di limitazione funzionale respiratoria, presentano marcate differenze in alcuni parametri, quali costituzione fisica, tolleranza allo sforzo e *performances* dei gas ematici, ognuno dei quali tende a confondere la classificazione clinica.

**Tabella 5.** BPCO: Indagini per la diagnosi e la valutazione della gravità (vedi testo)

- 
- FEV<sub>1</sub>
  - VC o FVC
  - FRV, RV, TLC (enfisema: > RV e FRC; bronchite cronica: RV e FRC possono essere nella norma)
  - PEF (monitoraggio giornaliero)
  - DL<sub>CO</sub> e DL<sub>CO</sub>/VA (< 70% del teorico nell'enfisema; normali nella bronchite cronica)
  - Emoglobina (per correzione DL<sub>CO</sub> e valutazione policitemia)
  - Test farmacodinamico con broncodilatatore (per escludere la diagnosi di asma e indirizzare le decisioni terapeutiche)
  - Test farmacodinamico con broncocostrittore (per valutare il grado di iperresponsività bronchiale)
  - Rx standard del torace: necessario per la valutazione iniziale e per seguire l'evoluzione clinica della malattia; permette l'esclusione di altre patologie (cancro del polmone) e di complicanze durante le riacutizzazioni (polmonite, pneumotorace); evidenzia i segni dell'enfisema polmonare, della ipertensione polmonare e del cuore polmonare cronico
  - SaO<sub>2</sub> e/o emogasanalisi
  - Elettrocardiogramma (di supporto nella diagnosi dell'ipertrofia ventricolare destra, delle aritmie e degli episodi ischemici)
  - Esame dell'espettorato con antibiogramma (per identificare le infezioni nel caso di mancata risposta agli antibiotici)
  - Livelli di  $\alpha$ 1-antitripsina (enfisema nei giovani)
  - Tomografia computerizzata o HRCT (valutazione bolle di enfisema, fibrosi ed eventuali bronchiectasie)
  - Test da sforzo respiratorio o cardiorespiratorio
  - Test del cammino (6'WT)
  - MIP, MEP
  - Polisonnografia
-

## Enfisema

L'enfisema rappresenta, frequentemente, l'evoluzione terminale della BPCO. È importante comprendere che esso è una situazione anatomopatologica polmonare, anche se spesso, e forse impropriamente, viene utilizzato come descrittivo di un quadro clinico.

L'enfisema è definibile come un aumento permanente degli spazi aerei distali ed alterazione della struttura acinare dovuti a distruzione delle pareti alveolari.

L'enfisema è la conseguenza della distruzione delle strutture fibrose, elastiche e collagene che formano la matrice del parenchima polmonare cui consegue la riduzione del ritorno elastico del polmone ed il mantenimento in stato di iperdistensione degli spazi alveolari.

L'eziopatogenesi dell'enfisema polmonare vede gli stessi fattori di rischio già descritti in precedenza per la BPCO, anche se in alcuni casi è da sottolineare la sua stretta correlazione con il deficit genetico di alfa1-antitripsina.

Questa è una rara deficienza ereditaria recessiva, presente più frequentemente nella popolazione del nord Europa. In questi soggetti si sviluppa infatti un prematuro ed accelerato sviluppo di enfisema panlobulare, sia in soggetti fumatori sia non fumatori.

La distruzione delle strutture collagene ed elastiche polmonari è dovuta fondamentalmente all'azione di enzimi proteolitici endogeni, ed in particolare dell'enzima elastasi, presente nel citoplasma delle cellule infiammatorie dell'apparato respiratorio (macrofagi alveolari e polimorfonucleati neutrofili).

Queste cellule infiammatorie sono costantemente e fisiologicamente coinvolte nei processi di difesa verso agenti provenienti dall'ambiente esterno. Il loro potenziale lesivo a livello tissutale sarebbe amplificato, se non fosse operante un meccanismo atto a limitare l'azione delle proteasi stesse endogene. Tale meccanismo inibitore è costituito prevalentemente dall'alfa1-antitripsina, una glicoproteina ad attività antiproteasica riportata per la prima volta da Laurell e Eriksson nel 1963.

Tuttavia è probabile che anche altre antiproteasi giochino un ruolo, anche se meno definito, in tale processo (es. alfa2-macroglobulina).

## Deficit di alfa1-antitripsina

L'alfa1-antitripsina (alfa1-AT) prende nome dalla mobilità elettroforetica. È una glicoproteina, di peso molecolare di circa 51000 D, sintetizzata dal fegato ed immessa nel circolo ematico. L'alfa1-antitripsina ha la proprietà di legarsi avidamente agli enzimi proteolitici, che costituiscono il patrimonio enzimatico di polimorfonucleati e macrofagi, inattivando e limitando in tal modo le conseguenze della loro liberazione nell'ambiente alveolare.

Nelle situazioni in cui si osserva un alterato rapporto tra i livelli di proteasi endogene e quelli di antiproteasi, a favore delle prime, viene favorito lo sviluppo del danno enfisematoso.

L'alfa1-AT è una proteina che presenta un polimorfismo genetico, che ne determina sia le caratteristiche qualitative, sia quelle quantitative (i livelli plasmatici). Nell'uomo ne sono state finora identificate 25 differenti varianti qualitative. Le tre varianti principali di alfa1-AT sono codificate da geni differenti e denominate con la sigla Pi (*protease inhibitor*), seguite da una lettera che ne indica la mobilità elettroforetica: M (media velocità), S (*slow*: lenta velocità) e Z (molto lenta, come ultima lettera dell'alfabeto). Queste differenti varianti sono ereditate con modalità autosomica recessiva a penetranza variabile, e ad esse conseguono livelli plasmatici differenti di alfa1-AT.

Il genotipo più diffuso, a cui corrispondono livelli normali di alfa1-AT, è quello omozigote per il gene M (PiMM). Mentre i genotipi omozigoti PiSS e PiZZ sono abbastanza rari ed associati a livelli ridotti di proteina, rispettivamente pari al 60% e al 15% del normale.

I soggetti con genotipo omozigote ZZ sono circa lo 0,1% della popolazione, e presentano livelli molto bassi di alfa1-AT: inferiori a 50 mg/dl. Essi sono quelli a maggior rischio di sviluppo per enfisema polmonare entro i 50 anni di età. I soggetti eterozigoti per i suddetti geni presentano livelli intermedi di alfa1-AT.

La determinazione dei livelli ematici di alfa1-AT nei differenti genotipi è correlata a caratteristiche di sintesi proteica che rendono difficile il rilascio da parte del fegato nel circolo ematico per alcuni di essi. Infatti, nei soggetti PiZZ si verifica un accumulo di alfa1-AT negli epatociti, cui può conseguire lo sviluppo di alterazioni della funzionalità epatica nel corso degli anni, tanto che più del 10% di questi individui muore per grave epatopatia.

Inoltre, l'abitudine al fumo di sigaretta in questi pazienti può accelerare la degenerazione enfisematosa. È stato osservato infatti come nei soggetti che fumano si verifica una parziale inattivazione dell' alfa1-AT ad opera di agenti ossidanti contenuti nel fumo stesso o liberati dai macrofagi o dai neutrofili.

L'enfisema dei pazienti affetti da deficit di alfa1-AT può essere definito come pneumopatia ostruttiva (PO) e si differenzia dalla BPCO in quanto quest'ultima riconosce dapprima l'instaurarsi di una bronchite cronica (BC) seguita, a sua volta, dalle alterazioni enfisematose a carico del parenchima polmonare (P) conseguenti al danno ostruttivo (O) che si verifica a livello delle piccole vie aeree.

Quando la BC si sovrappone al quadro tipico del deficit di alfa1-AT, si realizza una sindrome clinica simile alla BPCO caratterizzata da una maggior frequenza di riacutizzazioni batteriche e virali che caratterizza il decorso clinico di tali pazienti. L'evoluzione della sovrapposta BC tende inoltre ad aggravare il precedente quadro di enfisema, amplificandolo considerevolmente ed assommando gli effetti dell'enfisema centrolobulare, conseguenza della BC, a quelli dell'enfisema panlobulare, associato al deficit di alfa1-antitripsina.

## **Anatomia patologica e fisiopatologia dell'enfisema**

È ormai chiaro che l'evoluzione naturale della bronchite cronica è rappresentata dalla BPCO con possibile componente enfisematosa. Tale degenerazione alveola-

re è rilevata autopicamente in circa l'80% dei soggetti con BPCO. L'aumento di volume permanente degli spazi aerei è localizzato distalmente a livello del bronchiolo terminale ed è associato alla distruzione delle pareti alveolari.

All'esame istologico le pareti alveolari si presentano sottili con ridotta vascolarizzazione e fibre elastiche frammentate.

La confluenza di alveoli vicini e la loro sovradistensione danno luogo alle caratteristiche bolle.

Le diversa distribuzione all'interno dell'acino polmonare (bronchiolo terminale respiratorio e alveoli) può determinare differenti varianti morfologiche di enfisema (Fig. 6).

L'*enfisema centrolobulare o centroacinare* è caratterizzato dall'interessamento delle parti centrali dell'acino, ossia dei bronchioli terminali respiratori. In questa variante gli alveoli sono generalmente indenni.

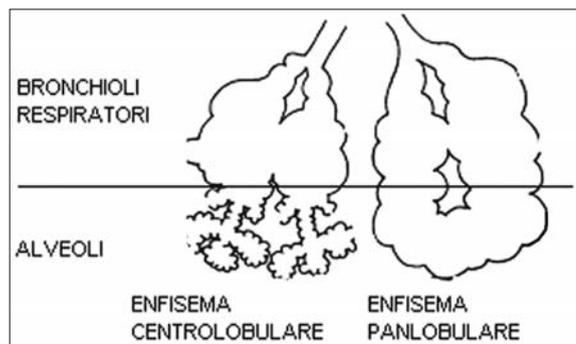
L'enfisema centrolobulare è il tipo di enfisema maggiormente correlato con il fumo di sigaretta ed è localizzato prevalentemente ai lobi superiori dei polmoni.

L'*enfisema panlobulare*, è associato al deficit di alfa1-antitripsina e presenta l'interessamento dell'intero acino (bronchioli respiratori e alveoli). Esso si localizza caratteristicamente alle basi polmonari e in soggetti relativamente giovani.

Una variante dei due principali tipi di enfisema è il cosiddetto enfisema *parasettale o distale*. Esso interessa le parti periferiche dell'acino (alveoli), mentre i bronchioli terminali respiratori risultano indenni. La localizzazione è prevalentemente in regione sottopleurica ed in prossimità di aree cicatriziali o di fibrosi. Le bolle localizzate in regione sottopleurica possono determinare episodi di pneumotorace spontaneo nei soggetti che ne sono portatori.

Da un punto di vista anatomico-clinico vengono distinti anche altri tipi di enfisema che tuttavia, pur presentando similitudini funzionali, presentano caratteristiche eziologiche differenti da quelle della BPCO. Tra questi il cosiddetto *enfisema vicariante o compensatorio*, che interessa un solo polmone o una regione di esso, dovuto al compenso iperdistensivo da perdita di funzione del restante tessuto polmonare o dopo resezione.

L'*enfisema senile* invece è caratterizzato da una degenerazione atrofica delle strutture polmonari dovuta all'età, con aumento relativo della quota di aria



**Fig. 6.** Le due principali varianti anatomopatologiche di enfisema polmonare

dovuta a iperdistensione dei bronchioli respiratori e dei dotti alveolari, mentre gli alveoli possono addirittura risultare più piccoli del normale.

In aggiunta, l'*enfisema acuto* da iperdistensione alveolare si realizza più frequentemente durante una grave crisi ostruttiva asmatica. In tale situazione l'aria entra dagli alveoli circostanti attraverso i pori di Kohn o i canali bronchiolo-alveolari di Lambert, oppure attraverso un'ostruzione parziale con meccanismo a valvola.

L'*enfisema bolloso* è caratterizzato dalla presenza, generalmente in sede sub-pleurica, di aree enfisematose di diametro superiore al centimetro. La loro rottura è una delle cause principali di pneumotorace severo.

Nell'*enfisema sottocutaneo* o *interstiziale* l'aumento del contenuto aereo interessa gli spazi aerei, come nei casi sin qui presentati, ma è dovuto ad una lacerazione parenchimale che favorisce l'ingresso dell'aria negli spazi interstiziali polmonari. Tale accumulo di aria interessa progressivamente anche il tessuto lasso mediastinico e successivamente il tessuto sottocutaneo.

Tutti questi quadri, a differenza dell'*enfisema centrolobulare* e *panlobulare*, non rientrano nella categoria etiologica della BPCO.

A livello fisiopatologico, il difetto fondamentale del polmone enfisematoso è una marcata riduzione della capacità di ritorno elastico dopo la sua distensione inspiratoria, a causa della distruzione delle fibre elastiche. La fase espiratoria, che fisiologicamente è rappresentata pressoché esclusivamente dal ritorno elastico polmonare, risulta alterata e gli alveoli tendono a restare iperdistesi.

In tale situazione i muscoli ausiliari espiratori vengono messi in azione, determinando un incremento della pressione intratoracica. Di conseguenza i bronchioli periferici (privi di cartilagine) vengono compressi e ridotti di calibro nel punto in cui la pressione intratoracica eccede la pressione dell'aria che fluisce all'interno dei bronchioli. Questo processo incrementa le resistenze delle vie aeree durante l'espirazione e rende sempre più difficoltosa l'espulsione dell'aria dagli alveoli iperdistesi.

La riduzione della superficie alveolo-capillare a causa della distruzione dei setti alveolari e della fusione di alveoli confinanti determina un'alterazione significativa degli scambi gassosi.

In particolar modo nell'*enfisema centroacinare*, nel quale la dilatazione interessa i bronchioli respiratori, si osserva una compromissione del trasferimento di O<sub>2</sub> dai bronchioli terminali agli alveoli. Infatti il trasporto di O<sub>2</sub> fino ai bronchioli terminali avviene normalmente per convezione, mentre dai bronchioli terminali agli alveoli esso ha luogo per diffusione. Pertanto un aumento di volume (dilatazione alveolare) a questo livello determina una riduzione della ventilazione (ipoventilazione) degli alveoli.

La capacità del paziente di incrementare la ventilazione determina, come vedremo tra breve, i due tipici quadri clinici dell'*enfisema* (*pink puffer* e *blue bloated*), anche se non tutti i pazienti con manifestazioni sistemiche della BPCO sono sempre riconducibili ad uno dei due fenotipi.

Quando si instaurano alterazioni della  $PO_2$  e della  $PCO_2$  nel sangue arterioso la spinta ipossica, cioè la sensibilità dei chemorecettori periferici alla ipossiemia, e la corrispondente sollecitazione ipercapnica a livello del centro midollare, stimolano nel paziente ipoventilante la ventilazione (aumento della frequenza respiratoria), per compensare i deficit di scambio.

Pertanto nei pazienti con una buona spinta ipossica, si potrà osservare un incremento della ventilazione tale da correggere l'ipossiemia arteriosa e aumentare l'eliminazione di  $CO_2$ . In tal modo il soggetto evita la cianosi, al costo di un aumento del lavoro respiratorio (tachipnea). Questi pazienti vengono infatti definiti *pink puffer* (sbuffatore rosa). Tale quadro è caratteristico dell'enfisema panlobulare, in cui gli squilibri V/Q sono limitati.

Nel caso invece il paziente presenti una spinta ipossica debole (generalmente soggetti con enfisema centrolobulare) in cui le alterazioni V/Q sono cospicue, lo stimolo ad iperventilare dipenderà prevalentemente dall'ipercapnia. È da ricordare tuttavia che il centro midollare tende ad adattarsi alle concentrazioni elevate di  $CO_2$ , pertanto lo stimolo ad iperventilare risulterà, in questi pazienti, deficitario. Inoltre l'ipossiemia cronica stimola la produzione di eritropoietina a livello renale, al fine di incrementare l'eritropoiesi. Questi meccanismi favoriscono la poliglobulia e la cianosi del paziente enfisematoso. Oltre a ciò l'ipossiemia alveolare determina, per riflesso ipossico, una vasocostrizione delle arteriole polmonari, favorendo un incremento delle resistenze vascolari del piccolo circolo, che si ripercuote sul ventricolo destro con un sovraccarico di pressione (cuore polmonare cronico). Frequentemente quindi questi pazienti presentano cianosi ed edemi declivi, e sono definiti *blue bloated* (blu e gonfio) (Tabella 6).

Infine, è bene ricordare che pazienti enfisematosi con ipercapnia presentano un quadro di acidosi respiratoria che può aumentare pericolosamente quando la ven-

**Tabella 6.** BPCO: Differenti manifestazioni di una malattia complessa. Non tutti i pazienti con manifestazioni sistemiche della BPCO sono sempre riconducibili ad uno dei due fenotipi. La natura eterogenea della BPCO, nella quale più organi sono coinvolti, consente di individuare pazienti che, a parità di limitazione funzionale respiratoria, presentano marcate differenze in alcuni parametri, quali: costituzione fisica; tolleranza allo sforzo; *performances* dei gas ematici, ognuno dei quali tende a confondere la classificazione clinica

<i>Blue bloated</i>	<i>Pink puffer</i>
Tosse	Tosse
Espettorato	Espettorato
Grave enfisema	Enfisema meno grave
Ipossiemia	Gas ematici ai limiti nella norma
Ipercapnia	Dispnea a riposo
Ipertensione polmonare	
Insufficienza cardiaca destra	

tilazione è depressa, o in seguito ad una ossigenoterapia mal controllata, oppure dopo la somministrazione di farmaci sedativi che deprimono il centro del respiro.

## **Aspetti clinici dell'enfisema**

Abbiamo già discusso come i pazienti enfisematosi si suddividono grossolanamente in due grandi categorie: il *pink puffer* (sbuffatore rosa) e il *blue bloated* (blu gonfio).

Questi due quadri clinici rappresentano gli estremi di una gamma assai vasta di presentazioni, nei quali possono prevalere le manifestazioni dell'uno o dell'altro tipo.

Anche l'esame obiettivo di un paziente enfisematoso può variare di molto in ragione del prevalere della componente bronchitica o di quella enfisematosa pura.

Potranno pertanto essere presenti, all'esame obiettivo, cianosi (labiale, sottotungueale), ippocratismo digitale, edemi declivi.

L'esame del torace, a causa della cronica iperinflazione, può evidenziare aumento dei diametri toracici, con la caratteristica deformazione "a botte", e una ridotta mobilità inspiratoria ed espiratoria.

La palpazione del torace negli enfisematosi severi può evidenziare una riduzione del fremito vocale tattile. Alla percussione invece può essere presente una iperfonesi plessica diffusa, con scomparsa dell'aia di ottusità cardiaca. La percussione rileva l'abbassamento delle basi polmonari, ipomobili, ed un allargamento delle regioni corrispondenti agli apici polmonari (campi di Krönig). Questi segni sono conferme indirette dello stato di iperinflazione presente in tali pazienti.

L'auscultazione del torace, nei pazienti prevalentemente bronchitici, evidenzierà un quadro con ronchi russanti o gementi diffusi, eventualmente associati a rantoli grossolani, mentre nei soggetti enfisematosi *pink puffers*, l'unico elemento rilevabile può essere rappresentato da una riduzione del murmure vescicolare su tutto l'ambito polmonare, causata dalla estesa distruzione dei setti alveolari.

Come per la bronchite cronica, non esistono alterazioni ematochimiche patognomoniche di enfisema polmonare. Solo il sospetto di deficit di alfa1-AT, in presenza di enfisema in un soggetto di età inferiore ai 50 anni, richiederà un'analisi elettroforetica delle proteine plasmatiche, con relativo dosaggio dei livelli dell'antiproteasi.

Nelle fasi avanzate della malattia, e più spesso nei pazienti *blue bloated*, è possibile riscontrare una poliglobulia (ematocrito > 50% e aumento dei globuli rossi). In presenza di poliglobulia il sangue diviene più viscoso e la VES tende a ridursi progressivamente. Pertanto in caso di sovrapposizione di un processo infettivo, la VES può risultare ingannevolmente nella norma.

L'emogasanalisi arteriosa riveste, nell'enfisema, un ruolo fondamentale nel valutare il grado di ipossiemia, ipercapnia, acidosi respiratoria e compenso renale.

La diagnosi di enfisema polmonare, oltre che basarsi sull'anamnesi e sui parametri clinici, richiede una conferma radiologica e soprattutto funzionale, attraverso le prove di funzionalità respiratoria (spirometria globale con valutazione del volume residuo).

L'Rx del torace mostra in genere una caratteristica iperdiafania dei campi polmonari, dovuta alla rarefazione della trama connettivale e vascolare, soprattutto nelle regioni periferiche del polmone. Alla radiografia del torace l'aumento del volume polmonare determina l'orizzontalizzazione delle coste e l'appiattimento del diaframma, insieme all'aumento dello spazio retrosternale (Fig. 7).

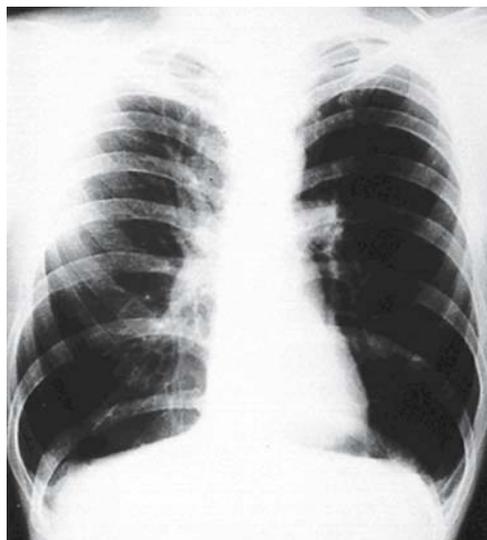
Nel soggetto *blue bloated* prevalgono segni radiologici relativi all'impegno del cuore destro, con congestione degli ili polmonari ed eventuale allargamento dell'ombra cardiaca.

All'ECG possono essere presenti i segni caratteristici del cuore polmonare cronico, con spostamento a destra dell'asse elettrico e onda P di tipo polmonare.

Gli esami di funzionalità respiratoria documentano la presenza di ostruzione con riduzione del FEV<sub>1</sub>, aumento del volume residuo e del rapporto RV/TLC (indice di Motley), riduzione dei massimi flussi espiratori (MEF) e della DL<sub>CO</sub>.

Alcuni studi radiologici hanno infine indicato la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) come un metodo non invasivo per la valutazione della gravità dell'enfisema. Tale metodica, tuttavia, riesce difficilmente a rilevare lesioni enfisematose inferiori a 0,5 mm di diametro. La HRCT si rivela pertanto particolarmente utile nella quantificazione morfologica dell'enfisema moderato e grave.

Il vantaggio principale della HRCT è che, oltre a fornire informazioni sulla distruzione degli alveoli polmonari, identifica zone specifiche del polmone dove la superficie alveolare è stata distrutta, consentendo di effettuare una mappa accurata della sua progressione e della localizzazione delle lesioni, particolarmente utile quando si voglia determinare l'efficacia della terapia nei pazienti con deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina oppure si debba ricorrere alla riduzione chirurgica del volume polmonare.



**Fig. 7.** Rx torace. Paziente con deficit di alfa1-antitripsina: iperinflazione polmonare bilaterale e componente bollosa distribuita prevalentemente alle basi polmonari

## Diagnosi di BPCO

L'approccio diagnostico al paziente con sospetta BPCO deve prendere in considerazione sia le caratteristiche cliniche sia quelle funzionali.

La diagnosi di BPCO dovrebbe essere considerata in tutti i soggetti con sintomi e con una storia di esposizione ai fattori di rischio, specialmente il fumo di sigaretta.

I *principali sintomi* della BPCO comprendono: tosse, espettorato e dispnea (Tabella 7).

Tali sintomi sono frequentemente soggetti ad episodi di riacutizzazione durante l'anno. Generalmente la tosse cronica e l'aumento dell'espettorato anticipano la comparsa dell'ostruzione delle vie aeree di alcuni anni, anche se non tutti gli individui che presentano tali sintomi svilupperanno in misura certa la malattia.

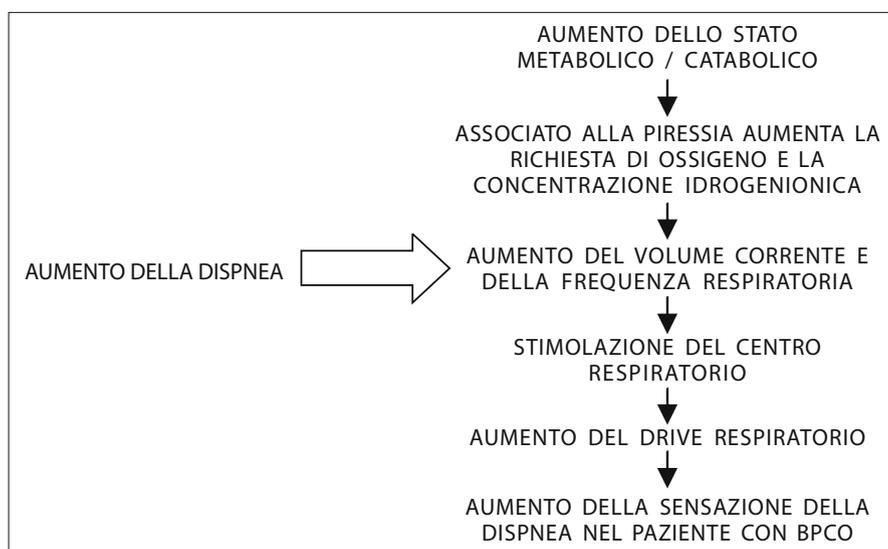
La *dispnea* è a carattere progressivo, aumenta nel tempo, diventa persistente e generalmente aumenta durante l'attività fisica e gli episodi di riacutizzazione. La dispnea nel soggetto BPCO è determinata dall'aumento delle resistenze delle vie aeree e dalla riduzione del ritorno elastico del polmone, che rendono l'atto respiratorio più difficoltoso (Figg. 8, 9).

**Tabella 7.** Diagnosi della BPCO: sintomatologia e fattori di rischio

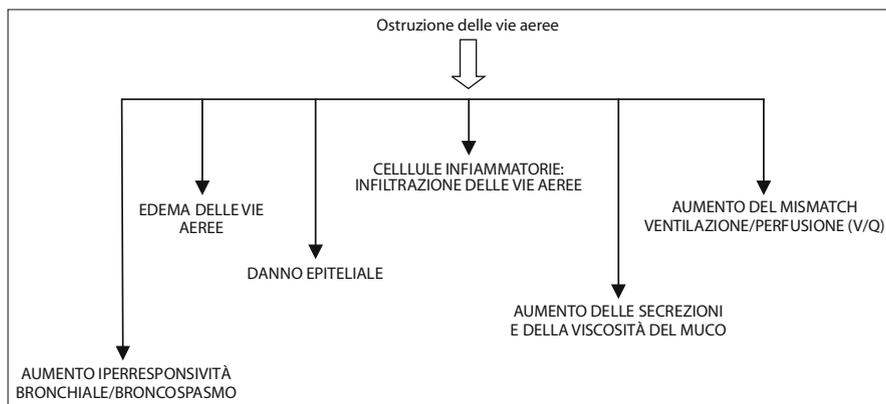
---

Tosse cronica  
 Espettorazione cronica  
 Dispnea (sotto sforzo, progressiva, persistente a riposo)  
 Fattori di rischio (fumo, esposizioni occupazionali)

---



**Fig. 8.** Fisiopatologia dell'aumento della dispnea nella BPCO da aumento dello stato metabolico/catabolico



**Fig 9.** Fisiopatologia dell'aumento della dispnea nella BPCO imputabile ad ostruzione delle vie aeree

La dispnea è un sintomo soggettivo che può essere valutato in maniera diversa da soggetto a soggetto. A riguardo sono stati applicati diverse modalità di misura (VAS, scala di Borg, questionario MRC).

In genere, i pazienti non si rivolgono al medico fino a quando i sintomi non interferiscono con il loro stile di vita, determinando spesso una diagnosi tardiva rispetto al decorso clinico della malattia. La maggior parte dei pazienti che soffrono di BPCO si rivolgono al medico a causa della dispnea che compare negli stadi più avanzati di malattia e limita la possibilità di svolgere le normali attività quotidiane.

La *tosse cronica* e l'*espettorato* abbondante nella BPCO sono frutto della ipersecrezione mucosa e della disfunzione della *clearance* mucociliare. L'espettorato prodotto contiene proteine plasmatiche, cellule infiammatorie e muco.

Una dettagliata raccolta anamnestica sarà incentrata su eventuali *esposizione a fattori di rischio* (fumo, inquinanti ambientali), familiarità e patologie pregresse respiratorie (asma, sinusite, poliposi nasale, broncopolmoniti), frequenza dei sintomi respiratori e riacutizzazioni, presenza di comorbidità (cardiologiche, reumatiche ecc.), trattamenti farmacologici in atto.

L'*esame obiettivo* deve ricercare i segni caratteristici di tale patologia (iperinflazione, basi ipomobili, cianosi), anche se la loro specificità non è elevata. All'ispezione è possibile osservare, in alcuni casi, la presenza di cianosi delle mucose, segni di iperinflazione polmonare (torace a botte, aumento del diametro toracico antero-posteriore, orizzontalizzazione costale, movimenti padarossi addominali), aumento della frequenza respiratoria, ortopnea, incremento dell'attività dei muscoli respiratori accessori, edemi periferici. Alla percussione si possono delimitare le basi polmonari e la loro ridotta mobilità. All'auscultazione è possibile riscontrare ronchi ruscanti, gementi e sibilanti, sibili e toni cardiaci parafonici.

La diagnosi deve essere sempre confermata dall'esame spirometrico.

La *radiografia del torace* può rilevare la presenza di segni di iperinflazione, come l'aumento dello spazio retrosternale, l'ispessimento della trama vascolo-bronchiale, l'appiattimento del diaframma e l'orizzontalizzazione costale, mentre

la TC ad alta risoluzione (HRCT) può evidenziare la presenza di una componente enfisematosa (bolle o iperdiafania dei campi polmonari) o evoluzione regionale fibrotica degli stadi avanzati (reticolo a nido d'ape), oltre che escludere patologie associate polmonari, quali le bronchiectasie.

L'*emogasanalisi* riveste un ruolo fondamentale. Essa dovrebbe essere eseguita ad ogni controllo nei soggetti con grave deficit funzionale. L'emocromo ci permette di valutare la presenza di una poliglobulia associata ad uno stato di iposiemia cronica.

In pazienti BPCO relativamente giovani (< 45 anni), o con familiarità, è consigliabile valutare la presenza di un deficit dell'alfa1-antitripsina. Una concentrazione sierica di alfa1-antitripsina al di sotto del 15-20% del normale è suggestiva di uno stato omozigote di deficienza.

L'*esame dell'espettorato* può favorire l'identificazione etiologica delle riacutizzazioni, anche se generalmente la terapia delle stesse è intrapresa empiricamente. Per l'esame dell'espettorato è indispensabile avere a disposizione un campione valido, raccolto al risveglio.

Il *test del cammino* di 6 minuti (6'WT), monitorato con saturimetro, permette di rilevare una possibile desaturazione arteriosa sotto sforzo in soggetti che a riposo presentano una saturimetria normale o ai limiti della norma.

Una valutazione di eventuali *disturbi durante il sonno* (apnee ostruttive) può completare la valutazione del paziente BPCO, soprattutto se si associa obesità.

L'*ecocardiografia bidimensionale*, specialmente con sonda transesofagea, permette di stimare la pressione arteriosa polmonare evidenziando un eventuale quadro di ipertensione polmonare ed ipertrofia ventricolare destra.

Negli stadi più avanzati si possono osservare altri sintomi e segni associati, tra cui la perdita di peso e l'anoressia. Episodi di emoftoe sono rari nei soggetti BPCO. Tale sintomo può risultare utile nella diagnosi differenziale con altre patologie (tubercolosi, bronchiectasie). Con l'evoluzione della patologia ostruttive e la progressiva invalidità del soggetto è possibile, che alla sintomatologia di fondo, si associ un quadro depressivo.

## **Classificazione della BPCO**

La stadiazione della BPCO è basata sul grado di ostruzione misurato all'esame spirometrico. Specifici valori di FEV<sub>1</sub> sono stati utilizzati come valori soglia tra le varie classi. Tutti i valori di FEV<sub>1</sub>, utilizzati per la stadiazione, si riferiscono a valori ottenuti dopo una broncodilatazione con  $\beta$ 2-agonista *short acting* (salbutamolo). Tali valori comunque non presentano necessariamente una stretta correlazione con i dati clinici.

Rimane pertanto ancora da stabilire se il FEV<sub>1</sub>, da solo, sia in grado di predire la gravità della malattia oppure se, come noi invece riteniamo, sia più utile ricorrere anche ad altri parametri che con maggior precisione possono definirne il livello di gravità (FRC, RV, DL<sub>CO</sub>, CI, volume di chiusura, ecc.).

L'impatto della BPCO sul paziente dipende non solo dal grado di ostruzione delle vie aeree, ma anche dalla severità dei sintomi, in particolare dispnea e diminuita capacità allo sforzo.

Le varie società scientifiche internazionali di area respiratoria, utilizzando negli anni scorsi diversi valori di riferimento del  $FEV_1$  per determinare i diversi gradi di ostruzione (lieve, moderato, severo), hanno contribuito a generare una situazione di difficile inquadramento e confronto dei dati ottenuti dai vari studi sulla malattia, il che riflette la difficoltà, presente ancora oggi, di classificare una patologia come la BPCO caratterizzata da una notevole variabilità ed eterogeneità clinica.

Negli ultimi anni il progetto GOLD unitamente alle linee guida ATS-ERS sulla BPCO, ha dato luogo ad una nuova classificazione della BPCO prendendo in considerazione oltre ai parametri funzionali ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ), anche alcune caratteristiche cliniche della malattia.

Tale classificazione suddivide i soggetti con BPCO, in base al  $FEV_1$  post-broncodilatazione, in quattro stadi (Tabella 8).

Nello *stadio 0* rientrano i soggetti a rischio con bronchite cronica, con sintomi di tosse cronica e espettorazione, mentre la funzionalità polmonare risulta ancora nella norma.

Nello *stadio I*, BPCO lievi, i pazienti presentano una riduzione del flusso aereo e generalmente tosse cronica ed espettorato.

Nello *stadio II*, BPCO moderati, i parametri funzionali presentano una riduzione del flusso aereo ( $50\% < FEV_1 < 80\%$  del teorico) insieme ad una progressione dei sintomi dispnoici. In questo stadio generalmente il paziente inizia a rivolgersi al medico per la comparsa di dispnea e tachipnea da sforzo.

**Tabella 8.** Classificazione GOLD-ATS/ERS 2004

Stadio BPCO	Caratteristiche
0: a rischio (bronchite cronica)	Spirometria normale Sintomi cronici (tosse, iperproduzione espettorato)
I: lieve	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$ del teorico Con o senza sintomi cronici (tosse, iperproduzione espettorato)
II: moderata	$FEV_1/FVC < 70\%$ $50 \leq FEV_1 \leq 80\%$ del teorico Con o senza sintomi cronici (tosse, iperproduzione espettorato)
III: grave	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30 \leq FEV_1 \leq 50\%$ del teorico Con o senza sintomi cronici (tosse, iperproduzione espettorato)
IV: molto grave	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ del teorico oppure $FEV_1 < 50\%$ con insufficienza respiratoria cronica

Classificazione su  $FEV_1$  post-broncodilatazione.

$FEV_1$ =volume espiratorio forzato al 1 secondo, FVC = capacità vitale forzata; insufficienza respiratoria cronica: ipossiemia arteriosa ( $PaO_2 > 60$  mmHg) con o senza ipercapnia ( $PaCO_2 > 50$  mmHg)

Nello *stadio III*, BPCO grave, i pazienti presentano un marcato peggioramento dell'ostruzione al flusso delle vie aeree, dispnea ingravescente e ripetute riacutizzazioni, che determinano un importante impatto sulla qualità di vita del soggetto.

Lo *stadio IV*, BPCO molto grave, è caratterizzato da una severa ostruzione ( $FEV_1 < 30\%$  del teorico) o dalla presenza di un quadro di insufficienza respiratoria cronica (ipossiemia:  $PaO_2 < 60$  mmHg con possibile ipercapnia:  $PaCO_2 > 50$  mmHg). Inoltre il quadro di insufficienza respiratoria può determinare effetti a livello cardiaco con formazione del cuore polmonare (insufficienza cardiaca destra) e conseguenti aumento delle pressioni venose giugulari ed edemi declivi.

Anche i pazienti con un  $FEV_1 > 30\%$  che presentano quadri di insufficienza respiratoria ( $PaO_2 < 60$  mmHg  $\pm$  ipercapnia) o di cuore polmonare cronico rientrano nel IV stadio.

## Diagnosi differenziale

Nella diagnosi differenziale della BPCO devono essere prese in considerazione tutte le patologie ostruttive che possono interessare l'albero bronchiale, come asma e bronchiectasie, le patologie infiammatorie-infettive, come broncopolmoniti, tubercolosi, bronchite cronica, bronchite acuta, polmoniti, e le ostruzioni da formazioni endobronchiali (ad es. tumori) (Tabella 9).

Tuttavia la BPCO in alcuni casi può coesistere con altre patologie, rendendo la diagnosi più impegnativa. Un classico esempio è la possibilità che le due patologie ostruttive, BPCO e asma, siano presenti nello stesso soggetto. Entrambe possono presentare la stessa sintomatologia, anche se l'asma ha carattere più variabile e discontinuo. Abbiamo osservato in precedenza come i due tipi di infiammazione siano sostenuti da cellule e mediatori differenti (eosinofili, CD4+ nell'asma; neutrofilo, macrofagi e CD8+ nella BPCO) che presentano anche una differente sensibilità al trattamento corticosteroidico. La diagnosi differenziale tra le due patologie ostruttive resta pertanto di natura fisiopatologica, avendo l'asma una ostruzione reversibile al test con broncodilatatore, mentre la BPCO, pur potendo presentare una minima quota di reversibilità, è di tipo irreversibile o scarsamente reversibile.

I processi infettivi (broncopolmoniti e polmoniti), così come le stesse riacutizzazioni bronchitiche, possono essere differenziate per le caratteristiche di acuità di tali processi, per il rapido peggioramento della sintomatologia respiratoria (dispnea, tosse), nonché per la possibile presenza di febbre e modificazioni rilevanti delle caratteristiche dell'espettorato (purulenza). Nella gestione della BPCO le riacutizzazioni devono essere prontamente riconosciute e trattate adeguata-

**Tabella 9.** Diagnosi differenziale della BPCO

- 
- |                            |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| • Asma                     | • Tubercolosi                        |
| • Bronchiectasie           | • Tumori endobronchiali              |
| • Broncopolmonite          | • Insufficienza cardiaca congestizia |
| • Bronchiolite obliterante |                                      |
-

mente, per evitare una più rapida progressione della malattia ostruttiva degenerativa. Durante le riacutizzazioni, infatti, si è osservato a livello dell'espettorato, e in alcuni studi biotipici, un aumento del numero degli eosinofili e dei neutrofilo, con relativo aumento dell'azione lesiva tessutale. Fisiopatologicamente le riacutizzazioni sono caratterizzate da un peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione, con conseguente aggravamento della ipossiemia arteriosa. In tale situazione si può riscontrare: edema, ipersecrezione, broncocostrizione, alterazione degli scambi gassosi e fatica dei muscoli respiratori.

## Prognosi

La storia naturale dei soggetti con BPCO è caratterizzata da un decorso progressivo della malattia, specialmente se continua l'esposizione agli agenti eziologici responsabili. Tuttavia non tutti i soggetti presentano lo stesso andamento evolutivo.

Fletcher e Peto nel loro classico diagramma, hanno descritto i possibili andamenti che diversi gruppi di pazienti possono presentare nella progressione della patologia ostruttiva. Ognuno di essi presenta una differente inclinazione della curva di progressione, per cui il grado di evoluzione della BPCO nel corso degli anni può essere più o meno rapido.

La gravità dell'ostruzione bronchiale influenza la sopravvivenza. La mortalità dei pazienti con  $FEV_1 > 50\%$  è confrontabile con quella della popolazione generale. La mortalità a 10 anni risulta lievemente aumentata in quelli con  $FEV_1$  compreso fra il 35 e il 50%. I pazienti con  $FEV_1 < 0,75$  l (20% del  $FEV_1$ ) presentano una mortalità del 30% ad un anno e del 95% a 10 anni.

L'ipercapnia associata all'ipossiemia è un fattore prognostico sfavorevole. La morte dei pazienti con BPCO è generalmente causata da una complicanza medica, come l'insufficienza respiratoria acuta, gravi polmoniti, pneumotorace, aritmie cardiache o embolia polmonare.

L'educazione del paziente BPCO riveste un ruolo importante al fine di eliminare i fattori di rischio e riconoscere prontamente le riacutizzazioni e la progressione dei sintomi respiratori.

Il problema principale delle patologie infiammatorie-degenerative respiratorie è che il polmone perde le sue caratteristiche anatomo-funzionali, non rigenerandosi. Fisiologicamente la funzione polmonare raggiunge il suo massimo potenziale tra i 20 e i 30 anni e poi declina gradualmente. Se il declino naturale è accelerato da fattori esterni come il fumo di sigaretta, compaiono i sintomi respiratori e, negli stadi avanzati, l'insufficienza respiratoria.

La suscettibilità a sviluppare la malattia è diversa nei vari soggetti, per cui risulta difficile prevedere l'evoluzione a lungo termine. Abbiamo visto come il declino funzionale nei soggetti suscettibili varia da 48 a 91 ml/anno, con picchi di 200 ml/anno contro i 20-30 ml/anno dei soggetti sani non fumatori.

Nei numerosi studi riportati in letteratura sulla risposta terapeutica (broncodilatatori e corticosteroidi) dei pazienti con BPCO, la percentuale di pazienti che

migliorano i valori funzionali respiratori risulta limitata al 10-20%. Ancora più scoraggianti sono i dati raccolti riguardanti gli effetti della terapia sulla riduzione del declino del FEV<sub>1</sub> e sulla sopravvivenza.

## Terapia della BPCO

Gli obiettivi della gestione terapeutica della BPCO comprendono la prevenzione della progressione della patologia, la riduzione dei sintomi, il miglioramento della capacità allo sforzo e della qualità di vita, la prevenzione e il trattamento delle complicanze e delle riacutizzazioni, la riduzione della mortalità e degli effetti collaterali del trattamento (Tabella 10).

Tra i provvedimenti generali *smettere di fumare* è estremamente importante, ed è l'unico provvedimento associato alla riduzione del declino progressivo del FEV<sub>1</sub>. Vanno inoltre evitate eventuali esposizioni ad irritanti chimici ed inquinanti aerei.

La gestione del paziente deve basarsi sul corretto inquadramento della severità dei sintomi e dei parametri funzionali. Infatti un corretto trattamento farmacologico permette di controllare la sintomatologia, migliorare la qualità di vita e ridurre la frequenza e la severità delle riacutizzazioni.

La spirometria permette di monitorare la progressione della malattia e valutare la risposta terapeutica.

I farmaci attivi sul calibro bronchiale sono rappresentati da: anticolinergici,  $\beta_2$ -agonisti e, in misura indiretta, le metilxantine e i cortisonici. Essi presentano meccanismi d'azione e recettori diversi e, in alcuni casi, anche sinergismo, trovando spesso un buon impiego in associazione (Tabella 11).

**Tabella 10.** Obiettivi del trattamento della BPCO

- 
- |  |   |
|--|---|
| • Prevenire la progressione della malattia | • Prevenire e curare le riacutizzazioni             |
| • Migliorare i sintomi                     | • Prevenire e trattare le complicanze               |
| • Migliorare la tolleranza allo sforzo     | • Ridurre la mortalità                              |
| • Migliorare lo stato di salute            | • Minimizzare gli effetti collaterali della terapia |
- 

**Tabella 11.** Farmaci utilizzati nella BPCO

### Broncodilatatori

Per via inalatoria: anticolinergici (tiotropio, ipratropio, ossitropio bromuro);  $\beta_2$ -agonisti (salbutamolo, formoterolo, salmeterolo)

Per via sistemica: metilxantine (teofillina, aminofillina)

### Corticosteroidi

Per via inalatoria: beclometasone dipropionato, flunisolide, budesonide, fluticasone propionato

Per via sistemica: prednisone, metilprednisolone, deflazacort

### Mucolitici

Per via inalatoria e sistemica: N-acetilcisteina, ambroxol, carbossimetilcisteina

### Ossigenoterapia

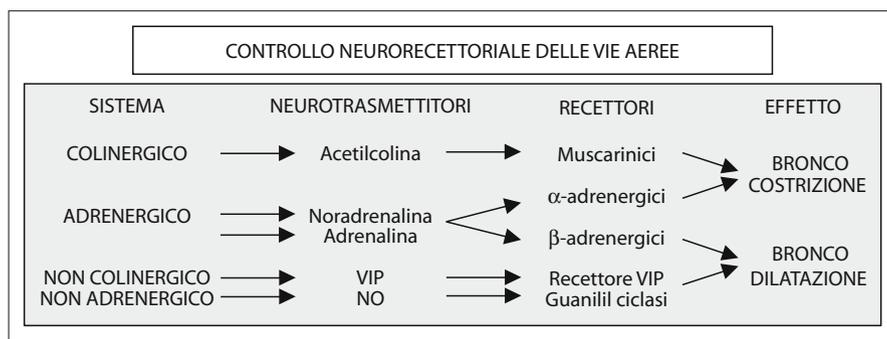
---

Il controllo neurorecettoriale delle vie aeree risulta determinato da differenti sezioni del sistema nervoso autonomo (sistema colinergico, adrenergico e non colinergico-non adrenergico) (Fig. 10).

I recettori muscarinici e  $\beta$ 2-adrenergici presentano un'azione regolatoria sul tono bronchiale con meccanismi di feedback ed autoregolazione (Tabella 12).

La scelta terapeutica va operata sulla base dell'eventuale presenza di controindicazioni e della risposta individuale a ogni singolo farmaco (Tabella 13).

I farmaci broncodilatatori (anticolinergici e  $\beta$ 2-agonisti) aumentano il FEV<sub>1</sub>, generalmente modificando il tono della muscolatura liscia bronchiale. Tali farmaci, migliorando il riempimento polmonare, tendono a ridurre l'ipe-



**Fig. 10.** Controllo neurorecettoriale delle vie aeree

**Tabella 12.** Controllo neurorecettoriale delle vie aeree

Sistema nervoso	Parasimpatico	Simpatico
Meccanismo d'azione	Gli anticolinergici bloccano l'azione dell'acetilcolina a livello dei recettori colinergici, causando broncodilatazione	I $\beta$ 2-agonisti stimolano i recettori adrenergici, causando broncodilatazione
Localizzazione recettoriale (*)	Recettori colinergici presenti soprattutto a livello delle grandi vie aeree e delle biforcazioni bronchiali (**)	Recettori adrenergici presenti prevalentemente a livello delle piccole vie aeree
Variazione con l'età	Sovreregolazione relativa dei recettori colinergici come conseguenza del cambiamento dei recettori adrenergici	Diminuzione del numero e sensibilità dei recettori adrenergici (***)
Razionale della terapia combinata di anticolinergici e $\beta$ 2-agonisti	Differente meccanismo e sito d'azione complementare l'uno all'altro (*)	

(\*) Campbell S (1999) Arch Intern Med 159:156-160

(\*\*) Sorkness RL, Calhoun WJ, Busse WW. Neural control of the airways and cholinergic mechanisms. In: Weiss EB, Stein M (eds) Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics. Boston, p 217

(\*\*\*) Canadian Thoracic Society Workshop Group (1992) CMAJ 147:420-28

**Tabella 13.** Effetti dei farmaci broncodilatatori

$\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione (ad es. salbutamolo)	$\beta$ 2-agonisti a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo)	Anticolinergici (ipratropio, ossitropio, tiotropio bromuro)
Aumento del FEV <sub>1</sub> Riduzione della dispnea Aumento della capacità all'esercizio fisico Miglioramento dello stato di salute	Aumento del FEV <sub>1</sub> Riduzione dei sintomi Aumento della capacità all'esercizio fisico Miglioramento dello stato di salute Riduzione della frequenza delle riacutizzazioni	Aumento del FEV <sub>1</sub> Riduzione dei sintomi Aumento della capacità all'esercizio fisico Riduzione della frequenza delle riacutizzazioni Miglioramento dello stato di salute Miglioramento della qualità del sonno
Granulometria ideale: particelle con diametro aerodinamico < 2 $\mu$ m	Granulometria ideale: particelle con diametro aerodinamico < 2 $\mu$ m	Granulometria ideale: particelle con diametro aerodinamico compreso fra 3 e 5 $\mu$ m
Sistema di erogazione dei farmaci per via inalatoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aerosol dosato pressurizzato (MDI) + ev. distanziatore</li> <li>• nebulizzatore pneumatico</li> </ul>	Sistema di erogazione dei farmaci per via inalatoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aerosol dosato pressurizzato (MDI) + ev. distanziatore</li> <li>• inalatore di polvere secca (DPI)</li> </ul>	Sistema di erogazione dei farmaci per via inalatoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inalatore di polvere secca (DPI) (tiotropio bromuro)</li> <li>• aerosol dosato pressurizzato (MDI) + ev. distanziatore (ipratropio bromuro, ossitropio bromuro)</li> <li>• Nebulizzatore pneumatico: (ipratropio bromuro, ossitropio bromuro)</li> </ul>

MDI: *metered dose inhaler* (bombolette pressurizzate); DPI: *dry powder inhaler* (inalatore di polvere secca)

rinflazione dinamica a riposo e sotto sforzo. Migliorano inoltre la capacità allo sforzo fisico.

I broncodilatatori sono i principali farmaci utilizzati nella BPCO, nonostante l'ostruzione bronchiale sia irreversibile o parzialmente reversibile. Una parziale reversibilità dopo somministrazione di anticolinergici e  $\beta$ 2-agonisti agonisti è comunque frequente. I pazienti con maggiore risposta ai broncodilatatori mostrano un minor declino annuale di FEV<sub>1</sub> e maggiore sopravvivenza, anche se un lungo trattamento con broncodilatatori non sembra influenzare il declino della funzione respiratoria.

La principale azione dei  $\beta$ 2-agonisti (salbutamolo, salmeterolo, formoterolo) è quella di favorire il rilascio del muscolo liscio bronchiale attraverso la stimolazione dei recettori  $\beta$ 2-adrenergici, i quali danno luogo ad un aumento dell'AMPciclico e antagonizzano l'azione dei broncocostrittori. Inoltre questi farmaci hanno anche un'azione attiva sulle ciglia vibratili dell'epitelio respiratorio, per cui possono aumentare la velocità di trasporto del muco.

**Tabella 14.** Azione recettoriale muscarinica e beta-adrenergica

- Recettori muscarinici  
M1: localizzati nei gangli parasimpatici, responsabili del mantenimento del tono colinergico  
M2: recettori preganglionali localizzati sulle terminazioni nervose del muscolo bronchiale liscio, inibiscono il rilascio di ACh (autorecettori)  
M3: localizzati sul muscolo bronchiale liscio, mediano l'effetto contrattile dell'ACh
- Recettori  $\beta_2$  adrenergici  
Recettori presinaptici posti sui neuroni postgangliari colinergici del vago inibiscono, aumentando l'AMPc, il rilascio di ACh a livello delle terminazioni nervose bronchiali, sviluppano tolleranza farmacologica e inibiscono il sistema NANC

La via di somministrazione maggiormente utilizzata per i  $\beta_2$ -agonisti è l'inhalazione del farmaco con: a) aerosol dosato pressurizzato (MDI, *metered dose inhaler*) eventualmente associato ad un distanziatore; b) nebulizzatore. Fra i  $\beta_2$ -agonisti, quelli a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo) sono da preferire nel trattamento cronico, avendo una durata d'azione di circa 12 ore.

Gli *agenti anticolinergici* (ipratropio, ossitropio, tiotropio bromuro) presentano un'azione broncodilatatrice bloccando gli effetti dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici M3 (Tabella 14).

L'elemento fisiopatologico dominante dell'ostruzione bronchiale nella BPCO è rappresentato dall'ipersecrezione mucosa, controllata da nervo vago, e dall'incremento del tono muscolare bronchiale, innescato da meccanismi colinergici. I broncodilatatori colinergici assumono pertanto un ruolo particolare nel trattamento della BPCO grazie alla loro caratteristica farmacologica, che si rivela in grado di ridurre il tono vagale colinergico.

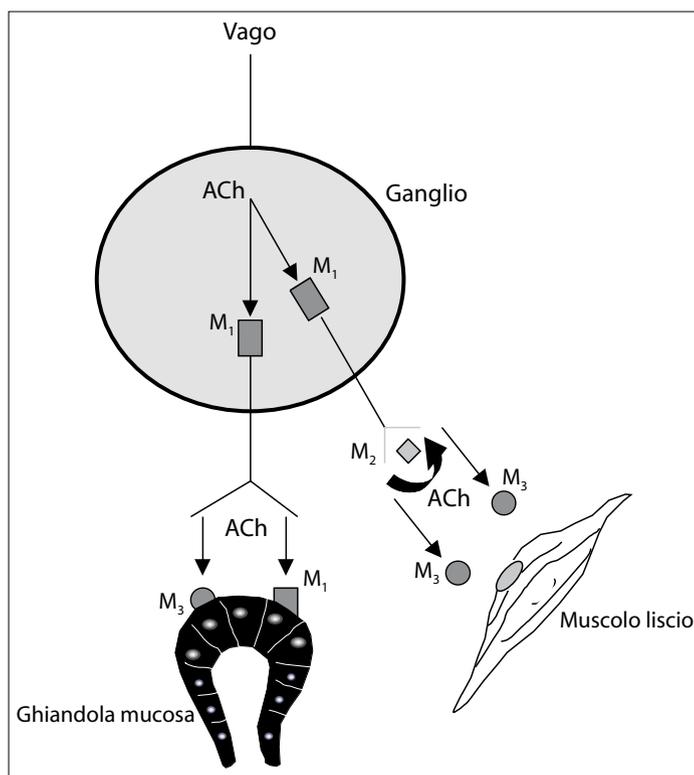
Dei 5 recettori muscarinici (M1, M2, M3, M4, M5) che sono stati identificati nell'uomo, solo i sottotipi M1, M2 e M3 si rinvencono nelle vie aeree umane dove hanno dimostrato di svolgere differenti funzioni.

I recettori M1 sono localizzati a livello dei gangli parasimpatici dove facilitano la trasmissione colinergica e aumentano quindi la risposta broncocostrittiva mediata dall'acetilcolina. Il loro blocco determina una broncodilatazione e una riduzione del riflesso broncocostrittore.

I recettori M2 sono posti a livello delle terminazioni dei nervi colinergici dove agiscono con un meccanismo di *feed-back* inibitorio sul rilascio di acetilcolina, per cui un blocco dei recettori M2 (autorecettori) determina un aumento del rilascio di acetilcolina e un effetto di broncocostrizione.

I recettori M3 sono posti in sede post-gangliare sulla muscolatura liscia bronchiale, nonché a livello delle ghiandole mucose. Mediano la contrazione del muscolo liscio bronchiale e la secrezione ghiandolare indotta dall'acetilcolina. Il blocco dei recettori M3 determina una broncodilatazione e può contribuire a ridurre la produzione di muco (Figura 11).

I recettori M1 e M3, stimolati dall'acetilcolina, mediano l'effetto colinergico determinando una broncocostrizione, mentre i recettori M2 inviano un segnale



**Fig. 11.** Sottotipi di recettori muscarinici nelle vie aeree (M1, M2, M3). I recettori M1 facilitano la neurotrasmissione attraverso i gangli parasimpatici ed esaltano i riflessi colinergici. I recettori M2 agiscono come autorecettori a livello dei nervi colinergici post-gangliari, inibendo il rilascio di acetilcolina con un meccanismo di *feed-back* negativo. I recettori M3, presenti a livello del muscolo liscio e delle ghiandole mucose delle vie aeree evocano, se stimolati, broncocostrizione e secrezione di muco

di feedback negativo alla terminazione del nervo pregiunzionale e riducono ulteriormente il rilascio di acetilcolina. Un anticolinergico ideale dovrebbe, quindi, bloccare preferibilmente i recettori M1 e M3 e mantenere la funzionalità del recettore M2 (Tabella 15).

Relativamente alla risposta broncodilatatrice nei pazienti con BPCO, molti studi hanno dimostrato che gli anticolinergici, in particolare tiotropio, sono equivalenti o superiori ai  $\beta_2$ -agonisti.

La mono-somministrazione per via inalatoria di tiotropio, caratterizzato da una durata d'azione di 24 ore, ha infatti dimostrato un effetto superiore, sulla dispnea nei pazienti con BPCO, rispetto a quanto osservato sia con placebo, sia con ipratropio (somministrato 4 volte al giorno), sia con salmeterolo (somministrato 2 volte al giorno).

Celli et al. (2003) hanno poi dimostrato che il tiotropio promuove una significativa riduzione dei volumi polmonari rispetto al placebo, mentre O'Donnell DE et al. e Magnussen H et al. (2002) hanno dimostrato che la capacità inspiratoria prima dell'inizio del test da sforzo è risultata significativamente più alta nei pazienti trattati con tiotropio e che quest'ultimo migliora significativamente la *performance* dello sforzo a carico costante. Il tiotropio si è inoltre rivelato in gra-

**Tabella 15.** I tre sottotipi di recettori muscarinici presenti nelle vie aeree. Confronto fra tiotropio e ipratropio bromuro in termini di emivita di dissociazione del complesso farmaco-recettore per i recettori umani M1, M2 e M3 clonati ed espressi in ovociti di criceto cinese (CHO). Il tiotropio bromuro rappresenta un antagonista competitivo potente e altamente specifico dell'acetilcolina. Svolge infatti un prolungato effetto farmacologico sui recettori muscarinici M1 ed M3 e una relativa breve durata d'azione sui recettori M2, promuovendo una prolungata broncodilatazione che dura oltre 24 ore, caratteristica che lo rende un farmaco ideale per la monosomministrazione giornaliera

Recettori muscarinici	Funzioni	Emivita di dissociazione di tiotropio dal recettore (ore)	Emivita di dissociazione di ipratropio dal recettore (ore)
M1	Aumentano la bronco-ostruzione facilitando il rilascio di ACh	14,6	0,11
M2	Inibiscono il rilascio di ACh	3,6	0,035
M3	Responsabili della bronco-ostruzione	34,7	0,26

do di migliorare la tolleranza allo sforzo e di ridurre l'iperinsufflazione prima e durante l'esercizio fisico, nonostante un aumento della ventilazione sotto sforzo. Una possibile spiegazione di tali fenomeni potrebbe risiedere nell'aumento della capacità inspiratoria associato all'inalazione di tiotropio bromuro.

Trattandosi di un anticolinergico, l'effetto collaterale più frequente con il tiotropio è rappresentato dalla secchezza delle fauci, sintomo solitamente lieve e che spesso si risolve continuando la terapia.

Mentre i farmaci anticolinergici producono un rilasciamento del muscolo liscio bronchiale attraverso i meccanismi anzidetti, i  $\beta_2$ -agonisti inducono una broncodilatazione attraverso la stimolazione dei recettori  $\beta_2$  conducendo ad un aumento dell'AMPc (al pari di quanto si osserva con gli inibitori delle fosfodiesterasi, quali le metilxantine). I  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione, quale il salbutamolo, hanno un'inizio più rapido ma una più breve durata d'azione rispetto agli anticolinergici. Per tale motivo i  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione trovano utile collocazione nel trattamento d'urgenza del broncospasmo acuto.

I  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione, salmeterolo e formoterolo, si differenziano fra loro per quanto riguarda la rapidità d'azione. Il formoterolo, infatti, è dotato di una più rapida insorgenza dell'effetto broncodilatante (50% della broncodilatazione massima dopo un minuto e 90% dopo un tempo massimo di dieci minuti). Il salmeterolo, invece, raggiunge il 90% della broncodilatazione massima a 60 minuti e il picco d'azione fra la seconda e la terza ora. Gli effetti collaterali dei  $\beta_2$ -agonisti sono rappresentati, prevalentemente da: tachicardia, aritmie, alterazioni elettrocardiografiche, ischemia miocardica, tremori, agitazione, iperglicemia, ipopotassiemia, ipofosfatemia, ipomagnesiemia e aumento degli acidi grassi liberi non esterificati.

Un vantaggio terapeutico derivante dalle differenze di modalità d'azione e durata fra anticolinergici e  $\beta_2$ -agonisti è che la loro combinazione si rivela particolarmente utile nell'incrementare la broncodilatazione, rispetto alla singola classe di farmaci, e nel ridurre gli effetti collaterali, in particolare la tachifilassi presente dopo trattamento prolungato con  $\beta_2$ -agonisti.

Relativamente agli effetti dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (tiotropio, salmeterolo, formoterolo) nella BPCO, è stato osservato che tali farmaci sono in grado di migliorare la funzione respiratoria e i sintomi, nonché di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute (Tabella 16).

Le *metilxantine* (teofillina, aminofillina) agiscono attraverso un'inibizione della fosfodiesterasi e presentano un effetto broncodilatatore nettamente inferiore rispetto a quello degli anticolinergici e dei  $\beta_2$ -agonisti. Riducono la fatica della muscolatura respiratoria, promuovono la *clearance* mucociliare mediante un aumento della frequenza del battito ciliare ed un aumento del flusso d'acqua verso il lume bronchiale, stimolano i centri respiratori aumentando la risposta ventilatoria all'ipossimemia e all'ipercapnia, incrementano la contrazione del diaframma e dei muscoli respiratori migliorando la meccanica polmonare, svolgono effetto vasodilatante a livello del circolo polmonare riducendo la pressione arteriosa polmonare, migliorano la funzionalità ventricolare destra. Le metilxantine possono inoltre svolgere attività antinfiammatoria ed immunomodulante. La loro somministrazione, per via orale o ev, può essere particolarmente utile nei pazienti con problemi respiratori notturni. In seguito all'uso di tali farmaci, nonostante il miglioramento della sintomatologia, non si osserva nessuna modificazione spirometrica. I benefici sintomatologici sono invece piuttosto da imputare ad un riduzione del volume residuo. Purtroppo i più frequenti effetti collaterali (aritmie, tremori, agitazione) e il ristretto *range* terapeutico ematico, compreso tra i 5 e i 15  $\mu\text{g/ml}$ , ne limitano l'utilizzo a vantaggio degli altri broncodilatatori. Le variazioni funzionali epatiche indotte dall'età, possono inoltre indurre un elevato rischio di tossicità di tali farmaci negli anziani. Nei soggetti anziani, infine, soprattutto se cardiopatici, la teofillina, al pari dei  $\beta_2$ -agonisti, va utilizza-

**Tabella 16.** Efficacia dei broncodilatatori a lunga durata d'azione nella BPCO [modificato da: Tashkin DP, Cooper CB (2004), Chest 125:249-259]

Farmaco	Incremento della funzione respiratoria	Riduzione della sintomatologia	Riduzione della frequenza delle riacutizzazioni	Miglioramento dello stato di salute
Tiotropio	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Formoterolo	↑↓	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
Salmeterolo	↑↑	↑↑↑	↑↓	↑↓

↑↑↑ = Superiore a placebo, ipratropio e salmeterolo

↑↑ = Superiore a placebo e ipratropio

↑ = Superiore a placebo

↑↓ = Effetto ambiguo

ta con estrema cautela considerato che a tale età gli effetti collaterali possono manifestarsi anche a concentrazioni plasmatiche comprese nel *range* terapeutico (Fig. 12, Tabelle 17, 18).



**Fig 12.** Effetti collaterali delle teofilline in rapporto alla concentrazione plasmatica del farmaco

### Tabella 17. Teofilline

- Utilizzate come farmaci di terza scelta, in particolare quando la risposta agli anticolinergici e ai  $\beta_2$ -agonisti è scarsa
- Inducono frequenti effetti collaterali (nausea, aritmie, tremori, agitazione)
- Necessitano monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche
- I livelli plasmatici risentono degli effetti di terapie concomitanti e del fumo

### Tabella 18. Clearance della teofillina

Aumento della *clearance* (aumento della concentrazione plasmatica)

- Rifampicina, etanolo, fenobarbitone
- Fumo di tabacco e marijuana
- Età pediatrica
- Dieta (basso contenuto di carboidrati ed elevato contenuto di proteine)
- Carne alla brace

Riduzione della *clearance* (riduzione della concentrazione plasmatica)

- Eritromicina, ciprofloxacina, allopurinolo, cimetidina
- Malattie del fegato
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Infezioni virali e vaccinazioni
- Polmoniti
- Dieta ad elevato contenuto di carboidrati

L'uso dei corticosteroidi (CS) nella BPCO è stato a lungo discusso ed è controverso. Questi farmaci non danno beneficio alla maggior parte dei pazienti con BPCO stabile, visto che l'infiammazione della BPCO non risponde ai corticosteroidi, neanche se somministrati ad alte dosi (sia per via inalatoria sia per via sistemica), diversamente da quanto si verifica nell'asma. Tuttavia, nel 15-20% dei pazienti, si osserva un lieve miglioramento della funzione respiratoria dopo la loro somministrazione. Generalmente si consiglia di continuare la terapia con CS solo in quelli che presentano una risposta funzionale al trattamento steroideo dopo tre mesi. Diversi studi hanno valutato l'efficacia degli steroidi nella BPCO sul declino del FEV<sub>1</sub> e sulla sopravvivenza, senza osservare grandi effetti a riguardo.

Un trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria può migliorare i sintomi in un gruppo definito di pazienti, aumentando la qualità di vita e riducendo il numero di riacutizzazioni, senza esplicitare però alcun effetto sulla progressione della malattia e sul declino del FEV<sub>1</sub>. I CS per via inalatoria andrebbero comunque riservati a pazienti con BPCO con frequenti riacutizzazioni e un FEV<sub>1</sub> < 40%.

I CS orali si sono rivelati in grado di ridurre i tempi di ricovero in ospedale e le riacutizzazioni gravi. Per contro essi non sono necessari nelle riacutizzazioni lievi. Nel caso vengano somministrati CS orali il rischio di effetti collaterali (aumento dell'appetito, ritenzione di liquidi, osteoporosi, cataratta, miopia, diabete, ipertensione) è particolarmente elevato ed è dose e tempo-dipendente. Alcuni pazienti con concomitante asma possono mostrare una risposta ai CS. Tali pazienti, tuttavia, non sono classificabili come BPCO ma come asmatici e pertanto vanno trattati con CS per via inalatoria a lungo termine.

Recenti *trials* clinici hanno evidenziato come la *terapia di combinazione* con  $\beta$ 2-agonisti e corticosteroidi per via inalatoria possa migliorare la funzione respiratoria e ridurre la sintomatologia più efficacemente dei singoli farmaci. Gli effetti terapeutici più evidenti, intesi come riduzione delle riacutizzazioni e miglioramento dello stato di salute, sono stati osservati nei pazienti con un FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto. Tuttavia è stata osservata una conflittualità di risultati quando le diverse terapie di combinazione (salmeterolo/fluticasone – formoterolo/budesonide) sono state comparate con i singoli farmaci, suggerendo l'esecuzione di ulteriori studi a tale proposito.

Il *vaccino antinfluenzale* riduce la severità delle complicanze e la mortalità dovuta ad esse di circa il 50%. Anche il *vaccino antipneumococcico*, della durata di 5 anni, può risultare utile nella prevenzione delle riacutizzazioni. I *derivati batterici*, bactolisati immunostimolanti contenenti estratti derivati da differenti specie batteriche patogene per l'apparato respiratorio, attivano i macrofagi polmonari, aumentando il rapporto dei linfociti CD4/CD8 e modificando il livello di varie citochine polmonari.

Pazienti con espettorato particolarmente denso e viscoso possono trarre beneficio dall'uso dei *mucolitici*. Nella BPCO, ha dimostrato una buona azione la N-acetilcisteina, farmaco antiossidante con azione diretta sul muco in quanto è in grado di spezzare i legami disolfurici delle mucoproteine a opera del sulfidrilico libero. L'N-acetilcisteina (NAC), sembra favorire una riduzione della gra-

vità e della frequenza delle riacutizzazioni. La NAC, grazie al suo gruppo SH, è in grado di inattivare  $H_2O_2$ , radicale idrossilico ( $OH^+$ ) e acido ipocloroso (HOCl). Inoltre la NAC è in grado di indurre la produzione cellulare di GSH mentre, a livello plasmatico, induce una riduzione dei livelli di mieloperossidasi ed elastasi. La NAC, infine, avendo mostrato di poter ridurre il progressivo declino della funzione respiratoria, può essere utilizzata nella terapia a lungo termine della BPCO.

Quanto ai farmaci ad azione indiretta (ambroxol, carbosimetilcisteina), che agiscono sulle cellule mucosecerneti regolandone capacità e qualità secretiva, questi agiscono sull'idrofilia dell'escreato, sul trasporto mucociliare e sulla produzione di surfattante alveolare.

I *farmaci antitosse* sono utilizzati scarsamente nella BPCO. La soppressione del meccanismo della tosse risulta infatti controproducente in questi soggetti, che necessitano di una buona capacità espettorante.

I *farmaci ad azione vasodilatatrice* giocano un ruolo di primo piano nel ridurre il postcarico ventricolare destro, nell'aumentare la gittata cardiaca e nel migliorare l'ossigenazione tissutale. Inoltre i *diuretici* possono essere utili sia in presenza di edemi periferici sia per abbassare la pressione arteriosa polmonare. Bisogna tuttavia fare attenzione all'ematocrito, già aumentato in questi soggetti, e ai disturbi dell'equilibrio acido-base e del quadro elettrolitico, per la perdita elettrolitica.

L'*ossigenoterapia a lungo-termine* (> 16 ore die) per pazienti con insufficienza respiratoria cronica aumenta la sopravvivenza ed ha un effetto positivo sulla pressione arteriosa polmonare, sulla policitemia, sulla capacità allo sforzo e sullo stato mentale del soggetto.

L'obiettivo dell'ossigenoterapia è di aumentare la  $PaO_2$  almeno a 60 mmHg e raggiungere una saturazione di  $O_2$  del 90%, parametri che permettono di preservare la funzione di organi vitali assicurando un adeguato apporto di ossigeno. L'ossigenoterapia va intrapresa nel paziente con grave BPCO in presenza di  $PaO_2 \leq 55$  mmHg e  $SaO_2 \leq 88\%$ , con o senza ipercapnia. Valori più alti di  $PaO_2$  possono essere considerati come soglia se ci si trova in presenza di quadri clinici come ipertensione polmonare, edemi periferici da scompenso cardiaco congestizio, policitemia (ematocrito > 55%).

Infine è stato osservato che la produzione di citochine pro-infiammatorie a livello polmonare può contribuire direttamente ad uno stato pro-trombotico da aumento della sintesi epatica dei fattori della coagulazione.

Inoltre, l'ipercoagulabilità, osservata nel cuore polmonare cronico, è alla base di episodi tromboembolici polmonari talora misconosciuti, che richiedono pronta diagnosi e *trattamento con eparina a basso peso molecolare*.

Particolare attenzione e conseguente sviluppo è stata data negli ultimi anni a trattamenti di tipo non-farmacologico, come la riabilitazione e l'educazione del paziente.

La *riabilitazione respiratoria* comprende interventi di allenamento all'esercizio fisico, valutazione e controllo dello stato nutrizionale, educazione del paziente a comportamenti non a rischio. Gli obiettivi della riabilitazione sono quelli di

ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita e aumentare la capacità e l'auto-sufficienza delle attività quotidiane.

A tutti gli stadi della malattia i pazienti possono beneficiare di programmi di allenamento allo sforzo, con miglioramento della tolleranza allo sforzo e riduzione della fatica muscolare.

In molti pazienti con forme avanzate di BPCO si osserva: un dimagrimento importante e progressivo, fino ad uno stato cachettico; un'apoptosi e disfunzione dei muscoli scheletrici; alterazioni morfologiche degli eritrociti, con conseguente alterazione del trasporto di ossigeno e quindi, condizione sommatória di ipossia. La perdita di peso è dovuta soprattutto ad un aumento del consumo energetico a riposo da aumentato lavoro respiratorio. Particolare attenzione è stata quindi posta all'alimentazione del paziente con BPCO. In questi soggetti è preferibile instaurare una dieta iperlipidica, per la minor produzione di CO<sub>2</sub> legata al metabolismo di queste molecole rispetto ai carboidrati e proteine. Si è osservato che una migliore alimentazione può ripristinare la forza e la resistenza muscolare respiratoria e generale. La BPCO è inoltre, di per sé, un fattore indipendente di osteoporosi, presente dal 36 al 60% dei casi, anche quando i pazienti non sono trattati con cortisonici. Ne deriva che la profilassi (alendronato 7,5 mg/die per sei mesi) assume particolare importanza nella profilassi delle fratture ossee. Si consideri, infatti, che le sole fratture vertebrali variano dal 49 al 63% delle fratture totali nei pazienti con BPCO.

La *ventilazione meccanica non invasiva* con CPAP o BiPAP può essere utilizzata con successo nei pazienti con severa ipercapnia e durante gli episodi gravi di riacutizzazione della malattia, avendo praticamente soppiantato l'uso di stimolanti respiratori, quali il doxapram, che trovano ancora qualche utilizzazione esclusivamente nelle riacutizzazioni della BPCO, quando è presente ipercapnia e ipoventilazione e per tenere sotto controllo il paziente nelle prime 24-36 ore, prima che la causa scatenante la riacutizzazione sia sotto controllo.

Per il trattamento dell'enfisema non esiste al giorno d'oggi alcun rimedio farmacologico efficace, anche se in tempi recenti sono state proposte terapie sperimentali basate sulla somministrazione di alfa1-AT o di agenti in grado di aumentarne la sintesi a livello epatico.

In alcuni pazienti, particolarmente *pink puffers*, possono essere utilizzati, con qualche successo, gli oppiacei per via inalatoria (tramite nebulizzazione) e le benzodiazepine, che riducono la sensazione della dispnea. Tuttavia, a causa della riduzione del *drive* ventilatorio indotto da tali farmaci, essi potrebbero rivelarsi dannosi ed andrebbero evitati, in particolare, durante le riacutizzazioni.

Più realisticamente, è conveniente agire in senso preventivo, limitando l'entità dei fattori di rischio ed intervenendo tempestivamente sulle complicanze, ad esempio infettive, che possono accelerare la progressione di una bronchite cronica verso un quadro di grave enfisema e di insufficienza respiratoria.

Negli ultimi anni molteplici sono stati gli sforzi e le risorse impegnate nella ricerca per questa così diffusa ed invalidante malattia.

L'*approccio chirurgico* prevede la riduzione del volume polmonare, in primo luogo dei lobi superiori, e il trapianto di polmone singolo in casi selezionati di

grado severo. La riduzione chirurgica del volume polmonare nell'enfisema attraverso resezioni di aree relativamente non funzionali è negli ultimi anni in fase di sperimentazione. Essa consiste nell'asportare le parti più enfisematose del polmone prevalentemente ai lobi superiori, per migliorare la funzione ventilatoria. La procedura offre un modesto miglioramento del FEV<sub>1</sub> con riduzione della TLC e miglioramento della tolleranza all'esercizio e della dispnea.

Tra le possibili *proposte terapeutiche future* potrebbero trovare inoltre spazio inibitori della fosfodiesterasi, antagonisti del LTB<sub>4</sub>, inibitori della lipoossigenasi, inibitori di chemochine, TNF e fattore di trascrizione NF-κB. Una più profonda conoscenza della componente genetica, unita alla promettente ricerca sulle cellule staminali, potrebbe poi indirizzare verso molecole favorevoli la "ricrescita" del tessuto polmonare, come alcuni deboli dati sperimentali già hanno riportato per l'acido retinico e il fattore di crescita epatico (HGF).

I fattori che determinano la gravità della BPCO sono molteplici: severità dei sintomi e dell'ostruzione delle vie aeree, frequenza e gravità delle riacutizzazioni, presenza di patologie concomitanti o complicanze della malattia stessa, presenza di insufficienza respiratoria cronica, numero di farmaci necessari nella gestione della malattia. Tutte queste variabili individuali e inter-individuali rendono il trattamento della BPCO particolarmente indirizzato verso un approccio personalizzato.

## Riacutizzazioni della BPCO

Il paziente affetto da BPCO è soggetto a periodiche riacutizzazioni, in media da 1 a 4 l'anno, durante le quali si assiste ad un peggioramento della sintomatologia di base e del quadro funzionale a volte molto importante, in alcuni casi tale da costringere il paziente al ricovero ospedaliero.

Nelle riacutizzazioni il ruolo eziopatologico delle infezioni riveste indubbiamente un momento fondamentale.

I meccanismi di difesa presenti nelle vie aeree, particolarmente se alterati o inefficaci, favoriscono la comparsa di episodi acuti ricorrenti.

Nei pazienti con patologia respiratoria cronica, inoltre, è possibile osservare a livello dell'epitelio bronchiale la presenza stabile di batteri potenzialmente patogeni per la maggior parte dei soggetti normali: colonizzazione batterica.

Questo quadro nei pazienti BPCO risulta sostenuto da un sottile equilibrio tra crescita batterica, risposta inefficace delle difese individuali, manovre invasive (cannule endobronchiali, ventilazione meccanica) e continui trattamenti antibiotici per i frequenti episodi di riacutizzazione.

La colonizzazione batterica a livello della mucosa bronchiale può favorire lo sviluppo di un circolo vizioso coinvolgente le riacutizzazioni e la progressione della malattia. L'azione lesiva sull'epitelio, la riduzione delle difese immunitarie, insieme all'incremento della flogosi e dello stress ossidativo a carico delle vie aeree, possono indurre un'accelerazione del decadimento anatomico-funzionale nella BPCO.

In passato il potenziale ruolo delle infezioni in corso di BPCO ed il peso epidemiologico e prognostico delle riacutizzazioni si è scontrato contro la non chiara definizione di riacutizzazione.

La difficoltà di identificare una riacutizzazione risiede nel fatto che tale evento acuto è caratterizzato, clinicamente, da sintomi che coesistono e possono confondersi con i sintomi presenti nella condizione di base della BPCO (BPCO stabile). Infatti i sintomi clinici di una riacutizzazione di BPCO includono aumento della frequenza ed intensità della tosse, aumento della produzione di espettorato, presenza di espettorato purulento, sibili espiratori (a volte erroneamente attribuiti ad asma), aumento della dispnea, e varie combinazioni dei suddetti sintomi (Tabella 19). A questi possono associarsi febbre e leucocitosi e, nei casi più severi, ipossiemia ed ipercapnia. Ne deriva che i due fenotipi estremi, indicati come *blue bloater* e *pink puffers*, rappresentano ormai una classificazione obsoleta essendo raramente descritti nella pratica clinica.

Uno dei tentativi di standardizzazione clinica nella definizione di riacutizzazione della BPCO è stato quello proposto da Anthonisen. Nel 1987, Anthonisen et al. hanno individuato un criterio maggiore (Winnipeg I) e due criteri minori (Winnipeg II e Winnipeg III). Il criterio Winnipeg I, utilizzato per definire le riacutizzazioni della bronchite cronica, è dato dalla contemporanea presenza di tre segni: 1) aumento del volume dell'espettorato; 2) aumento della purulenza dell'espettorato; 3) aumento della dispnea. I due criteri minori definiscono la presenza di due su tre (Winnipeg II) e uno su tre (Winnipeg III) dei segni definiti dal criterio Winnipeg I (Tabella 20).

---

**Tabella 19.** Caratteristiche cliniche delle riacutizzazioni della BPCO

---

Peggioramento della precedente situazione stabile:

- Aumento del volume dell'espettorato
  - Aumento della purulenza dell'espettorato
  - Aumento della frequenza e intensità della tosse
  - Aumento della dispnea
  - Aumento dei sibili e dei rantoli
  - Presenza di costrizione toracica
  - Presenza di segni di ritenzione idrica
- 

---

**Tabella 20.** Caratterizzazione delle riacutizzazioni della BPCO secondo Anthonisen [Anthonisen NR et al (1987) Ann Intern Med 106:196]

---

Tipo 1

- Aumento della dispnea
- Aumento del volume dell'espettorato
- Comparsa o aumento della purulenza dell'espettorato

Tipo 2

- Due sintomi del tipo 1

Tipo 3

- Un sintomo del tipo 1 + mal di gola o rinorrea negli ultimi cinque giorni; febbre; aumento dei sibili e della tosse; oppure aumento, rispetto al basale, della frequenza respiratoria e cardiaca
-

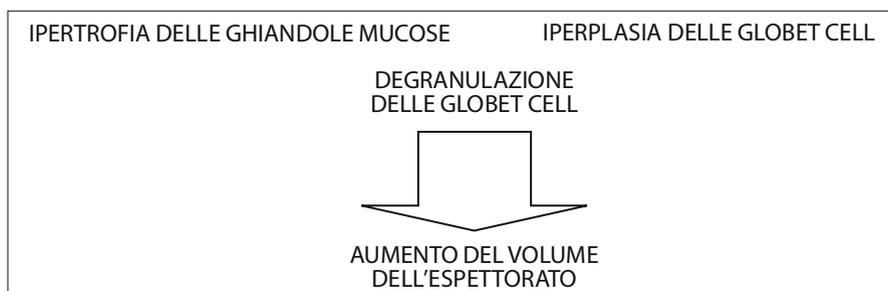
Tuttavia, in successivi lavori di altri autori sono stati evidenziati alcuni limiti della caratterizzazione di Anthonisen. Precisamente tra i criteri maggiori di Anthonisen non compare la tosse, elemento fondamentale nella definizione della bronchite cronica. La purulenza dell'espettorato e le sue variazioni sono, inoltre, difficilmente valutabili ad "occhio nudo", mentre più agevole potrebbe risultare la valutazione delle variazioni di colore dell'espettorato.

Nei paragrafi precedenti abbiamo già discusso approfonditamente i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella BPCO. Pertanto ci limiteremo a ricordare, a proposito delle riacutizzazioni, i processi coinvolti nella genesi della sintomatologia dispnoica e della iperproduzione e modificazione delle caratteristiche dell'espettorato.

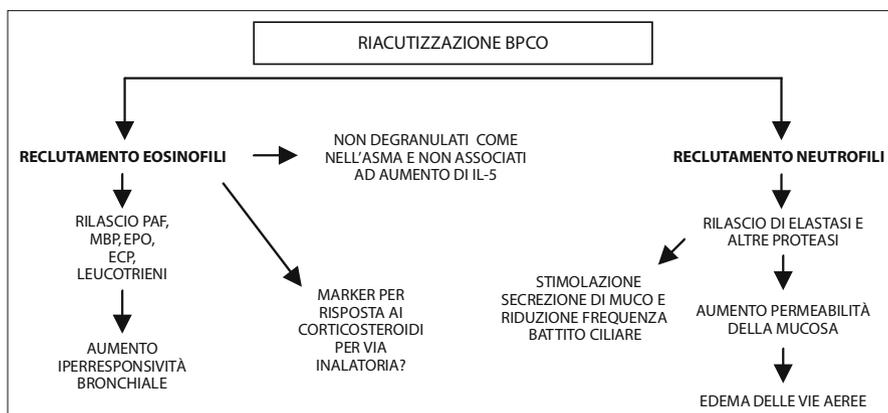
La dispnea nei pazienti BPCO in fase di riacutizzazione è dovuta prevalentemente all'aumento del grado di ostruzione bronchiale e all'aumento dello stato metabolico/catabolico (Figg. 8, 9).

Le modificazioni quantitative e qualitative dell'espettorato durante le riacutizzazioni risultano facilmente comprensibili (Fig. 13).

Anche le modificazioni dell'espettorato verso la purulenza risultano strettamente correlate all'aumento e all'attività delle cellule infiammatorie coinvolte (Fig. 14).



**Fig. 13.** Cause di aumento del volume dell'espettorato nella BPCO



**Fig. 14.** Fisiopatologia della comparsa e/o aumento della purulenza dell'espettorato

## Eziologia delle riacutizzazioni della BPCO

### Inquinamento ambientale

È stato ormai provato che i livelli di PM nell'aria sono associati con il rischio non solo di riacutizzazioni della BPCO, ma anche di morte, prevalentemente per malattie respiratorie e cardiovascolari.

I dati attualmente disponibili confermano che piccole particelle, PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>, sospese nell'aria, rappresentano un componente altamente tossico dell'inquinamento urbano. Fra queste le particelle con diametro aerodinamico < 2,5 μm (PM<sub>2,5</sub>) possono penetrare nelle vie aeree fino a raggiungere gli alveoli polmonari.

L'abilità dei polmoni di proteggersi nei confronti delle particelle inalate e la suscettibilità dei singoli individui nei confronti degli effetti delle particelle possono pertanto determinare la gravità degli effetti collaterali.

Ciò che ancora oggi ci chiediamo è perché tali particelle siano altamente tossiche a basse concentrazioni. Un importante meccanismo di difesa nei confronti delle particelle inalate è rappresentato dalla *clearance* mucociliare mentre il muco, dal canto suo, riveste un ruolo principale nella protezione delle vie aeree, soprattutto perché costituisce una ricca fonte di antiossidanti, quali mucina, acido urico, proteine (soprattutto albumina), acido ascorbico e GSH (glutazione ridotto). A livello delle grandi vie aeree le *globet cells* secernono muco che intrappola le particelle ivi depositate. Il muco è in seguito espulso, grazie all'azione delle cellule ciliate, attraverso l'espettorazione. Nonostante il muco possa svolgere un'azione protettiva, l'induzione dell'ipersecrezione mucosa da parte degli inquinanti ambientali (SO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>) può contribuire all'instaurarsi di riacutizzazioni della BPCO attraverso un aumento della resistenza al flusso delle vie aeree e lo sviluppo di tappi di muco a livello delle piccole vie aeree, caratteristica comunemente presente nei soggetti con gravi riacutizzazioni o deceduti per BPCO.

Nei pazienti affetti da BPCO si osserva, inoltre, un danno a carico delle ciglia epiteliali che, insieme all'ipersecrezione mucosa, è causa di compromissione della *clearance* mucociliare. L'epitelio di rivestimento delle vie aeree rappresenta una barriera agli inquinanti, ma, nello stesso tempo, un obiettivo importante per gli effetti tossici e flogistici delle particelle inalate. In seguito a tale esposizione, infatti, le cellule epiteliali rilasciano mediatori dell'infiammazione quali l'interleuchina 8 (IL-8) e le chemochine RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*).

I macrofagi, presenti sulle pareti e superfici delle vie aeree possono fagocitare le particelle ma, quale risultato di ciò, rilasciano mediatori dell'infiammazione quali IL-8 e TNF (*tumor necrosis factor*). Nella BPCO i macrofagi risultano aumentati di numero e, di conseguenza, i livelli dei mediatori dell'infiammazione risultano aumentati nell'espettorato. Un ulteriore insulto da parte degli inquinanti inalati sarà pertanto in grado di aggravare la condizione preesistente e condurre ad una riacutizzazione della BPCO.

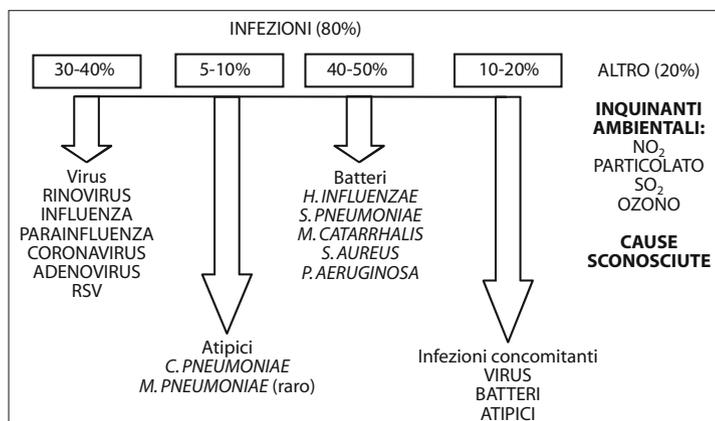
L'elevato numero di particelle che si deposita a livello delle piccole vie aeree e degli alveoli, grazie ai processi di diffusione, raggiunge l'interstizio polmonare dove, non potendo più essere espulsa dai normali meccanismi di *clearance*, permane nelle regioni subepiteliali in prossimità dei macrofagi interstiziali, dei fibroblasti e delle cellule endoteliali oppure drena nei linfonodi, dando luogo ad una flogosi interstiziale.

L'attivazione dei neutrofili induce queste cellule a rilasciare sostanze dannose, quali le proteasi e le specie reattive dell'ossigeno (ROS). La riduzione della deformabilità dei neutrofili indotta dall'infiammazione, dal fumo di sigaretta e dalle particelle di carbonio presenti nel  $PM_{10}$ , aumenta il sequestro di questi ultimi all'interno dei vasi polmonari, inducendo uno stress ossidativo sistemico. È stato poi osservato che particelle piccolissime, con diametro aerodinamico compreso fra 14 e 260 nm, pur trasportando quantità trascurabili di inquinanti ambientali, hanno una tossicità rappresentata più dalla loro piccola taglia che dalla composizione chimica. I meccanismi che inducono tossicità da parte di tali particelle sono rappresentati prevalentemente dal numero di particelle inalate e dalla loro composizione chimica nonché dalla loro deposizione a livello interstiziale con conseguente stress ossidativo ed inizio dei processi che conducono all'infiammazione delle vie aeree. La ritenzione delle particelle è a sua volta agevolata dalla riduzione della *clearance* mucociliare, tipica della BPCO.

## Infezioni delle vie aeree

Le infezioni delle vie aeree rappresentano la causa principale di riacutizzazioni nella BPCO (Fig. 15).

Altre cause meno frequenti che possono determinare un peggioramento del quadro respiratorio risultano gli episodi acuti polmonari (polmoniti, embolia) e gli scompensi di patologie concomitanti (cardiovascolari, metaboliche) (Tabella 21).



**Fig. 15.** Cause identificabili nelle riacutizzazioni nella BPCO

**Tabella 21.** Eziologia delle riacutizzazioni della BPCO

---

Infezioni delle vie aeree (virali e/o batteriche)
Esposizione ad irritanti respiratori (fumo, inquinamento)
Polmonite
Embolia polmonare
Scompenso cardiocircolatorio
Aritmie cardiache
Disturbi metabolici (diabete, alterazioni elettrolitiche)
Farmaci (ipnotici, sedativi, diuretici)

---

**Tabella 22.** Prevalenza dei principali batteri nelle riacutizzazioni

---

Autore (anno)	N. ceppi	<i>H. influenzae</i> , %	<i>M. catarrhalis</i> , %	<i>S. pneumoniae</i> , %
Chodosh (1992)	214	38	22	22
Bachand (1991)	84	30	11	21
Lindsay (1992)	398	50	19	17
Anzueto (1993)	124	48	13	16
Ball (1995)	84	52	13	17
Anzueto (1998)	673	28	18	7
De Abate (1998)	647	47	10	7
Davies (1986)	127	58,5	15	16,5
Basran (1990)	60	43,3	3,3	25
Aldons (1991)	53	70	13	15
Neu (1993)	84	46,4	28,6	25

---

L'eziologia infettiva delle riacutizzazioni vede i batteri coinvolti in due differenti modalità. In alcuni casi essi possono essere considerati come causa primaria della riacutizzazione, in altri possono sovrainfettare una primitiva infezione virale delle vie aeree.

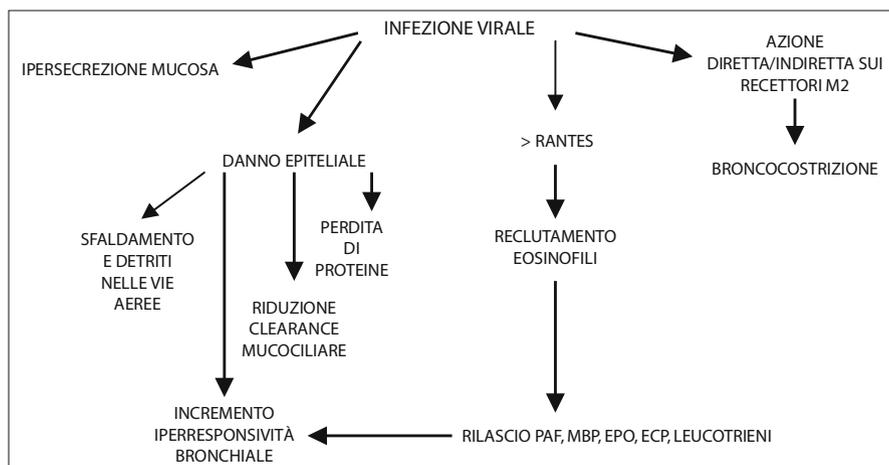
Le casistiche presentate negli ultimi decenni hanno dimostrato notevoli variazioni nella prevalenza dei diversi microrganismi coinvolti (Tabella 22) nelle riacutizzazioni di BPCO.

Il ruolo dei virus nelle riacutizzazioni è rilevante (Fig. 16).

L'eziologia virale riguarda infatti circa il 30-40% dei casi (Tabella 23).

Negli ultimi anni si è osservata la comparsa di nuovi patogeni, cosiddetti emergenti, e la diminuzione della prevalenza di quelli un tempo ritenuti i principali agenti causali, soprattutto a causa dell'uso indiscriminato e non sempre giustificato degli antibiotici. Episodi ricorrenti di riacutizzazione della BPCO sono stati correlati con la comparsa di nuovi ceppi batterici di *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* a livello delle vie aeree dei soggetti con BPCO.

A sua volta la colonizzazione batterica nei pazienti con BPCO potrebbe rappresentare un determinante importante dell'infiammazione cronica delle vie aeree. I ceppi batterici coinvolti in tali processi presentano una prevalenza caratteristica in relazione al territorio geografico in cui il paziente risiede.



**Fig. 16.** Ruolo dei virus nelle riacutizzazioni della BPCO

**Tabella 23.** Principali agenti eziologici di riacutizzazione di BPCO

<i>Haemophilus</i> spp.	20-30%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-28%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10-20%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2-5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0-3%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4-5%
<i>Virus</i>	30-40%

La colonizzazione batterica potrebbe rappresentare l'obiettivo di studi più approfonditi sulle riacutizzazioni della BPCO. L'esame dell'espettorato con anti-biogramma potrebbe rivelarsi di valido aiuto nell'approccio terapeutico della malattia, suggerendo la somministrazione di antibiotici nel momento in cui la colonizzazione da parte dei microrganismi è talmente elevata da annunciare l'approssimarsi di una riacutizzazione della BPCO.

È stata inoltre osservata una correlazione tra il deterioramento della funzione respiratoria ed i batteri isolati in corso di riacutizzazione.

In particolare si assiste ad una più elevata incidenza di infezioni da gram+ nei soggetti con BPCO lieve, infezioni da gram-, tipo *Haemophilus* e *Moraxella*, nei soggetti con FEV<sub>1</sub> compreso tra il 30 ed il 50% del predetto, e una netta prevalenza di infezioni da *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* nei pazienti funzionalmente più compromessi, FEV<sub>1</sub> < 30%.

Queste osservazioni ci permettono di programmare una diversa terapia antibiotica empirica nel trattamento delle riacutizzazioni in relazione al grado di severità della BPCO.

È bene tuttavia precisare che gli antibiotici sono raccomandati solo per le riacutizzazioni presumibilmente infettive e non a scopo preventivo. I pazienti che presentano riacutizzazioni con segni clinici di infezione bronchiale (aumento del volume e viraggio di colore dell'escreato e/o febbre) possono trarre beneficio da una terapia antibiotica. Utilizzando un farmaco adeguato in termini di attività antibatterica i risultati rispetto al placebo sono incisivi e anche più importanti nei pazienti più compromessi dal punto di vista funzionale.

Abbiamo già sottolineato come i pazienti con BPCO presentano infezioni ricorrenti che si manifestano clinicamente senza una variazione acuta della sintomatologia (colonizzazione) o con un aumento dei sintomi (riacutizzazione). La moltiplicazione, diffusione e persistenza dei batteri nel lume bronchiale ed i conseguenti danni all'epitelio, stimolano una risposta infiammatoria cronica che danneggia ulteriormente la *clearance* mucociliare ed il tessuto polmonare.

## **Terapia delle riacutizzazioni della BPCO**

Nell'approccio diagnostico delle riacutizzazioni, oltre alle caratteristiche cliniche già presentate, possono risultare utili gli esami strumentali spirometrici (monitoraggio del grado di ostruzione delle vie aeree), l'emogasanalisi (ipossiemia, ipercapnia, acidosi), l'emocromo con formula leucocitaria e gli elettroliti sierici.

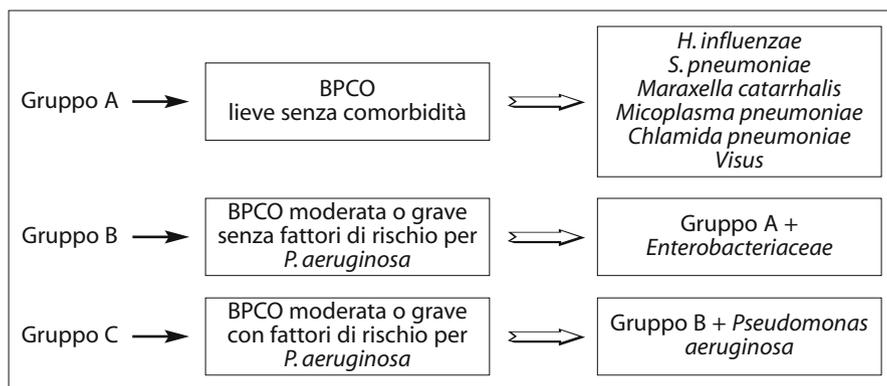
Riguardo all'utilità dell'esame dell'espettorato si è già discusso in precedenza. Tuttavia è bene ricordare che nella maggior parte dei casi non è possibile isolare il microrganismo responsabile e che tale strumento diagnostico può risultare particolarmente indicato in pazienti severi se si sospettano ceppi resistenti ai più comuni antibiotici (antibiogramma).

Gli esami radiologici in caso di riacutizzazione non presentano reperti caratteristici, ma possono risultare utili nella diagnosi differenziale (embolia, scompenso cardiaco) e nel sospetto di complicanze (atelettasia, pneumotorace) o interessanti più estesi della patologia infettiva respiratoria (broncopolmoniti, polmoniti).

Ogni episodio infettivo va prontamente ed energicamente trattato. La diagnosi eziologica batterica, specifica nelle riacutizzazioni della BPCO in genere non è possibile o non conveniente per cui la terapia antibatterica, necessariamente empirica, dovrà tenere in considerazione tutti i patogeni più verosimilmente o frequentemente responsabili delle riacutizzazioni della BPCO. La scelta dell'antibiotico deve essere guidata dal pattern di patogeni locali e dall'utilizzo locale di determinate classi di antibiotici (Fig. 17, Tabelle 24-28).

Gli antibiotici devono essere somministrati a dosi terapeutiche piene per un periodo di 10-14 giorni. La claritromicina e l'azitromicina richiedono, invece, periodi più brevi di somministrazione.

Bisogna tuttavia considerare che almeno un terzo delle riacutizzazioni sono associate ad infezioni virali, la maggior parte delle quali imputabili a rinovirus (raffreddore comune) e tempi prolungati di guarigione. La maggior parte dei rinovirus attaccano l'epitelio bronchiale attraverso le molecole di adesione inter-



**Fig. 17.** Stadi BPCO e patogeni più frequentemente coinvolti

**Tabella 24.** Terapia delle riacutizzazioni della BPCO. Per la legenda dei diversi gruppi (A e B) vedi Tabella 28

Per os	Parenterale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillina (A)</li> <li>• Amoxicillina/Ac. clavulanico (A + B)</li> <li>• Doxyciclina (A)</li> <li>• Azitromicina (A)</li> <li>• Claritromicina (A)</li> <li>• Telitromicina (A)</li> <li>• Levofloxacina (B)</li> <li>• Moxifloxacina (B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillina (A)</li> <li>• Amoxicillina/Ac. clavulanico (A+B)</li> <li>• Cefalosporine seconda o terza generazione (A + B)</li> <li>• Levofloxacina (B)</li> <li>• Moxifloxacina (B)</li> </ul>

**Tabella 25.** Terapia delle riacutizzazioni della BPCO con farmaci per via orale e parenterale per il gruppo "C". Per la legenda vedi Tabella 28

- Orale: ciprofloxacina
- Parenterale: betalattamici antipseudomonas (cefepime, piperacillina/tazobactam, carbapenemici) + ciprofloxacina o + aminoglicosidi

**Tabella 26.** Potenziali benefici della terapia antibiotica nella BPCO

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Immediati</b><br/>Riduzione dei costi di cura<br/>Riduzione della durata dei sintomi<br/>Evita l'ospedalizzazione<br/>Precoce ritorno al lavoro<br/>Evita le complicanze (polmonite)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lungo termine</b><br/>Previene il danno progressivo delle vie aeree<br/>Prolunga l'intervallo libero<br/>Riduce la carica batterica</li> </ul> |
|---|--|

**Tabella 27.** Caratteristiche ideali di un antibiotico

- Rapida risoluzione dell'infezione
- Lungo intervallo tra le acuzie
- Scarsi effetti collaterali
- Non interferenze con altri farmaci
- *Compliance* favorevole

**Tabella 28.** Cause di fallimento dell'antibiotico

- Patologia cardiopolmonare
- Frequenza delle riacutizzazioni della BPCO
- Età avanzata
- Precarie condizioni generali
- Malnutrizione
- Grave compromissione della funzione respiratoria

**Tabella 29.** Farmaci antivirali

Virus	Terapia	Farmaci in corso di sperimentazione o usati empiricamente
Rinovirus	//	t-ICAMs (tremacamra, BAYz9700) Pleconaril AG-7088
Influenza A	Amantidina – Rimantidina	//
Influenza A+B	Zanamivir – Oseltamivir – Ribavirina	RWJ-270201
RSV	Ribavirina – Palivizumab	//
Parainfluenza	//	Ribavirina
Adenovirus	//	Ribavirina
Papillomavirus	//	Alfa-interferone – Cidofovir
Hantavirus	//	Ribavirina
Citomegalovirus	Ganciclovir – Immunoglobuline	Cidofovir – Foscarnet
Herpes simplex	Acyclovir	Famciclovir – Valaciclovir
Varicella-zoster	Acyclovir	Famciclovir – Valaciclovir

cellulare (ICAM-1), inducono l'espressione delle ICAM-1 e promuovono il reclutamento e l'attivazione di cellule infiammatorie. Infatti l'*up-regulation* delle ICAM-1 a livello della mucosa dei pazienti con bronchite cronica suggerisce come le ICAM-1 rappresentino un target terapeutico importante nelle riacutizzazioni associate ai rinovirus. Le infezioni da rinovirus aumentano la produzione delle specie reattive dell'ossigeno (> stress ossidativo) e stimolano l'attivazione del fattore nucleare Kb, importante nella regolazione dell'IL-8. Le infezioni da rinovirus sono inoltre associate a: 1) incremento del peptide broncocostrittore endotelina-1, sia a livello delle vie aeree sia a livello sistemico; 2) incremento dei livelli di fibrinogeno plasmatico e IL-6 che stimola, a sua volta, la produzione di fibrinogeno (rischio di eventi ischemici cardio e cerebrovascolari).

I farmaci antivirali sono riportati nella Tabella 29.

Alla terapia generalmente empirica antibiotica risulta utile associare sempre quella broncodilatatrice e corticosteroidica.

I broncodilatatori, preferibilmente anticolinergici per via inalatoria, andrebbero utilizzati da soli o in associazione ai  $\beta_2$ -agonisti ed, eventualmente, alle teofilline.

I CS per via inalatoria andrebbero riservati a pazienti con grave BPCO caratterizzati da frequenti riacutizzazioni e un  $FEV_1 < 40\%$ .

I CS orali si sono rivelati in grado di ridurre i tempi di ricovero in ospedale e le riacutizzazioni gravi. Per contro essi non sono necessari nelle riacutizzazioni lievi.

I pazienti con grave riacutizzazione della BPCO che necessitano di ospedalizzazione andranno trattati, oltre che con antibiotici (ed eventualmente antivirali) anche con CS per via sistemica ed eventualmente sottoposti a ventilazione non invasiva e/o ossigenoterapia se suggerito dal quadro emogasanalitico. Vanno inoltre trattate le patologie concomitanti, in particolare quelle cardiovascolari e il diabete, quest'ultimo causa non infrequente di gravi alterazioni dell'equilibrio elettrolitico ed acido-base.

## **Lecture consigliate**

- Allegra L, Blasi F, de Bernardi B et al (2001) Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 14:149-155
- American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference value and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144:1202-1218
- American Thoracic Society (1996) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:S1-S120
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Int Med* 106:196-120
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al (1994) Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 272:1497-1505
- Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C (1972) Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 286:853-857
- Ayres JG, Price MJ, Efthimiou J (2003) Cost-effectiveness of fluticasone propionate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Respir Med* 97:212-220
- Baldi S, Miniati M, Bellina CR et al (2001) Relationship between extent of pulmonary emphysema by High-resolution Computed Tomography and lung elastic recoil in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:585-589
- Bellia V, Pistelli R, Catalano F et al (2000) Quality control of spirometry in the elderly. The SARA Study. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1094-1100
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54:581-586
- Bourbeau J (2003) Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:202-203
- Boushey HA (1999) Glucocorticoid therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 340:1990-1991

- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al (2000) Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 320:1297-1303
- Calverley PMA (2002) Medical therapy for COPD: lessons from the real world. *Eur Respir J* 20:797-798
- Celli BR, Snider GL, Heffner J (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:S77-S121
- Cosio MG, Guerassimov A (1999) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 160:S21-S25
- Cosio MG, Majo J, Cosio MG (2002) Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD. Role of T cells. *Chest* 121:160S-165S
- Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT et al (1999) The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 115:966-971
- Eller J, Ede A, Shaberg T et al (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 113:1542-1548
- Epstein PE (2003) Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: are we barking up the wrong tracheobronchial tree? *Ann Intern Med* 138:1001-1002
- Faber JP, Poller W, Olek K et al (1993) The molecular basis of alpha 1-antichymotrypsin deficiency in a heterozygote with liver and lung disease. *J Hepatol* 18:313-321
- Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG (1995) Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1666-1672
- Fletcher EC, Peto R (1997) The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1:1645-1648
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (1998) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al (2000) Stage of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 94:841-846
- Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F et al (1997) Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol* 16:356-360
- Highland KB, Strange C, Heffner JE (2003) Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 138:969-973
- Holtzman MJ, Morton JD, Shornick LP et al (2001) Immunity, inflammation, and remodelling in the airway epithelial barrier: epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol Rev* 82:19-46
- Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R et al (1993) Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 6:1095-1103
- Irwin RS, Madison JM (2003) Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 348:2679-2681
- Jones PW, Willits LR, Burge PS et al (2003) Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 21:68-73
- Kerstjens HAM (1999) Clinical evidence stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 319:495-500
- Kesten S, Chapman KR (1993) Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 104:254-258
- Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA et al (1986) Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 15:65-72

- Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H et al (1983) Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 221:1283-1285
- Lane DJ, Howell JB, Giblin B (1968) Relation between airways obstruction and CO<sub>2</sub> tension in chronic obstructive airways disease. *BMJ* 3:707-709
- Laurell CB, Eriksson S (1963) The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 15:132-140
- Leuenerberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al (1994) Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1222-1228
- McKeever TM, Scrivener S, Broadfield M et al (2002) Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1299-1303
- Murray CJL, Lopez AD (1996) Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274:740-743
- Niedermann MS (2000) Infection and antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. In Allegra L, Blasi F (eds) *Mechanisms and Management of COPD exacerbations*. Springer Verlag Italia, Milano, pp 73-87
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al (1999) Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 340:1941-1947
- O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA (2001) Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 18:914-920
- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA (1999) Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:542-549
- O'Donnell DE (2000) Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. *Chest* 117:425-475
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I et al (1998) Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 351:773-780
- Pauwels RA, Lofdhal CG, Aitinen AA et al (1999) Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease who continue smoking. *N Engl J Med* 340:1948-1953
- Prescott E, Lange P, Vestbo J (1999) Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 13:1109-1114
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I (1997) Oxidative stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:341-357
- Saetta M, Turato G, Maestrelli P (2001) Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1304-1309
- Santus P, Pecchiari M, Carlucci P et al (2003) Bronchodilation test in COPD: effect of inspiratory manoeuvre preceding forced expiration. *Eur Respir J* 21:82-85
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM et al (1993) Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 147:1151-1156
- Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G et al (1999) Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 116:47-51
- Sin DD, Man SFP (2003) Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur Respir J* 21:260-266
- Smith CA, Harrison DJ (1997) Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 350:630-633
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB et al (2002) Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 20:819-825

- Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST (1988) The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 138:837-849
- Terzano C, Mannino F (1997) *Aerosol - Caratteristiche, analisi, applicazioni terapeutiche*. McGraw-Hill, Milano
- Terzano C (1999) *Applicazioni mediche degli aerosol: dalla fisiopatologia all'azione terapeutica*. Momento Medico, Salerno
- Terzano C, Petroianni A, Ricci A, Allegra L (2005) Combination therapy in COPD: different response of COPD stages and predictivity of functional parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 9:209-215
- Terzano C, Allegra L (2002) Importance of drug delivery system in steroid aerosol therapy via nebulizer. *Pulm Pharmacol Ther* 15:449-454
- The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS (1997) Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 52:S1-S28
- The Lung Health Study Research Group (2000) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 343:1902-1909
- Turato G, Zuin R, Saetta M (2001) Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 68:117-128
- Van Balkom, RHH, Zhan WZ et al (1997) Corticosteroid effects on isotonic contractile properties of rat diaphragm muscle. *J Appl Physiol* 83:1062-1067
- van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje TA (2000) Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 15:878-885
- Vestbo J, Sørensen T, Lange P (1999) Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 353:1819-1823

## Bronchiectasie

C. TERZANO, A. PETROIANNI

### Introduzione

Le *bronchiectasie* rappresentano alterazioni morfostrutturali dei bronchi di calibro superiore ai 2 mm, caratterizzate da *dilatazione irreversibile* della parete bronchiale, imputabile a distruzione delle componenti muscolari ed elastiche delle loro pareti, con conseguente deficit funzionale dello stroma muscolo-connettivale di sostegno. Generalmente risultano associate ad infezione batterica cronica (flogosi cronica) e alla produzione di grandi quantità di escreato mucopurulento.

Le bronchiectasie interessano i bronchi dalla quarta all'ottava generazione con distruzione del sostegno fibro-cartilagineo e possono essere dovute a fattori congeniti o, nella maggior parte dei casi, a fattori acquisiti. I bronchi affetti dalla dilatazione terminano in *cul de sac*, cui si associa un'obliterazione definitiva dei piccoli bronchi situati a valle.

Le bronchiectasie interessano con maggior frequenza il sesso maschile e, per le forme acquisite, l'età medio avanzata. Le regioni più spesso colpite sono quelle a carico dei lobi inferiori, per le caratteristiche anatomiche che determinano il drenaggio delle secrezioni e la pervietà delle vie aeree.

Le manifestazioni cliniche che frequentemente si accompagnano a tale patologia risultano per lo più legate alla sovrapposizione di processi infettivi o all'insorgenza di fenomeni emorragici nel contesto delle pareti bronchiali alterate.

Dalla prima descrizione clinica di patologia bronchiectasica esposta da Laennec nel 1819, le diverse *classificazioni* succedutesi nel corso degli anni hanno sottolineato le caratteristiche anatomopatologiche delle alterazioni bronchiali, utilizzando esclusivamente informazioni a carattere broncografico e autoptico. Tali risultano le classificazioni proposte da Moll nel 1932, da Perry e King nel 1940 e da Reid nel 1950, le quali utilizzano i termini tubulari, cilindriche, sacciformi e cistiche per descrivere le diverse presentazioni delle dilatazioni bronchiali osservate.

L'esatta incidenza di questa patologia nella popolazione non è facilmente determinabile, poiché il suo riconoscimento è legato alla sintomatologia cronica bronchiale e alle complicanze settiche o emorragiche eventualmente associate. In casi scarsamente sintomatici la patologia può essere non diagnosticata.

Anche il tipo di interessamento regionale dell'albero bronchiale può influenzare la sua presentazione clinica. Bronchiectasie *focali* presenti in limitate aree del polmone, risultano meno sintomatiche rispetto a quadri a carattere *diffuso*, come

possono essere quelli presenti nelle patologie sistemiche genetiche, da immunodeficienza o da ipersensibilità.

Nelle bronchiectasie definite *umide* i bronchi interessati risultano infiammati, con parete edematosa e ripieni di muco purulento e maleodorante. Nelle forme *secche* i bronchi coinvolti sono maggiormente sede di erosioni della mucosa, ulcerazioni e possibilità di sviluppare episodi ascessuali.

La rapida individuazione di fattori eziologici acquisiti ed il loro trattamento, hanno portato nel corso degli anni ad una riduzione dell'incidenza della patologia. Alcune stime epidemiologiche riportano come la prevalenza di bronchiectasie acquisite post-infettive fosse stimata, circa cinquant'anni fa, intorno allo 0,1%, mentre progressivamente essa si sia ridotta, in seguito all'avvento degli antibiotici, fino a raggiungere negli ultimi anni valori inferiori allo 0,01%.

## Eziopatogenesi

Nella patogenesi delle bronchiectasie rivestono un ruolo determinante numerosi fattori che concorrono a creare le condizioni locali capaci di alterare la struttura delle pareti bronchiali, producendone in seguito la dilatazione. A livello cellulare, analogamente a quanto accade nell'enfisema, si ritiene che i principali effettori del processo distruttivo a carico dello stroma muscolo-connettivale di sostegno del bronco siano le cellule infiammatorie, ed in particolare i granulociti neutrofili.

Tali cellule infiammatorie possiedono un corredo di enzimi litici (proteasi ed elastasi) capaci di operare la distruzione, all'interno del citoplasma, delle cellule batteriche fagocitate ed eventualmente in grado, qualora le proteasi siano liberate in grande quantità nell'ambiente extracellulare, di determinare la distruzione dei tessuti circostanti.

Nel momento in cui si sviluppa un processo infettivo a livello bronchiale, specie se ripetuto nel tempo e di natura batterica, si osserva un maggiore afflusso di granulociti neutrofili a carico della mucosa bronchiale, che può favorire, soprattutto se presenti alterazioni del controllo della risposta infiammatoria, un danno dei costituenti della parete bronchiale.

L'insorgenza di bronchiectasie pertanto può essere influenzata da condizioni che rendono l'albero bronchiale più suscettibile allo sviluppo di infezioni.

L'eziologia delle bronchiectasie comprende fattori congeniti e fattori acquisiti.

L'*eziologia congenita* è da considerare quando i fattori predisponenti dell'ospite concorrono costantemente alla genesi di alterazioni bronchiectasiche, eventualmente già presenti alla nascita. Nella Tabella 1 sono riportate le più frequenti cause congenite ed acquisite associate alla presenza di bronchiectasie.

Tra le condizioni predisponenti lo sviluppo di infezioni bronchiali ricorrenti, e quindi di possibili bronchiectasie, vanno soprattutto considerate quelle che si accompagnano ad una compromissione delle difese immunitarie del soggetto, oltre ad un eterogeneo gruppo di condizioni in cui si realizza un ristagno cronico di secrezioni a livello bronchiale, che facilita l'insediamento di focolai di infezione.

**Tabella 1.** Eziologia delle bronchiectasie

Congenite	
Difetti strutturali bronchiali	Difetti metabolici
Tracheobroncomegalia (s. di Mounier-Kuhn)	Fibrosi cistica
Deficienza congenita cartilaginea (s. di Williams-Campbell)	Deficit di alfa1-antitripsina
Broncomalacia	Sindromi da immunodeficienza
Sequestro polmonare	Ipogammaglobulinemia (deficit IgG, IgA)
Deficit linfatici (s. dell'unghia gialla: linfedema, distrofia ungueale e versamento pleurico ricorrente associati ad infezioni respiratorie croniche, bronchiectasie e sinusite)	Malattia granulomatosa cronica
	Deficit del complemento
	Sindrome di Kartagener ( <i>situs viscerum inversus</i> , sinusite e bronchiectasie)
	Sindrome di Young (bronchiectasie associate a lesioni ostruttive dell'epididimo)
Acquisite	
Processi infettivi	Da ipersensibilità
Infanzia (morbillo, pertosse)	Aspergilloso broncopolmonare allergica
Bronchiolite virale	
Polmonite necrotizzante ( <i>Klebsiella</i> , stafilococco, micobatteri)	Danno da inalazione
Tubercolosi	Fumo
Panbronchiolite diffusa	SO <sub>2</sub>
Aspirazioni bronchiali ricorrenti	Ammoniaca
Polmoniti ab ingestis (alcolismo, neuropatie)	Malattie autoimmuni
Aspirazione (reflusso gastroesofageo, agenti irritanti)	Colite ulcerosa
Ostruzione bronchiale	Morbo celiaco
Corpo estraneo	Cirrosi biliare primitiva
Tumori endobronchiali	Artrite reumatoide
Adenopatia ilare (s. del lobo medio, sarcoidosi)	Lupus eritematoso sistemico
BPCO	Alveolite fibrosante criptogenetica
Asma amiloidosi	Tiroidite
Compressione esterna dei bronchi	Anemia perniziosa
Linfonodi	Malformazioni anatomiche
Masse mediastiniche	Sindrome di Swyer-James (enfisema unilaterale: iperdiafania unilaterale con riduzione della trama e del numero dei vasi, variante di bronchiolite oblitterante post-infettiva se quella di infezione da adenovirus nell'infanzia)
Aneurismi	
Fibrosi mediastinica	Trapianto cuore-polmoni
Trazione	Altro
Fibrosi polmonare	Overdose di eroina
Sarcoidosi	
Tubercolosi	
Collagenopatie	
Radiazioni	

Condizioni associate a riduzione delle capacità di difesa immunitaria possono realizzarsi in una varietà di manifestazioni, congenite o acquisite (immunodeficienza), che frequentemente si rendono evidenti con infezioni ricorrenti non solo broncopolmonari ma anche a carico di altri organi o apparati.

Le principali immunodeficienze sono quelle caratterizzate da *a-* ed *ipogammaglobulinemia*, con riduzione prevalente di una o più classi di Ig. A riguardo particolare rilievo riveste il difetto congenito selettivo di IgA che, oltre ad essere una tra le più frequenti immunodeficienze, è quella più spesso associata a complicanze infettive broncopulmonari.

Ai deficit qualitativi o quantitativi della risposta anticorpale vanno, inoltre, aggiunte le immunodeficienze da alterata capacità di fagocitosi, tra cui la principale risulta la *malattia granulomatosa cronica*, dovuta a congenite alterazioni metaboliche e funzionali delle cellule fagocitarie, cui consegue il frequente sviluppo di processi infettivi da germi saprofiti a ridotta virulenza.

Condizioni associate a ristagno di secrezioni bronchiali di natura congenita o acquisita possono compromettere la normale efficienza della *clearance* mucociliare, la quale costituisce una fondamentale barriera nei confronti dei microrganismi presenti nell'aria inalata. Tra le malattie sistemiche che favoriscono tale ristagno secretivo va soprattutto ricordata la *fibrosi cistica* (vedi box "Fibrosi cistica").

Altra condizione morbosa caratterizzata da ristagno ed accumulo di secrezioni bronchiali, e conseguentemente da bronchiectasie, è la *sindrome di Kartagener* o sindrome delle "ciglia immobili". Questo disturbo è caratterizzato da un'alterazione strutturale delle ciglia vibratili, che si realizza ubiquitariamente nell'organismo e che porta alla loro completa immobilità. La caratteristica triade sintomatologica comprende sinusiti croniche e, talvolta, agenesia dei seni frontali, bronchiectasie e, nei soggetti di sesso maschile, infertilità dovuta alla presenza di spermatozoi privi di motilità. I pazienti con sindrome di Kartagener possono presentare anche un quadro di *situs viscerum inversus*, in quanto il movimento ciliare coinvolto nella rotazione viscerale, fondamentale durante lo sviluppo embrionale, risulta deficitario.

### Fibrosi cistica

La fibrosi cistica è una malattia ereditaria, trasmessa da un gene autosomico recessivo, presente allo stato omozigote negli individui affetti, con una incidenza da 1:500 a 1:3500 nati vivi.

Secondo dati recenti nella trasmissione della malattia si realizza un coinvolgimento di più geni, che rende conto del diverso grado di severità del disturbo. La fibrosi cistica consiste in una alterazione qualitativa di tutte le secrezioni esocrine dell'organismo, che appaiono estremamente viscosi e presentano una elevata concentrazione di cloruro di sodio. Le conseguenze di tale anomalia sono per lo più da attribuire all'ostruzione dei dotti escretori di numerosi organi da parte del muco iperviscoso.

Esse interessano prevalentemente i polmoni, i seni paranasali, i dotti biliari epatici, il pancreas, l'intestino, le ghiandole salivari e sudoripare ed i tubuli seminiferi.

Le manifestazioni cliniche della malattia esordiscono generalmente nella prima infanzia e sono più spesso rappresentate dall'ostruzione intestinale conseguente alla abnorme viscosità del materiale fecale (ileo da meconio) e da infezioni broncopulmonari ricorrenti.

Forme meno gravi della malattia sono associate allo sviluppo di estese alterazioni bronchiectasiche, che generalmente interessano in maniera caratteristica i lobi superiori. In tali casi gli episodi bronchiali rappresentano l'unico disturbo presente.

Nella *sindrome di Young* si osserva la presenza di bronchiectasie, sinusiti e ridotta fertilità, dovuti ad una anomala viscosità delle secrezioni, mentre l'attività ciliare risulta normale e non vi sono anomalie ereditarie tipiche della fibrosi cistica.

Anche le *malformazioni congenite* dell'albero bronchiale come la broncomalacia, le agenesie parziali, il sequestro broncopolmonare (area di parenchima polmonare non ventilata e perfusa da un ramo arterioso anomalo di provenienza aortica), le anomalie congenite della cartilagine bronchiale o dei vasi linfatici, possono favorire un'alterazione dei meccanismi di *clearance* del secreto bronchiale con accumulo ed infiammazione cronica.

Le più frequenti condizioni che determinano un ristagno di secrezioni a livello bronchiale da interessamento locale (bronchiectasie focali) comprendono: le ostruzioni dovute ad *adenopatie linfoghiandolari*, processi *neoplastici endoluminali* e *corpi estranei*.

A carattere diffuso risultano invece quelle legate alla ostruzione da *bronchiolite*, asma e BPCO. Anche la *panbronchilite diffusa*, malattia caratterizzata da infiammazione cronica ed ectasia dei bronchioli, associata a infezione cronica da batteri aerobi, rientra nell'eziologia delle bronchiectasie.

Episodi di *polmonite* gravi, come quelle che complicano nei bambini il morbillo, la pertosse e alcune infezioni virali, così come le polmoniti necrotizzanti da *Klebsiella*, stafilococco, micobatteri e funghi, negli adulti, possono favorire la formazione di anomalie bronchiectasiche.

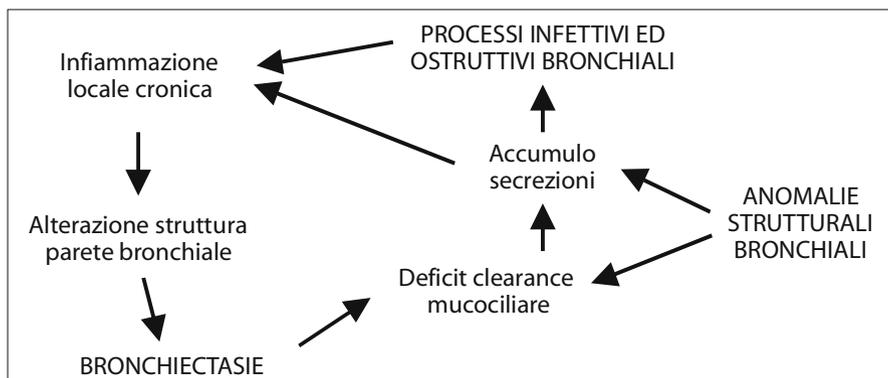
Inoltre l'*aspergillosi broncopolmonare allergica* (ABPA) può determinare un quadro di bronchiectasie, che caratteristicamente interessa i bronchi prossimali, piuttosto che quelli di medio calibro o subsegmentari come avviene nelle bronchiectasie idiopatiche.

Infine, ripetuti episodi di *aspirazione* di agenti chimici irritanti liquidi o gassosi, o da reflusso gastro-esofageo possono favorire una infiammazione ad evoluzione fibrosante con conseguenti bronchiectasie.

## Anatomia patologica e classificazione

Nelle bronchiectasie il processo patogenetico fondamentale è la distruzione di origine infiammatoria dei componenti della parete bronchiale, che determina un'evoluzione fibrotica della struttura bronchiale con dilatazione irreversibile e conseguenti disfunzioni delle vie aeree interessate (ridotta *clearance* mucociliare, alterazione dei meccanismi di difesa locali, anomalie dei flussi e volumi polmonari) (Fig. 1).

All'esame macroscopico i lobi inferiori e il lobo medio sono percentualmente più frequentemente interessati. Tuttavia, nella fibrosi cistica, ABPA, tubercolosi e infezioni croniche micotiche le bronchiectasie spesso risultano caratteristicamente localizzate ai lobi superiori. Inoltre, la maggior parte delle bronchiectasie, ad eccezione di quelle presenti nella ABPA, interessano i segmenti bronchiali distali.



**Fig. 1.** Meccanismi patogenetici coinvolti nella formazione delle bronchiectasie e persistenza del circolo patogenetico

La lesione bronchiectasica risulta limitata ad un segmento polmonare, se l'alterazione bronchiale è secondaria ad ostruzione locale. I bronchi colpiti sono dilatati lungo tutta la circonferenza nel caso di bronchiectasie cilindriche o per un segmento di questa nelle bronchiectasie saccolari.

Alla sezione anatomica del polmone i bronchi dilatati presentano un decorso tortuoso e sono riconoscibili fino in prossimità della pleura. In casi particolarmente gravi l'intero parenchima può assumere un aspetto cistico. I lumi bronchiali presentano tappi di essudato purulento, al di sotto del quale frequentemente la mucosa risulta ulcerata.

Istologicamente si osservano aree di necrosi purulenta della parete bronchiale, soprattutto nelle fasi acute. La riparazione di tale lesione avviene con tessuto fibroso, che sostituisce le componenti elastiche e muscolari distrutte. La ripitelizzazione ha luogo dalle aree circostanti e spesso si osserva un epitelio con metaplasia malpighiana.

Le cellule infiammatorie con la liberazione dei loro enzimi litici e dei fattori chemiotattici, le endotossine batteriche ed i radicali superossidi prodotti possono mediare il danno alla parete bronchiale.

È stato osservato come la quantità di elastasi neutrofile, di catepsina G e di metallo-proteinasi, reperibile nel liquido di lavaggio broncoalveolare, aumenta con la severità della patologia bronchiectasica. Le antiproteasi alfa<sub>1</sub>-antitripsina e antichimotripsina, sottoposte a processi proteolitici ed ossidativi, forniscono una protezione minore contro la distruzione enzimatica della matrice extracellulare. Inoltre, le citochine proinfiammatorie interleuchina-1b (IL-1b), IL-8 e TNF-alfa favoriscono il reclutamento e l'attivazione delle cellule infiammatorie, influenzando la loro sopravvivenza e modulando la progressione e persistenza dell'infiammazione.

Anche l'ossido nitrico, che influenza la risposta immunitaria e l'essudazione plasmatica nelle zone di infiammazione, può contribuire a perpetuare la risposta infiammatoria nelle bronchiectasie. Nei pazienti affetti da bronchiectasie l'ossido

nitrico espirato risulta aumentato, rispetto ai soggetti sani e ai bronchiectasici che assumono corticosteroidi per via inalatoria.

A ciò si aggiunge la capacità secretogoga dell'elastasi neutrofila di stimolare la produzione di muco a livello bronchiale, con un ulteriore aumento della viscosità delle secrezioni nelle piccole vie aeree bronchiectasiche dovuto alla liberazione di DNA e altri peptidi a causa della distruzione neutrofila.

La classificazione delle bronchiectasie proposta da Reid si basa sulle caratteristiche anatomiche e morfologiche delle alterazioni bronchiali (Tabella 2).

Nelle *bronchiectasie cilindriche* i bronchi risultano uniformemente dilatati, interessando segmenti a partire dalla 2-3<sup>a</sup> diramazione e fino all'8-10<sup>a</sup> suddivisione. In tali alterazioni bronchiali le ramificazioni terminano in modo brusco per la presenza di muco ristagnante nel lume.

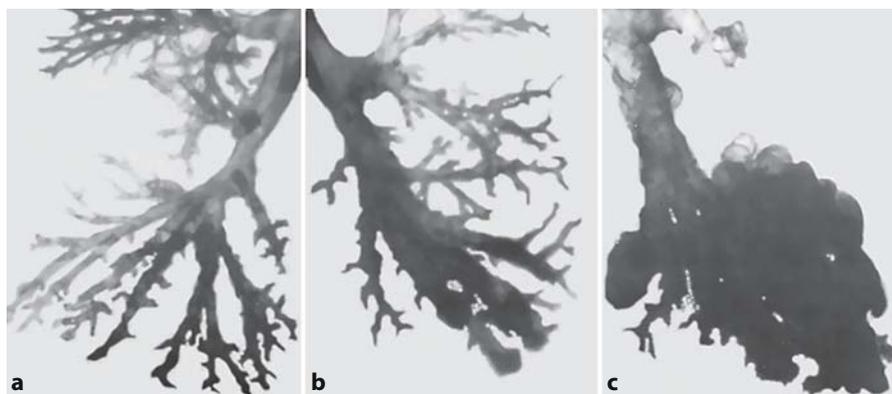
Le *bronchiectasie cistiche* o *sacculari* sono considerate le forme più gravi e generalmente si riscontrano nei pazienti con fibrosi cistica. Le dilatazioni bronchiali aumentano progressivamente, terminando a *cul de sac* e obliterando le vie aeree periferiche. In tali bronchiectasie il numero delle diramazioni risulta notevolmente ridotto.

Nelle *bronchiectasie varicose* o *ampollari* si osserva un profilo bronchiale con alternanza di riduzioni e dilatazioni del calibro dei bronchi, simile a varici venose. Frequentemente l'estremità distale assume un aspetto ad ampolla e il numero di diramazioni bronchiali nei segmenti colpiti risulta ridotto quasi del 50% (Fig. 2).

I tre differenti tipi di bronchiectasie (cilindriche, cistiche, varicose) possono coesistere nello stesso paziente. Tuttavia, negli ultimi anni, con l'avvento della TC ad alta risoluzione (HRCT), grazie all'elevata capacità di visualizzazione delle anomalie bronchiali, tale classificazione ha perduto gran parte del suo potere di correlazione clinico-anatomopatologico.

**Tabella 2.** Classificazione delle bronchiectasie secondo Reid. Aspetti morfologici e radiologici

- 
- **Cilindriche o fusiformi**  
La dilatazione interessa ampi tratti dei bronchi, dalla 2-3<sup>a</sup> diramazione fino all'8-10<sup>a</sup> suddivisione, senza raggiungere la pleura viscerale. Il profilo dei bronchi è regolare, mentre le ramificazioni bronchiali appaiono uniformemente slargate e terminano in modo brusco per la presenza di muco ristagnante nel lume.
  - **Sacciformi o cistiche**  
Ectasie circoscritte ad un solo tratto o a più tratti della parete bronchiale di ampiezza variabile (2-10 mm di diametro), spesso a livello delle grosse diramazioni. Rappresenta il tipo di bronchiectasia più frequente nell'adulto. Le dilatazioni bronchiali aumentano progressivamente, terminando a *cul de sac* e obliterando le vie aeree periferiche.
  - **Varicose o ampollari**  
Prevalentemente varianti del tipo sacciforme, possono essere multiple nello stesso bronco, con irregolarità dei bronchi che simulano l'aspetto di vene varicose ed estremità distali con aspetto a bulbo od ampolla
-



**Fig. 2a-c.** Differenti tipi di anomalie bronchiectasiche dell'albero bronchiale. **a** Bronchiectasie cilindriche. **b** Bronchiectasie di tipo cistico-sacculari. **c** Bronchiectasie di tipo varicoso-ampollare

## Fisiopatologia

Le alterazioni fisiopatologiche legate alla presenza di bronchiectasie sono dovute, prevalentemente, al ristagno e al conseguente accumulo delle secrezioni bronchiali a livello delle pareti bronchiali dilatate ove, con estrema facilità, si verifica lo sviluppo di focolai di infezione (Fig. 1).

La *clearance* mucocilare nelle bronchiectasie risulta inefficace a causa della perdita del normale epitelio ciliato o del deficit funzionale ereditario, nonché a causa della anomala composizione del muco bronchiale. In questi soggetti, infatti, l'espettorato è particolarmente viscoso, a causa dell'alto contenuto di DNA e dell'elevata concentrazione di legami bisolfurici, ed abbondante per l'iperattività delle ghiandole sottomucose. L'esame spirometrico spesso evidenzia una limitazione del flusso aereo associato ad una diminuzione del FEV<sub>1</sub>, del FEF<sub>25-75</sub> e del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC. La FVC è normale o lievemente ridotta, mentre è possibile rilevare iper-responsività bronchiale in un'elevata percentuale di pazienti.

Le anomalie funzionali ed emodinamiche, conseguenti alle modificazioni strutturali bronchiali, comprendono la riduzione dei flussi espiratori e dei volumi polmonari, gli squilibri del rapporto ventilazione/perfusione e l'ipossiemia.

Nei soggetti che presentano bronchiectasie localizzate i test di funzionalità respiratoria sono generalmente normali.

Nei pazienti con patologia diffusa è frequente il riscontro di un certo grado di ostruzione bronchiale, che sembra conseguire all'accumulo di secrezioni dense all'interno del lume bronchiale, e che condiziona una ridotta ventilazione dei distretti alveolari distali ai bronchi alterati. Nei casi più avanzati tali anomalie funzionali sono in grado di compromettere seriamente l'efficienza globale degli scambi gassosi a livello polmonare, soprattutto se coesistono fattori predispo-

nenti, quali l'abitudine al fumo o una malattia ostruttiva polmonare cronica di altra natura (enfisema polmonare, asma bronchiale).

Le pareti bronchiali dilatate e strutturalmente alterate tendono a collassare quando le pressioni intrapolmonari aumentano, con conseguente accumulo di secrezioni purulente nelle vie aeree periferiche e aumento delle resistenze bronchiali. Per tale motivo la tosse risulta meno efficace in tali regioni bronchiali.

A livello vascolare possono formarsi estese anastomosi tra arterie bronchiali e polmonari con notevole dilatazione delle arterie polmonari. Anche le anastomosi fra vene bronchiali e polmonari aumentano.

Il risultante aumento del flusso sanguigno, dello shunt sinistro-destro e dell'ipossiemia può condurre al quadro di ipertensione polmonare e al cuore polmonare nelle fasi avanzate della malattia.

## **Presentazione clinica**

La sintomatologia bronchiectasica può presentarsi comunemente in età infantile, ma talvolta può decorrere in modo pressoché asintomatico fino all'età giovane adulta.

La gravità e le caratteristiche dei sintomi variano da paziente a paziente, e presentano un'evoluzione di severità nella storia clinica dello stesso paziente, in base all'estensione delle alterazioni bronchiali e alla presenza delle infezioni croniche secondarie.

L'elemento clinico caratteristico è la *tosse*, che ha carattere cronico e produttivo, accompagnata dalla produzione di un escreato mucopurulento, spesso molto copioso e denso.

L'*espettorazione* è più abbondante al mattino e può essere agevolata da manovre di drenaggio posturale attuate dallo stesso paziente.

I sintomi, specialmente negli adulti, iniziano in maniera insidiosa, di solito dopo un episodio infettivo respiratorio, con persistenza e peggioramento graduale della sintomatologia nel corso degli anni.

Alcune volte un episodio di *emottisi* da erosione dei capillari può rappresentare il primo sintomo della patologia.

L'insorgenza di complicanze settiche, sotto forma di bronchiti e broncopolmoniti recidivanti, può causare la comparsa di *febbre*, *dispnea* e *perdita di peso*, ma soprattutto favorire la rottura di vasi dilatati nel contesto delle pareti bronchiali alterate e provenienti dalle anastomosi tra il sistema arterioso polmonare e quello bronchiale.

Tali emorragie si manifestano generalmente sotto forma di striature ematiche nell'espettorato (emoftoe) o talvolta come copiose emissioni di sangue rosso vivo (emottisi), con gravi conseguenze per il paziente.

I reperti obiettivi auscultatori del paziente affetto da bronchiectasie non sono specifici. Crepitii persistenti (inspiratori ed espiratori) in determinate regioni polmonari possono suggerire la presenza di bronchiectasie, così come il riscontro auscultatorio di rantoli, spesso grossolani, in corrispondenza di una regione pol-

monare circoscritta. In presenza di una complicanza broncopolmonare, il quadro semeiologico assumerà le caratteristiche proprie di tale patologia. I segni di ostruzione al flusso aereo (sibili espiratori, espirazione prolungata, riduzione del murmure vescicolare) tendono a essere più pronunciati nei soggetti fumatori e con BPCO o asma associata. Possono essere significativi la presenza di dita ipocratiche e di poliposi nasale.

Nelle fasi avanzate della patologia si sovrappongono sintomi e segni legati all'instaurarsi di uno stato di insufficienza respiratoria cronica, ipertensione polmonare e cuore polmonare.

## Diagnosi

La diagnosi di bronchiectasie è prevalentemente clinica e deve essere sospettata in presenza di tosse cronica produttiva e degli altri sintomi presentati in precedenza, oltre che dalla frequente insorgenza di *broncopolmoniti recidivanti*, spesso nella stessa sede. L'*anamnesi* è pertanto il primo fondamentale atto dell'approccio diagnostico. Essa andrà ad approfondire l'eventuale presenza di espettorato purulento, soprattutto al mattino, abbondante e maleodorante, l'eventuale storia di malattia polmonare nell'infanzia o di polmoniti recidivanti, la presenza di episodi di emottisi, patologie familiari ereditarie (fibrosi cistica), sinusite, asma bronchiale.

Gli *esami di laboratorio* risultano poco rilevanti, salvo in presenza di una sovrapposizione infettiva che evidenzierà un'alterazione degli indici di flogosi (leucocitosi neutrofila, aumento della VES) e un possibile quadro di anemia da patologia cronica infiammatoria.

In pazienti con abbondante espettorato purulento con ricorrenti episodi infettivi l'esame culturale dell'espettorato può dar luogo all'isolamento di *Haemophilus*, *Staphylococcus aureus* o bacilli aerobi gram negativi, particolarmente *Pseudomonas aeruginosa*.

I test di *funzionalità respiratoria* sono contraddistinti, nelle fasi medio-avanzate, da un deficit funzionale di tipo ostruttivo con riduzione del FEV<sub>1</sub> e del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC e da una possibile componente restrittiva associata, dovuta alle reazioni fibrotiche peribronchiali e tessutali che caratterizzano tali stadi, nonché alle secrezioni dense che riducono la ventilazione dei segmenti distali.

Negli stadi avanzati anche la capacità di diffusione del CO (DL<sub>CO</sub>) può risultare ridotta.

È stato inoltre osservato come circa il 40% dei soggetti bronchiectasici, sottoposti al test di broncostimolazione con metacolina, presenta una iperresponsività bronchiale.

Gli *esami radiologici* negli ultimi anni hanno acquisito una efficacia diagnostica rilevante.

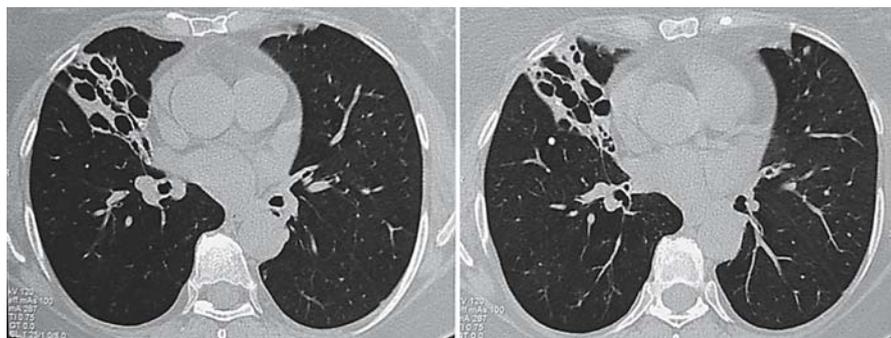
Mentre l'*Rx del torace* può essere del tutto negativo in presenza di bronchiectasie circoscritte e non complicate, la TC del torace, ed in particolar modo la TC ad alta risoluzione (HRCT), presentano una ottima capacità di individuare le alterazioni strutturali bronchiectasiche delle vie aeree.

L'esame Rx standard del torace può mostrare nelle forme più gravi, un aumento della trama broncovascolare per fibrosi peribronchiale e la presenza di secrezioni intrabronchiali, che possono determinare una atelettasia del parenchima polmonare corrispondente, oltre alle classiche immagini *a binario* (linee parallele che disegnano le dilatazioni bronchiali accentuate dalla fibrosi peribronchiale), e alle aree a nido d'ape o aree cistiche con possibili livelli idroaerei.

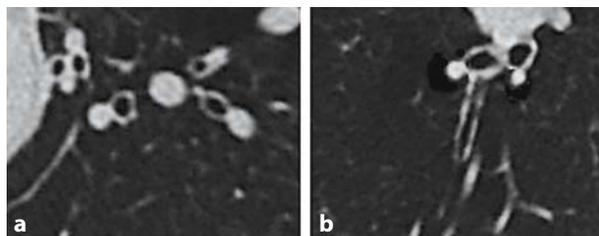
Nel caso di patologie congenite associate, l'esame radiologico può evidenziare un quadro di destrocardia, con o senza eterotassia (*situs inversus viscerum*) o un concomitante interessamento dei seni paranasali. Il quadro clinico con bronchiectasie, sinusiti croniche e *situs inversus* è caratteristico della sindrome di Kartagener.

La HRCT del torace, grazie alle sezioni di taglio di 1 mm di spessore, ha ampiamente sostituito l'esame broncografico. La buona risoluzione della HRCT fornisce risultati comparabili o preferibili a quelli della broncografia, essendo quest'ultimo un esame invasivo con mezzo di contrasto non privo di rischi allergici (Fig. 3).

Peculiari reperti TC sono le strutture bronchiali dilatate, indicate dalle linee *a binario*, da una caratteristica immagine ad *anello con castone* (apprezzabile quando un bronco ectasico, di diametro maggiore rispetto alla vicina arteria polmonare, viene colto perpendicolarmente nella scansione TC), e da immagini *a grappolo* nelle zone più gravemente colpite (Fig. 4).



**Fig. 3.** TC torace: formazioni bronchiectasiche a carico del lobo medio con marcata reazione fibrotica peribronchiale



**Fig. 4 a, b.** TC torace – segno dell'anello con castone: normalmente, quando colti perpendicolarmente al loro asse, le ramificazioni bronchiali hanno lo stesso calibro di quello delle corrispondenti arterie polmonari (a), mentre un bronco ectasico, che rappresenta l'anello, ed il ramo di arteria polmonare che gli corre vicino, che rappresenta il castone, danno luogo alla caratteristica immagine bronchiectasica (b)

presenta l'anello, ed il ramo di arteria polmonare che gli corre vicino, che rappresenta il castone, danno luogo alla caratteristica immagine bronchiectasica (b)

I bronchi di medio calibro dilatati possono estendersi quasi fino alla pleura a causa della distruzione del parenchima polmonare. Altri reperti TC osservabili sono l'ispessimento delle pareti bronchiali e l'ostruzione delle vie aeree con possibili regioni distali atelettasiche.

Quando è presente un interessamento localizzato, unilaterale o di recente insorgenza, la *broncoscopia* a fibre ottiche è indicata per escludere un tumore, un corpo estraneo o altre alterazioni endobronchiali. In tali casi, generalmente, la HRCT viene eseguita per prima, per dare le più precise informazioni al broncoscopista sulla localizzazione della lesione e su eventuale coinvolgimento di strutture circostanti.

Alcune volte la broncoscopia risulta necessaria per una precisa diagnosi differenziale, grazie anche all'esame microbiologico diretto e colturale delle secrezioni aspirate, del lavaggio bronchiale, ed alle biopsie transbronchiali mirate, con particolare attenzione a non eseguirle in bronchiectasie riccamente vascolarizzate. Le biopsie endobronchiali, inoltre, permettono una più accurata analisi ultrastrutturale delle ciglia. Negli episodi di emottisi l'intervento con broncoscopio rigido è utile nel localizzare la sede del sanguinamento e nell'embolizzare i vasi responsabili.

In caso di sospetto di bronchiectasie è indispensabile ricercare eventuali *condizioni associate*, in particolare la fibrosi cistica, le immunodeficienze e le alterazioni congenite predisponenti. Tale valutazione è importante soprattutto nei soggetti sintomatici giovani e nei pazienti con infezioni particolarmente gravi o frequentemente ricorrenti (Tabella 3).

La *fibrosi cistica* deve essere sospettata se le alterazioni presenti all'Rx del torace sono in prevalenza localizzate agli apici o nei lobi superiori. L'insufficienza

**Tabella 3.** Valutazione diagnostica nelle bronchiectasie

Anamnesi

Malattie congenite, infezioni nell'infanzia, polmoniti pregresse, tubercolosi, episodi di aspirazione, sintomi ricorrenti respiratori

Esame obiettivo

Crepitii inspiratori ed espiratori, ronchi, sibili, poliposi nasale, sinusite, dita a bacchetta di tamburo

Esami di laboratorio

Emocromo con formula leucocitaria, elettroforesi proteica, esame dell'espettorato per germi comuni, micobatteri e funghi, dosaggio Ig sieriche

Test di funzionalità respiratoria

Spirometria, DL<sub>CO</sub>, test di broncoreversibilità, test di iperresponsività bronchiale

Esami radiologici

Rx torace, HRCT, Rx seni paranasali

Broncoscopia

Lavaggio bronchiale, brushing, biopsia

Test del sudore

Valutazione immunologica

Dosaggio delle sottoclassi di IgG, valutazione fagocitosi leucocitaria, fattore reumatoide, precipitine sieriche per *Aspergillus*, dosaggio alfa1-antitripsina

Test allergometrici cutanei

Antigene *Aspergillus fumigatus*

pancreatica è caratteristica nei bambini, ma non sempre presente negli adulti, nei quali predominano le manifestazioni polmonari. La diagnosi di fibrosi cistica è basata sui risultati del test del sudore e su test di rilevazione genetica.

La *sindrome di Young* va sospettata negli uomini con sintomi di sinusite cronica ed episodi bronchiali ricorrenti associata ad infertilità. La normalità degli spermatozoi, degli esami di funzionalità dei testicoli e del test del sudore la distinguono dalla fibrosi cistica tipica o dalla sindrome delle ciglia immobili.

La sindrome delle *ciglia immobili* è diagnosticata in soggetti giovani con frequenti episodi respiratori. Essa è confermata dall'esame ultrastrutturale e funzionale (motilità, frequenza del battito) delle ciglia della mucosa bronchiale o nasale, ottenute attraverso una biopsia o un *brushing*.

I *deficit di immunoglobuline*, congeniti o acquisiti, possono essere identificati attraverso l'elettroforesi proteica e il dosaggio sierico delle singole classi (IgG, IgA, IgM). Anche quando i livelli totali di IgG o di IgA risultano normali, alcune deficienze di sottoclassi delle IgG possono favorire infezioni dei seni paranasali e bronchiali. Pertanto, in presenza di pazienti con bronchiectasie inspiegate le sottoclassi delle IgG dovrebbero essere misurate.

L'eventuale deficit di *alfa<sub>1</sub>-antitripsina*, che occasionalmente si associa a bronchiectasie, può essere sospettato quando all'elettroforesi le alfa<sub>1</sub>-globuline risultano ridotte e successivamente confermato dall'esame immunoelettroforetico, nonché per la contemporanea presenza di enfisema.

Le alterazioni congenite della *cartilagine bronchiale* o tracheale e del tessuto connettivo, o l'assenza parziale o totale di cartilagine oltre i bronchi segmentali principali (s. di Williams-Campbell), sono generalmente osservabili già all'Rx del torace. Nella tracheobroncomegalia (s. di Mounier-Kuhn), la larghezza della trachea risulta circa il doppio del normale. La TC del torace permette una approfondita valutazione di tali anomalie strutturali.

Nella sindrome *dell'unghia gialla*, dovuta a ipoplasia congenita del sistema linfatico, possono osservarsi bronchiectasie e versamenti pleurici essudativi, insieme alle caratteristiche unghie ispessite, curve e giallo-verdastre.

L'*aspergillosi broncopolmonare allergica* (ABPA) può essere sospettata in presenza di soggetto con storia di asma e con bronchiectasie a localizzazione prossimale nei bronchi principali. In questi soggetti si può osservare una reazione con pomfo ed eritema ad antigeni di *Aspergillus*, alti valori di IgE sieriche, un aumento delle precipitine sieriche per *Aspergillus fumigatus* e frequentemente un'eosinofilia ematica e dell'espettorato.

La pHmetria esofagea andrebbe eseguita nei casi in cui si sospetti la presenza di frequenti episodi di *reflusso gastroesofageo* con coinvolgimento bronchiale.

Nei soggetti con bronchiectasie le complicanze più frequenti sono le *infezioni polmonari ricorrenti*. Nelle lesioni bronchiectasiche, infatti, si osservano spesso colonizzazioni batteriche che facilmente possono determinare un processo infettivo diffuso. L'espettorato dei pazienti cronici solitamente mostra la presenza di diversi microrganismi responsabili di riacutizzazioni infettive: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, non-

ché del più frequente *Pseudomonas aeruginosa*. I batteri anaerobi colonizzano comunemente le bronchiectasie di tipo cistico. Da ciò ne deriva che complicanze relativamente frequenti nei pazienti bronchiectasici risultano gli ascessi polmonari, l'empima e lo pneumotorace. Episodi di emottisi, presenti nel 10-60% dei soggetti, sono riconducibili all'infiammazione cronica locale con erosione della parete vasale. Inoltre, come già discusso in precedenza, l'evoluzione della patologia si complica con il quadro di insufficienza respiratoria cronica e cuore polmonare valutabili, rispettivamente, tramite l'emogasanalisi e l'ecocardiogramma.

## Terapia

A causa della irreversibilità delle modificazioni che caratterizzano le bronchiectasie, l'obiettivo terapeutico comprende interventi atti a controllare la sintomatologia, prevenire le complicazioni, trattare rapidamente le riacutizzazioni e ridurre la progressione della malattia.

Il trattamento, pertanto, sarà diretto contro le infezioni, la riduzione delle secrezioni e dell'ostruzione delle vie aeree e nella tempestiva gestione delle complicanze quali l'emottisi, l'ipossiemia e il cuore polmonare.

In un'ottica di prevenzione risulta indispensabile l'identificazione precoce delle condizioni associate alle bronchiectasie, al fine di evitare il loro sviluppo o ridurre il loro aggravarsi.

La maggior parte dei casi di bronchiectasie pediatriche possono essere accuratamente diagnosticate e prontamente seguite nel tempo.

Nei soggetti in età pediatrica la *vaccinazione* contro la pertosse ed il morbillo, l'utilizzo oculato degli antibiotici e il miglioramento dell'alimentazione consentono di ridurre la morbilità e la mortalità delle bronchiectasie.

La vaccinazione influenzale e il vaccino pneumococcico sono inoltre fortemente raccomandati nei portatori di bronchiectasie. Particolare attenzione va posta nell'evitare *esposizione* ed inalazioni di gas e di sostanze irritanti, compreso il fumo di sigaretta.

Una componente rilevante della terapia per le bronchiectasie è costituita dalla *toilette bronchiale*. Essa garantisce, se praticata costantemente ed efficacemente, la rimozione delle secrezioni accumulate nei bronchi. Tramite il *drenaggio posturale* i pazienti facilitano la mobilizzazione e la *clearance* dell'espettorato, previo ricorso alla terapia inalatoria. Particolare importanza assume, inoltre, lo stato di idratazione delle mucose e dell'intero organismo.

I farmaci *mucoliti*, come l'*N*-acetilcisteina, possono essere particolarmente efficaci.

Negli ultimi anni si è anche osservato come la *deossiribonucleasi umana ricombinante* (rhDNasi), che frammenta il DNA nell'espettorato purulento favorisce, nei soggetti con fibrosi cistica, un miglioramento del FEV<sub>1</sub>, della dispnea e della qualità della vita. Tuttavia tale farmaco ad oggi non risulta di una qualche efficacia negli altri tipi di bronchiectasie.

L'utilizzo di *antibiotici*, per via orale, parenterale ed inalatoria, rappresenta il cardine della terapia bronchiectasica. Il tempestivo impiego di antibiotici permette di ridurre la carica batterica e la colonizzazione delle vie aeree e controllare le frequenti riacutizzazioni infettive. Tuttavia il ripetuto ricorso a tali farmaci, anche a scopo di profilassi, determina un alto rischio per l'emergenza di organismi resistenti.

Per tale motivo la scelta del trattamento deve essere sempre oculata e guidata dall'esame colturale con antibiogramma per germi comuni e micobatteri, soprattutto nei soggetti con ripetute esacerbazioni.

Nelle bronchiectasie spesso si osserva la colonizzazione e il conseguente processo infettivo da parte di *Pseudomonas aeruginosa*, batterio particolarmente difficile da eradicare e spesso resistente a diverse classi antimicrobiche, ma nei confronti del quale la tobramicina per via inalatoria risulta spesso particolarmente utile ed efficace.

L'espettorato durante le riacutizzazioni può presentare anche positività per microrganismi gram positivi e gram negativi come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, e *Moraxella catarrhalis*; raramente e con particolari accorgimenti colturali è possibile isolare anaerobi soprattutto nelle bronchiectasie cistiche.

Tra gli antibiotici generalmente utilizzati e ad ampio spettro, rientrano le penicilline (amoxicillina, piperacillina), le cefalosporine di 2<sup>a</sup> generazione, il trimetoprim-sulfametossazolo, e soprattutto i chinolonici (ciprofloxacina, levofloxacina), questi ultimi dotati di una buona distribuzione tissutale e copertura anche nei confronti dello *Pseudomonas*.

Nei casi più gravi si ricorre all'associazione di differenti classi antibiotiche.

La tetraciclina e il trimetoprim in vitro mostrano un'attività inibitoria sull'assorbimento di sodio delle vie aeree e questo potrebbe esercitare un duplice effetto benefico nella fibrosi cistica, in cui l'aumentato assorbimento di sodio nelle vie aeree sembra importante nel determinare la viscosità delle secrezioni.

La logica di un trattamento antimicrobico di *profilassi* è quella di ridurre la carica batterica, associata alla produzione di pus e all'attività distruttiva delle elastasi neutrofila. Tuttavia manca un consenso generale su una terapia a lungo termine, considerato il rischio di antibiotico resistenza.

È stato osservato come una terapia a breve termine di 1-2 settimane riduca rapidamente la produzione di espettorato purulento e l'attività delle elastasi. L'utilizzo alternato di classi antibiotiche può evitare la resistenza precoce e la persistenza dei microrganismi, in special modo *Pseudomonas* e pneumococchi.

In caso di gravi infezioni respiratorie, sono indicati antibiotici per *via parenterale* scelti sulla base dell'esame microbiologico dell'espettorato e colturale con antibiogramma. La capacità dell'amoxicillina di penetrare nelle secrezioni polmonari, specialmente in presenza di un'inflammazione attiva, può essere ridotta in seguito ad inattivazione locale da parte delle  $\beta$ -lattamasi. Per una più efficace copertura, che comprenda *Mycoplasma*, *Legionella* e *Pseudomonas* spp., possono essere utilizzate associazioni come una cefalosporina di terza generazione (ceftazidime, cefoperazone), un macrolide e un aminoglicoside, oppure la piperacillina con un aminoglicoside quando la presenza di *Pseudomonas* è predominante.

Nella panbronchiolite diffusa particolarmente efficace si è dimostrato un trattamento prolungato con macrolidi.

In casi selezionati, e generalmente nei pazienti con fibrosi cistica *Pseudomonas* positivi, possono essere necessari trattamenti con *tobramicina* per via aerosolica. I cicli di terapia inalatoria con tobramicina, della durata di 28 giorni, sono intervallati da un periodo di pausa della stessa durata. L'ampolla suggerita per nebulizzare il farmaco è la PARI LC plus collegata ad un compressore in grado di erogare, costantemente, una pressione di erogazione compresa fra i 6-8 l/min.

Quando nei pazienti con bronchiectasie le colture per *Mycobacterium* risultano positive, è indispensabile valutare se si tratta di colonizzazione, raramente possibile nei pazienti con bronchiectasie, oppure di una infezione con storia clinica positiva. In quest'ultimo caso, inizialmente, un trattamento multifarmacologico empirico può includere claritromicina, etambutolo, rifampicina e streptomina, per poi proseguire sui dati dei test di sensibilità farmacologica.

Spesso alle bronchiectasie si accompagna un quadro di bronchite cronica ostruttiva, che richiede un trattamento con anticolinergici, *beta<sub>2</sub>-agonisti*, corticosteroidi per via inalatoria e teofillina.

In presenza di ABPA l'utilizzo dei *corticosteroidi* per via orale può essere particolarmente efficace nel ridurre l'infiammazione e nel favorire la risoluzione della colonizzazione da *Aspergillus*, nel ridurre l'eosinofilia e le IgE sieriche e nel migliorare l'ostruzione nelle vie aeree.

Nelle condizioni di deficit anticorpale il supplemento di *Ig* sembra ridurre il numero e la gravità delle infezioni respiratorie. Le *Ig* vengono somministrate im o ev al dosaggio sufficiente a mantenere il paziente libero da infezioni e con livelli sierici di *IgG* > 500 mg/dl.

Nelle bronchiectasie focali un approccio risolutivo può essere fornito dalla *resezione chirurgica* del segmento polmonare interessato. La resezione chirurgica deve essere presa in considerazione quando la risposta alla terapia medica non conduce ad un buon controllo della malattia e sono riportati frequenti ospedalizzazioni, severe riacutizzazioni con episodi di emottisi e malattia localizzata ad un segmento o lobo.

In caso di grave emottisi l'*embolizzazione* del vaso sanguinante, attraverso l'utilizzo del broncoscopio rigido, o una resezione d'emergenza possono salvare la vita del paziente.

Negli stadi avanzati della malattia ed in presenza di insufficienza respiratoria cronica l'ipossiemia deve essere trattata con *O<sub>2</sub> terapia*, particolarmente se coesistono segni di ipertensione polmonare o policitemia secondaria.

Infine, il *trapianto di polmone* trova una indicazione nei pazienti con fibrosi cistica e con gravi e diffuse bronchiectasie in fase avanzata.

## Letture consigliate

- Afzelius BA (1998) Immobile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. *Thorax* 53:894-897
- Barker AF (2002) Bronchiectasis. *N Engl J Med* 346:1383-1393

- Charan NB, Baile EM, Pare PD (1997) Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur Respir J* 10:1173-1180
- Cohen M, Sahn SA (1999) Bronchiectasis in Systemic Diseases. *Chest* 116:1063-1074
- Davidson DJ, Porteous DJ (1998) The genetics of cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 53:389-397
- Dowling RB, Johnson M, Cole PJ et al (1997) The effect of rolipram, a type IV phosphodiesterase inhibitor, on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa. *J Pharmacol Exp Ther* 282:1565-1571
- Dowling RB, Rayner CF, Rutman A et al (1997) Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 155:327-336
- Fick RB, Reynolds HY (1983) *Pseudomonas* respiratory infection in cystic fibrosis: a possible defect in opsonic IgG antibody? *Bull Eur Physiopathol Respir* 19:151-161
- Foulds G, Shepert RM, Johnson RB (1990) The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25(suppl A):73-82
- Fujii T, Kadota J, Kawakami K et al (1995) Long term effect of erythromycin therapy in patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax* 50:1246-1252
- Hansell DM (1998) Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 36:107-128
- Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, Stockley RA (1998) IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax* 53:463-468
- Kuhn RJ (2001) Formulation of Aerosolized Therapeutics. *Chest* 120:94S-98S
- Laennec RTH (1819) De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondee, principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Brosson et Chaude, Paris
- Matsumoto K (1995) New approaches to *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections. *Verh K Acad Geneesk Belg* 57:109-122
- Miszkiel KA, Wells AU, Rubens MB et al (1997) Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 52:260-264
- Moll HH (1932) A clinical and pathological study of bronchiectasis. *Q J Med* 25:457-469
- O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS et al (1998) rhDNase Study Group. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest* 113:1329-1334
- Perry K, King D (1940) Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc* 41:531-548
- Reid LM (1950) Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 5:233-247
- Roberts HR, Wells AU, Milne DG et al (2000) Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 55:198-204
- Stockley RA (1987) Bronchiectasis: new therapeutic approaches based on pathogenesis. *Clin Chest Med* 8:481-494
- Sugiyama Y (1993) Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 14:765-772
- Thurlbeck SM (1988) Chronic airflow obstruction. In Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme Medical Publishers, New York, NY, pp 558-562
- Tosi MF, Zakem H, Berger M (1990) Neutrophil elastase cleaves C3bi on opsonized *Pseudomonas* as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch. *J Clin Invest* 86:300-308
- Tsang KWT, Ho P-L, Lam W-K et al (1998) Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 158:723-727
- Wills PJ, Hall RL, Cole PJ (1997) Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest* 99:9-13
- Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ et al (1997) Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 10:1754-1760
- Wilson R, Dowling RB (1998) *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax* 53:213-219

## Editoriale – Polmoniti acquisite in comunità e polmoniti nosocomiali

C. TERZANO

Per polmonite si intende un'infezione del parenchima polmonare.

Con il termine di “polmoniti acquisite in comunità” (CAP = *Community Acquired Pneumonia*) ci si riferisce a polmoniti acquisite al di fuori degli ospedali, mentre la polmonite che si sviluppa durante l'ospedalizzazione e che non è presente in incubazione al momento dell'ammissione e definita come “polmonite nosocomiale” (HAP = *Hospital Acquired Pneumonia*).

Nonostante l'ampia disponibilità di antibiotici la polmonite rimane, a tutt'oggi, la sesta causa di morte nei paesi industrializzati. Lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta il patogeno più frequentemente coinvolto nelle CAP anche se numerosi altri microrganismi sono in grado di provocare la malattia: il loro ordine di importanza dipende dalla localizzazione e dalla popolazione studiata (Tabella 1). Purtroppo l'agente eziologico delle CAP rimane non identificato in una percentuale di casi variabile dal 30 al 50%.

L'inalazione di particelle infette rappresenta il principale meccanismo patogenetico dello sviluppo della CAP. Altri meccanismi sono elencati nella Tabella 2.

Poiché le sindromi cliniche che caratterizzano le infezioni polmonari provocate dai diversi agenti tendono a sovrapporsi fra loro, un'accurata anamnesi ed esame obiettivo si rivelano di particolare importanza nella diagnosi differenziale (Tabella 3).

L'età del paziente può rivestire un ruolo determinante nella presentazione della malattia. Molto spesso i pazienti con età > 65 anni possono essere affetti da immunodeficienza anche quale risultato di altre malattie o in seguito all'assun-

**Tabella 1.** Patogeni nella CAP

Patogeno	Percentuale di casi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-60%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-10%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-5%
Batteri gram negativi	3-10%
<i>Legionella</i> (diverse specie)	2-8%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-6%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4-6%
Virus	2-15%
Aspirazione	6-10%
Altro	3-5%

**Tabella 2.** Meccanismi patogenetici nelle CAP

Inalazione di particelle infette	Comune
Aspirazione di materiale gastrico	Comune
Deposizione di sangue infetto nelle vie aeree	Non comune
Invasione di materiale infetto in strutture contigue	Raro
Inoculazione diretta (broncoscopia, interventi chirurgici, ventilazione meccanica)	Poco comune
Riattivazione	Comune nei pazienti immunocompromessi

**Tabella 3.** Diagnosi differenziale delle polmoniti

Storia	Organismi associati
Alcolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobi, <i>M. tuberculosis</i>
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i>
Esposizione a urine/escrementi di uccelli, cantieri, cave	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Chlamydia psittaci</i>
Esposizione a conigli	<i>Francisella tularensis</i>
Infezioni da HIV	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , cytomegalovirus, <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , Coccidioidi
Esposizione in fattorie	<i>Coxiella burnetii</i> (animali), <i>Aspergillus</i> (granai/fieno)
Post-influenza	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Aspirazione	Aerobi/anaerobi
Fumo di marijuana	<i>Aspergillus</i>
Anomalie anatomiche del polmone (bronchiectasie, fibrosi cistica, ecc.)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Uso di farmaci per via iniettiva	<i>S. aureus</i> , anaerobi, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Ostruzione delle grandi vie aeree	Anaerobi, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Incarcerazione	<i>M. tuberculosis</i>
Neutropenia	<i>Aspergillus</i> , zigomiceti
Asplenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>

zione di farmaci immunosoppressivi oppure essere affetti da patologie che impediscono la *clearance* mucociliare dei patogeni. In tali pazienti la presentazione della polmonite è più subdola rispetto ai soggetti più giovani, essendo caratterizzata da febbre e produzione di espettorato meno elevate.

Un nuovo patogeno, coronavirus (CoV) associato alla SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, grave sindrome respiratoria acuta) si è diffuso in tutto il mondo nell'inverno 2002-primavera 2003. In tale occasione l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha ricevuto più di 8000 segnalazioni di nuovi casi di SARS

associate a circa 800 morti. Allo stato attuale non sono segnalate nuove trasmissioni di SARS a livello mondiale. L'ultimo caso è stato segnalato in Cina nel mese di Aprile 2004. Poiché risulta estremamente difficile distinguere la SARS da altre patologie respiratorie febbrili, la ricerca attuale è indirizzata allo sviluppo di nuovi test di laboratorio in grado di poter facilmente e rapidamente distinguere la SARS dalle altre polmoniti al fine di facilitare una rapida ed efficace gestione terapeutica della malattia. Allo stato attuale, pertanto, il riconoscimento clinico precoce della SARS è affidato soprattutto ai dati clinici ed epidemiologici. La maggior parte dei pazienti affetti da SARS ha infatti una storia di esposizione per contatto diretto con pazienti affetti da tale forma morbosa oppure di soggiorno in luoghi dove la malattia si sta manifestando. Zone particolarmente a rischio sono rappresentate da Cina, Hong Kong e Taiwan. I soggetti con elevato rischio di esposizione al SARS-CoV possono presentare segni e sintomi quali febbre, dispnea, tosse non produttiva, progressiva ipossiemia, faringodinia, rinorrea, mialgie, mal di testa, diarrea, ARDS. La diagnosi iniziale si avvarrà di diverse indagini: esame emocromocitometrico, Rx del torace, pulsossimetria, emogasanalisi, esame colturale del sangue, esame dell'espettorato, test per virus respiratori (influenza A e B, virus respiratorio sinciziale), ricerca di antigene urinario per legionella e pneumococco. I probabili casi di SARS dovranno essere ricoverati in ospedali dotati di stanze a pressione negativa. La stanza dovrà essere chiusa, l'impianto di condizionamento disattivato e il personale sanitario dovrà dotarsi di presidi idonei (ad esempio guanti, maschere) al fine di evitare la diffusione e trasmissione della malattia per contatto diretto e/o indiretto.

La terapia farmacologica della SARS è controversa e aneddótica. Benché attualmente ritenuta priva di efficacia, la ribavirina è stata inizialmente ampiamente utilizzata. Il ritonavir e il lopinavir hanno mostrato di poter ridurre la mortalità, a scapito di preoccupanti effetti collaterali. Uno studio retrospettivo su 72 pazienti con probabile SARS ha evidenziato che l'uso di glucocorticoidi, quali il metilprednisolone, ha favorito la riduzione della somministrazione di ossigeno supplementare e migliorato gli aspetti radiografici e la sintomatologia, mentre la pentaglobina si è dimostrata di una certa utilità nei pazienti resistenti alla terapia steroidea.

Con l'aggravamento dell'ipossia il paziente potrà essere aiutato tramite la ventilazione meccanica al fine di migliorare l'ossigenazione e la ventilazione. In alcuni casi sarà utile indurre un coma farmacologico al fine di agevolare i procedimenti di terapia intensiva respiratoria.

Per quanto riguarda le polmoniti nosocomiali (HAP), queste si osservano frequentemente e presentano un alto tasso di mortalità, stimata fra il 27 e il 50%. I fattori di rischio legati alle HAP sono rappresentati prevalentemente da: età >70 anni, malnutrizione, gravi comorbidità, ospedalizzazioni prolungate, BPCO, ricovero in unità di terapia intensiva (pazienti sottoposti a ventilazione meccanica). I batteri gram negativi rappresentano i microrganismi coinvolti per il 55-85% dei casi di HAP, il rimanente 20-30% dei casi è imputabile ai batteri gram positivi. La causa più comune di HAP è rappresentata dall'inalazione di

secrezioni orofaringee contaminate. L'orofaringe dei pazienti ospedalizzati è colonizzata da batteri gram negativi in una percentuale variabile dal 35% dei pazienti moderatamente ammalati al 73% dei pazienti più gravi, il più delle volte nei primi quattro giorni dal ricovero. L'introduzione di tali nuovi patogeni nell'orofaringe favorisce la loro microaspirazione nelle vie aeree inferiori, favorendo l'insorgenza della polmonite.

La diagnosi di HAP si basa principalmente sulla presenza di febbre, espettorato purulento e osservazione di infiltrati all'esame Rx. Purtroppo la diagnosi clinica è scarsamente specifica per le HAP, in quanto molte altre condizioni morbose quali l'insufficienza cardiaca congestizia, l'embolia polmonare, l'ARDS, l'emorragia polmonare, possono simulare clinicamente una polmonite soprattutto nei pazienti più critici. Per la diagnosi ci si può avvalere di molti test di laboratorio, quali: esame dell'espettorato, aspirato tracheobronchiale, lavaggio broncoalveolare ed emocoltura. Purtroppo però ognuno di tali test offre a considerare delle limitazioni e nessuno di loro è talmente sensibile e specifico da essere considerato un "gold standard". I falsi negativi dei test strumentali e di laboratorio variano fra il 30 e il 40%, mentre i falsi positivi variano fra il 20 e il 30%.

Un buon compromesso fra test invasivi e non, può essere dato dall'analisi dell'aspirato tracheobronchiale, utile soprattutto per il perfezionamento della terapia empirica antibiotica.

Il trattamento empirico deve a sua volta prevedere l'utilizzazione di antibiotici efficaci (vedi il capitolo che segue) nei confronti di batteri gram negativi quali: *enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia marcescens* ed *Hemophilus influenzae*, nonché batteri gram positivi quali: *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. La durata della terapia dipende dalla risposta clinica al trattamento e non tanto al patogeno coinvolto nell'infezione polmonare. È tuttavia necessario continuare il trattamento antibiotico per almeno altre 72 ore dopo aver ottenuto un'ottima risposta clinica.

La prevenzione rappresenta un momento importante in tale forma morbosa, in quanto le HAP sono associate ad un alto tasso di mortalità. Le strategie preventive dovranno essere indirizzate verso misure generali di controllo delle infezioni (lavaggio accurato delle mani, uso di guanti, adeguata sterilizzazione dell'armamentario terapeutico/diagnostico) nonché misure dirette verso specifici fattori di rischio del paziente (quali la riduzione dell'immunosoppressione e della sedazione) e misure che limitino l'uso indiscriminato di antibiotici, al fine di evitare la prevalenza di microrganismi resistenti.

## **Polmoniti acquisite in comunità**

### **Introduzione**

Non è semplice ordinare una materia così articolata come la patologia infettiva respiratoria. La gestione delle polmoniti si presenta complessa per le problematiche ad esse connesse (aspetti epidemiologici, microbiologici, farmaco-economici, ecc.) per cui è necessario confrontare costantemente le conoscenze di quanti hanno dimestichezza in questo settore per proporre e condividere linee strategiche che tengano in considerazione da un lato i suggerimenti contenuti nelle linee guida più accreditate e dall'altro le esperienze prodotte dalla pratica quotidiana al fine di migliorare potenzialità e metodi di cura e razionalizzare i percorsi diagnostico-terapeutici più idonei a fronteggiarle. L'incremento costante delle infezioni respiratorie sostenute dai patogeni emergenti e interessate dal fenomeno delle resistenze batteriche è oggi un elemento preoccupante che rischia, tra l'altro, di vanificare, in carenza di un adeguamento costante, tutti gli schemi, le linee guida e i protocolli diagnostico-terapeutici elaborati in questi ultimi anni per un razionale trattamento delle patologie pneumoinfettologiche. Il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) rappresenta uno degli argomenti più dibattuti in pneumologia negli ultimi anni, sottoposto a continue revisioni, aggiornamenti, precisazioni dottrinarie. L'alta incidenza di tale patologia, la necessità di intervenire con trattamenti empirici, nuove problematiche emergenti che rendono sempre più complesse le decisioni terapeutiche (nuovi patogeni, aumento di resistenze batteriche e di pazienti immunocompromessi, nuovi antibiotici, contenimento dei costi), sono le ragioni del grande interesse con cui la letteratura nell'ultimo decennio si è rivolta all'argomento, e per le quali le maggiori società scientifiche hanno elaborato linee-guida aventi l'obiettivo di fornire al clinico, specialista o non, un valido riferimento per la razionale gestione della malattia. Con una corretta interpretazione e un'appropriata applicazione le linee-guida sono generalmente ritenute un valido strumento per l'adeguata gestione del paziente preso in carico a domicilio, sia per quanto riguarda la valutazione prognostica (in particolare in merito alla importante decisione sull'ospedalizzazione o il trattamento domiciliare), sia per orientare le scelte di terapia antibiotica.

I problemi di gestione e terapia divengono naturalmente assai più complessi nella popolazione ricoverata, costituita in larga misura dai pazienti non trattati a

domicilio per gravità del quadro clinico, complicazioni, età avanzata, comorbidità, fattori di rischio, oppure dagli insuccessi di una terapia domiciliare. I problemi cui il clinico si trova di fronte in tali pazienti sono pertanto numerosi, a volte drammatici, e molto spesso di difficile soluzione, e impongono una serie di decisioni, diagnostiche e terapeutiche, che vanno prese caso per caso, non facilmente schematizzabili in protocolli da applicare “routinariamente”, e che comunque richiedono grande esperienza e solide conoscenze nella materia. Il riscontro di forme infettive gravi in soggetti giovani immunocompetenti e senza fattori di rischio è poi uno degli aspetti più allarmanti e sta ad indicare che l'epidemiologia della patologia infettiva respiratoria sta cambiando molto più rapidamente di quanto si possa immaginare.

### **Definizione**

Infezione acuta del parenchima polmonare che si associa ad almeno alcuni sintomi di infezione acuta e alla presenza alla radiografia del torace di un infiltrato acuto polmonare (oppure a caratteristiche auscultatorie tipiche della polmonite) e che si verifica in persone che non sono ospedalizzate o residenti in strutture di lungo-degenza da almeno 14 giorni dall'inizio dei sintomi (CAP = *Community Acquired Pneumonia*).

### **Epidemiologia**

Le infezioni delle vie aeree inferiori sono la principale causa di morte dovuta a malattie infettive nel mondo. Nei paesi industrializzati sono la sesta causa di morte in assoluto. Uso incongruo di antibiotici, comparsa di nuovi patogeni, aumento di soggetti con alterazioni dei meccanismi di difesa sono alla base dell'incremento delle infezioni delle basse vie respiratorie. I fattori di rischio che riguardano le patologie infettive respiratorie sono rappresentati da: fattori di rischio legati all'ambiente (inquinamento aereo, esposizione professionale a broncoirritanti, fumo attivo di tabacco, esposizione a fumo passivo, epidemie influenzali, aumento di virulenza dei microrganismi patogeni), fattori di rischio legati al soggetto (alterati meccanismi di difesa, familiarità per malattie respiratorie, presenza di malattie respiratorie acute avute nell'infanzia), altri fattori (oltre agli aero-inquinanti dell'ambiente esterno e dell'ambiente confinato, vi è da sottolineare l'importanza delle stagioni, dell'umidità, della temperatura, elementi questi che determinano variazioni nella prevalenza delle infezioni respiratorie, sia perché comportano un aumento delle sindromi da “raffreddamento” dell'organismo, sia perché creano condizioni che potenziano l'azione degli inquinanti presenti nell'atmosfera). In Italia, i dati epidemiologici riguardanti le polmoniti acquisite in comunità, nel 1999, rivelano la seguente situazione: 130000 ricoveri (3,7% del totale dei ricoveri) con una incidenza annuale di 3/1000 abitanti, 1416000 giornate di degenza con una degenza media di 11 giorni, frequenza di ricorso all'ospedalizzazione del 3% (minore rispetto ad altri

Paesi: Francia 5%, Germania e Gran Bretagna 9%) ed un costo per il SSN per CAP ospedalizzate e trattate a domicilio di circa 700000 euro. Nell'ambito delle CAP fattori di rischio connessi alla mortalità si riferiscono ai seguenti aspetti: età superiore a 60 anni, frequenza respiratoria > 30/min, presenza di fibrillazione atriale, coinvolgimento di più di 1 lobo, patologia/malessere concomitante (neoplasia, immunosoppressione, patologia neurologica, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito). Il tasso di mortalità che era di 42/100000 abitanti negli anni '60, si è ridotto negli anni '90 a 12/100000 (circa il 90% dei decessi in soggetti con più di 75 anni).

## Eziologia

Nella polmonite acquisita in comunità gli agenti patogeni implicati (mancata dimostrazione del patogeno causale: 40-60% dei casi) più frequentemente implicati sono lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, i patogeni atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) che complessivamente raggiungono la percentuale dell'80-90%; un secondo gruppo di agenti infettivi costituiti da virus, gram negativi e *Staphylococcus aureus* rientrano in una percentuale del 10-20%. Ovviamente, la prevalenza dei singoli germi mostra variazioni notevoli in funzione delle caratteristiche del terreno e del quadro clinico: le probabili eziologie possono presentare notevoli variazioni in rapporto all'età e ad alcuni specifici contesti epidemiologici. Negli studi ospedalieri lo *Streptococco pneumoniae* si dimostra come detto il principale agente eziologico; la *Legionella pneumophila* si colloca frequentemente al secondo posto fra i germi responsabili delle forme gravi ospedalizzate, specie nei reparti di terapia intensiva. La prevalenza di *Mycoplasma pneumoniae* e di *Chlamydia pneumoniae* è naturalmente più elevata negli studi extraospedalieri, essendo agenti responsabili frequentemente di polmoniti atipiche benigne o di moderata gravità in soggetti giovani, pur potendo osservarsi alcune forme gravi, specie in soggetti anziani. È importante sottolineare che, per esempio, una maggiore incidenza di infezioni da *Stafilococcus aureus* e da bacilli gram negativi (enterobatteriacee, pseudomonacee), germi difficili e spesso causa di forme particolarmente gravi, si riscontra nella popolazione anziana oltre i 60 anni e soprattutto oltre i 75 anni (in particolare in individui istituzionalizzati o portatori di malattie croniche) e nei soggetti portatori di alterazioni strutturali del polmone (bronchiectasie, fibrosi cistica, ecc.), mentre sono appannaggio dell'età infantile e di quella adolescenziale rispettivamente le forme virali e le polmoniti sostenute da patogeni atipici.

## Aspetti clinico-diagnostici

La diagnosi di polmonite può essere formulata in presenza di elementi clinici indicativi di un'infezione dell'apparato respiratorio profondo, in particolare se accompagnati da febbre e segni obiettivi di consolidazione polmonare. In ogni

caso la conferma diagnostica dovrebbe essere fornita dall'esame radiografico del torace, la cui importanza e necessità di esecuzione routinaria vengono enfatizzate nelle linee guida di più recente pubblicazione. Tale impostazione sembra in verità trovare piena giustificazione, tenendo conto che l'esame radiografico possiede una serie di finalità:

- dimostrare con certezza, od escludere, la presenza di infiltrati polmonari, in particolare nei numerosi casi in cui l'esame fisico, peraltro poco sensibile e specifico, non risulti dirimente;
- orientare verso eventuali patologie del tratto respiratorio profondo di natura non infettiva;
- stabilire un bilancio di estensione della malattia e rivelare eventuali complicanze (versamento, ascesso, ecc.);
- permettere un più preciso giudizio prognostico ed un più corretto programma di gestione;
- fornire elementi utili per una diagnosi eziologica.

È comunque estremamente difficile un preciso orientamento eziologico sulla base degli elementi clinici e radiologici, considerando l'assenza di specificità di questi e l'estrema variabilità dei quadri patologici sostenuti dallo stesso germe. Anche gli elementi tradizionalmente considerati orientativi per forme sostenute da uno specifico agente (per esempio, l'assenza di tosse produttiva e di espettorato purulento nelle forme da microrganismi "atipici") possono rivelarsi incoerenti e quindi inaffidabili. Nella pratica, comunque, alcuni quadri clinico-radiologici risultano relativamente orientativi, se non altro per distinguere forme di origine francamente batterica o non batterica. Un'attenta anamnesi e una precisa rilevazione dei dati obiettivi sono della massima importanza per una diagnosi eziologica, considerando la frequente correlazione fra particolari condizioni epidemiologiche e specifici patogeni (come detto in precedenza), o il valore diagnostico rivestito da alcuni segni (per esempio, un espettorato putrido indicativo di infezione da anaerobi). Elementi dunque anamnestici e caratteristiche obiettive continuano a rivestire rilevanza clinica non secondaria e possono orientarci nell'indagine del processo infettivo respiratorio. È bene a questo proposito valutare la modalità di presentazione di sintomi principali: *dolore toracico* (circostanze di insorgenza, sede, durata, intensità); *dispnea* (a riposo, da sforzo, acuta, cronica); *tosse* (frequenza, tipo: secca, produttiva); *espettorato* (volume, aspetto); *febbre* (caratteristiche temporali, intensità); *emottisi* (quantità). Non di secondario interesse è l'accertamento dei dati patologici remoti: *indagine su antecedenti respiratori* (anomalia radiologica anteriore nota, episodi bronchitici: con quale frequenza), *polmoniti* (e di quale lato), *versamento pleurico*, *malattie respiratorie acute avute nell'infanzia*; *ricerca alterati meccanismi di difesa*; *raccolta documentazione da confrontare con esami radiologici attuali*; *richiesta stato delle reazioni cutanee alla tuberculina*; *patologie extraripiratorie*. Completa l'iter anamnestico il rilevamento di eventuali fattori di rischio: *attività lavorativa* (esposizione ad inquinamento aereo, a broncoirritanti); *sindromi da raffreddamento*; *abitudini tossiche* (alcol, tabacco); *condizioni socio-economiche*.

Per quanto riguarda l'esame obiettivo, è opportuno tenere in considerazione i seguenti aspetti:

- *Ispezione*: morfologia toracica deformazioni, cicatrici da traumatismo, segni visibili di compressione (es. edema “a mantellina”); dinamica toracica tipo di respirazione, ampiezza toracica (valutazione presenza di enfisema), ritmo respiratorio (calcolo frequenza respiratoria);
- *Palpazione*: rilievo di alcuni rumori respiratori, es. sfregamenti pleurici quando essi sono rudi ed intensi; ricerca di un dolore provocato in quel o quell'altro punto del torace; precisare la consistenza, la sensibilità, i limiti, la mobilità di un'anomalia parietale toracica; analizzare le fosse sopra-clavicolari e le cavità ascellari (ricerca adenopatie); aumento del FVT in caso di addensamenti parenchimali (polmonite, infarto massivo, atelettasia); diminuzione del FVT in caso di versamento pleurico o di raccolta aerea (pneumotorace);
- *Percussione*: valutazione del grado di espansibilità delle basi polmonari (ripetendo la manovra prima e dopo la discesa inspiratoria del diaframma); localizzazione dei processi patologici in grado di modificare il normale suono prodotto dal parenchima aereato (suono chiaro polmonare) accentuazione del suono normale (iperfonesi, es. pneumotorace), rilievo di suono ottuso (riduzione del contenuto aereo, es. versamento pleurico); il timpanismo è rappresentato da una accentuazione della sonorità toracica con aumento della tonalità, es. cospicua raccolta di aria sottostante (pneumotorace);
- *Ascoltazione*: murmure vescicolare: attenuato (presenza di una interposizione di aria come in presenza di pneumotorace o di liquido come nella pleurite), abolito (arresto della ventilazione come nelle neoplasie e nelle atelettasie o come nei casi più severi di attacco asmatico), aumentato (iperventilazione); ronchi, gemiti, fischi e sibili (passaggio dell'aria attraverso bronchi e bronchioli di calibro ristretto); rumori umidi (rantoli) prodotti del transito della colonna d'aria attraverso il secreto bronchiale che produce bolle, le quali successivamente scoppiano (grandi, medie e piccole bolle); rantoli crepitanti (si ascoltano alla fine dell'inspirazione, momento in cui le unità terminali respiratorie si dischiudono con il caratteristico rumore di crepitio): nelle trasudazioni o essudazioni alveolari, omogenee ed estese (polmoniti, edema polmonare, infarto polmonare, fibrosi interstiziali); sfregamenti (non si modificano con la tosse e sono prodotti dal contatto dei due foglietti pleurici in condizioni patologiche).

La grande difficoltà di definire l'agente eziologico è da mettere in relazione alla frequente impossibilità di ricercarlo (mancanza o incapacità di espettorazione, rifiuto o impossibilità di eseguire manovre invasive, difficoltà nell'eseguire procedure diagnostiche in ambiente extraospedaliero) e/o alla frequente impossibilità di isolarlo. L'esame batteriologico dell'espettorato rappresenta la metodica diagnostica di più semplice e diffusa attuabilità; esso è però gravato da una consistente percentuale di falsi positivi o di falsi negativi, la sua resa può comunque essere notevolmente migliorata applicando corrette metodiche di raccolta, trasporto ed esecuzione. Anche una semplice colorazione di gram può naturalmen-

te fornire indicazioni valide per una diagnosi eziologica, oltretutto con grande rapidità. Vi è una notevole distribuzione delle frequenze degli agenti patogeni responsabili delle infezioni respiratorie in relazione all'acquisizione domiciliare od ospedaliera dell'infezione, all'età del paziente, al suo stato immunitario (o stato delle difese). La varietà di agenti responsabili pone il medico di fronte ad una serie di problemi: ad esempio, il paziente è certamente affetto da una infezione respiratoria ad origine batterica, come risulta evidente dall'insieme dei dati clinici e radiologici, ma non si riesce ad isolare l'agente responsabile. Questa è una condizione molto più frequente di quanto si creda: come è già stato detto, l'accertamento batteriologico sull'espessorato può non essere possibile perché il paziente non espettora, non intende sottoporsi a metodiche invasive o fastidiose o presenta condizioni generali tali da non consentire l'esame.

È tuttavia importante conoscere quali probabili ceppi batterici è necessario fronteggiare; in particolare, tenere presente le forme batteriche implicate oggi-giorno nell'eziologia delle forme infettive respiratorie.

Nel caso sia possibile isolare il microrganismo patogeno responsabile e determinare l'antibiogramma (e quindi la sensibilità del germe all'antibiotico), sarà più semplice impostare un trattamento terapeutico e la rosa degli antibiotici tra i quali fare la scelta in genere si restringerà. Come è noto, l'unico metodo diagnostico per il riconoscimento dell'eziologia batterica è rappresentato dall'esame batteriologico e colturale dell'escreato che andrebbe sempre eseguito in presenza di una riacutizzazione. L'esame dell'escreato, anche se in prima istanza può non risultare utile in quanto spesso l'urgenza del quadro clinico costringe ad instaurare una terapia antibiotica empirica prima che siano disponibili i risultati del laboratorio, va comunque, quando possibile, sempre eseguito al fine di conoscere sia il germe probabilmente responsabile e la sua sensibilità agli antibiotici, utile in caso di insuccesso del primo trattamento, sia per maturare una conoscenza personale dell'epidemiologia locale. Inoltre, l'aspetto macroscopico dell'espessorato può orientativamente indicare il tipo di germe presente; infatti, un espessorato biancastro con odore di pane o castagna suggerisce la presenza di miceti, un colore verdastro indica la presenza di *Pseudomonas aeruginosa*, gli stafilococchi conferiscono all'escreato un colore rugginoso, la colorazione giallastra è suggestiva per la presenza di germi gram positivi, infine un odore fetido orienta per la presenza di germi anaerobi. Va tuttavia notato che la raccolta spontanea dell'escreato spesso non è possibile nel paziente anziano, nel quale la collaborazione è scarsa e il riflesso della tosse può risultare ridotto. In questi casi, quando possibile, si può eseguire il prelievo del materiale tramite broncoaspirato; ciò può essere eseguito con apparecchi di broncoaspirazione, che peraltro forniscono spesso materiale non idoneo a causa della contaminazione da parte di saprofiti del cavo orale e delle norme vie aeree, oppure, con maggiore attendibilità, tramite aspirazione eseguita con fibroscopio che permette inoltre una valutazione diretta della morfologia dell'albero tracheo-bronchiale.

Come si è detto il metodo diagnostico più comune per il riconoscimento dell'eziologia batterica di un processo broncopneumonico è rappresentato dall'esa-

me batteriologico microscopico e colturale di materiali respiratori del paziente in esame. A tal proposito, si ribadisce che il materiale decisamente più idoneo è quello proveniente dalle basse vie respiratorie mediante broncoscopia: dato che questa spesso non è possibile, si ricorre il più delle volte all'esame microbiologico dell'escreato che, pur essendo costantemente inquinato da flora batterica saprofitica di origine salivare, se opportunamente trattato ed indagato, può fornire preziosi dati microbiologici. È ovvio che, utilizzando, ai fini della diagnosi batteriologica, l'espettorato come materiale di risulta, l'operatore dovrà necessariamente cercare di discriminare la flora di contaminazione oro-faringea da quella di provenienza bronchiale profonda; un valido aiuto in tal senso viene dalla valutazione citologica del materiale, attribuendo alla presenza ed al numero dei polimorfonucleati per campo microscopico il significato di indice di infezione e alle cellule epiteliali squamose quello di contaminazione salivare (Tabella 1).

Questo approccio preliminare microscopico-citologico unito alla valutazione quantitativa oltre che qualitativa dei risultati colturali raggiunti, fa sì che anche l'esame dell'espettorato, pur non raggiungendo il grado di significatività di un corretto aspirato bronchiale o di un'emocoltura, può essere efficacemente utilizzato per la diagnostica batteriologica delle infezioni respiratorie profonde.

Altre tecniche più invasive di diagnosi (broncoaspirato selettivo e *brushing* protetto in fibroscopia, puntura transparietale e transtracheale) hanno il vantaggio di fornire campioni non contaminati dalla flora delle prime vie aeree e le loro risultanze sono pertanto assai più affidabili; esse tuttavia non sono sempre e ovunque di facile attuazione e vengono in genere riservate ai casi più problematici o di maggiore gravità.

Alcune metodiche diagnostiche trovano giustificazione in casi particolari (l'emocoltura, indicata in tutte le forme febbrili, utile solo in corso di batteriemia), oppure non sono facilmente applicabili o sufficientemente affidabili, o troppo onerose, o di risposta incostante e tardiva (metodi immunoenzimatici, sierodiagnosi, tecniche di biologia molecolare). In caso di sospetta legionellosi è utilizzata la ricerca in fluorescenza diretta degli anticorpi o degli antigeni urinari.

In tutta la più recente letteratura è sottolineata la necessità di procedere ad esame batterioscopico e colturale dell'espettorato e ad emocolture prima di instaurare una terapia antibiotica nei pazienti ospedalizzati, al fine di giungere ove possibile ad

**Tabella 1.** Schema di Murray e Washington per il giudizio di significatività dei campioni di espettorato

	Cellule epiteliali	Leucociti
Grado 1	> 25	< 10
Grado 2	> 25	10-25
Grado 3	> 25	> 25
Grado 4	10-25	> 25
Grado 5	< 10	> 25

Gradi 1-4 = contaminazione con secrezioni oro-faringee invalidanti il campione  
Grado 5 = clinicamente significativo

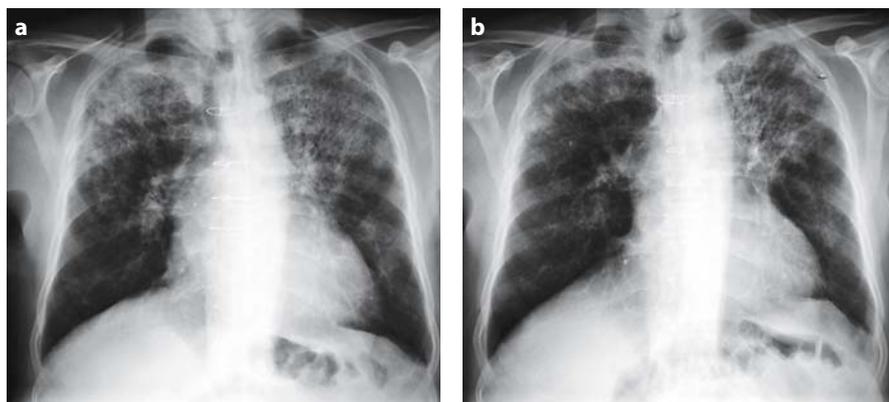
una diagnosi eziologica precisa e quindi ad un trattamento mirato. Appropriati risultano le indagini proposte dalla IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) nel percorso diagnostico delle polmoniti acquisite in comunità (Tabella 2).

Si è già accennato al ricorso della broncoscopia in particolari condizioni (nella Figura 1, ad esempio, tale indagine ha permesso la diagnosi corretta di una polmonite organizzativa inizialmente ritenuta una forma infettiva tubercolare bilaterale).

È bene aggiungere alle indagini precedentemente riportate anche la TAC del torace raccomandata nei casi complessi sul piano radiologico o clinico, in presenza di segni di complicazione, nelle forme più problematiche, sotto il profilo diagnostico, se i trattamenti correttamente impostati non hanno sortito effetto. Dal momento che, come già si è detto, la diagnosi eziologica è possibile solo in una bassa percentuale di casi, il percorso diagnostico, necessario per provvedere alle soluzioni terapeutiche, si sviluppa dalla complessiva elaborazione integrata dei seguenti dati.

**Tabella 2.** Gli esami diagnostici nelle CAP (IDSA)

- Radiografia del torace
- Esami di laboratorio
- Sierologia per HIV (nei soggetti tra i 15 e 54 anni)
- Saturazione di O<sub>2</sub> arterioso (in soggetti selezionati)
- Emocoltura (x2, prima del trattamento)
- Colorazione di gram e coltura dell'espettorato
- Ricerca *Mycobacterium tuberculosis* (in soggetti selezionati)
- Test per *Legionella* (in pazienti selezionati)
- Toracentesi
- Campioni di secrezioni alternativi all'espettorato
- Tests sierologici per *Mycoplasma*, *Chlamydia*, virus (se necessario)



**Fig. 1a, b.** *Organizing pneumoniae* (diagnosi ottenuta tramite esame broncoscopico del 5-3-2004). **a** Radiografia al momento del ricovero. **b** Radiografia di controllo

- a) *Di ordine epidemiologico* (prevedibilità degli agenti patogeni implicati nell'infezione tenendo presenti parametri quali l'età o i fattori di rischio). È bene a questo proposito ricordare che il 90% della flora batterica responsabile è rappresentata dallo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e considerare la probabile distribuzione dei patogeni implicati nelle CAP in funzione dell'età (Tabella 3);  
Vi è inoltre la possibilità di utilizzare la probabile implicazione di un patogeno se è presente una determinata condizione legata a particolari fattori di rischio (Tabella 4).
- b) *Di ordine microbiologico* (incremento del fenomeno della resistenza batterica da tenere in forte considerazione). Il problema che costantemente alimenta difficoltà terapeutiche è la resistenza batterica, per cui il motivo di trovare nuovi antibiotici che contrastino efficacemente l'azione batterica. Un vasto e non attento uso degli antibiotici ha portato negli ultimi decenni ad un aumento del fenomeno della resistenza batterica. La penicillino-resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* interessa ormai tutti i Paesi, pur con differenze geo-

**Tabella 3.** Patogeni implicati nelle CAP (%) in funzione dell'età

Età	Gram +	Gram –	Virus	Intracell.
< 10	15-20	5	60	20
11-30	60	5	5	30
31-65	60	30	5	5
Cronici	40	30	5	5
> 65	35	60	5	5

**Tabella 4.** Fattori di rischio e principali patogeni implicati (IDSA)

Condizione	Patogeni comunemente riscontrati
Alcolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobi
BPCO e/o fumatore	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Residenza in istituti di assistenza per cronici	<i>S. pneumoniae</i> , gram negativi, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobi, <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Scarsa igiene dentale	Anaerobi
Epidemia di m. dei legionari	<i>Legionella</i> spp.
HIV (stadio iniziale)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
HIV (stadio avanzato)	<i>P. carinii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> spp.
Influenza attiva in comunità	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Sospetta aspirazione	Anaerobi (pneumoniti chimiche, ostruzione)
Danni strutturali del polmone (bronchiectasie, fibrosi cistica)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Uso di droghe iniettive	<i>S. aureus</i> , anaerobi, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>

grafiche marcate; in alcune nazioni europee (in particolare Francia, Spagna, Ungheria) la percentuale dei ceppi resistenti tocca il 30-40%; in Italia sembra essere attestata intorno a valori inferiori, con un 9% circa di ceppi che mostra sensibilità intermedia. Quasi contemporaneamente all'uso della penicillina, fu dimostrato che microrganismi quali lo *Stafilococcus aureus* e l'*Escherichia coli* erano in grado di inattivare l'antibiotico e trasformarlo in acido penicilloico, privo di attività antibatterica. A partire dal 1940, tutti gli sforzi dei ricercatori si sono concentrati verso un solo traguardo: bloccare o evitare l'azione idrolitica dell'enzima responsabile dell'idrolisi del nucleo beta-lattamico. Questo enzima, storicamente definito come penicillinasi o cefalosporinasi, è una beta-lattamico-amido-idrolasi più comunemente nota come beta-lattamasi. Oggi è notevole la diffusione di beta-lattamasi, in particolare delle ESBL (beta-lattamasi a spettro esteso). Le beta-lattamasi a spettro esteso sono enzimi codificati dai plasmidi, che idrolizzano i betalattamici. Causano resistenza nei confronti di penicilline e cefalosporine (anche nei confronti delle cefalosporine di IV generazione e nei confronti dei mobattamici se vengono prodotte da germi gram negativi, in particolare *Klebsiella* e *Proteus*). Sono contrastate dagli inibitori delle beta-lattamasi presenti nelle nuove penicilline protette. Di tali enzimi ne sono stati identificati più di 50. Gli organismi produttori di ESBL sono frequentemente resistenti agli antibiotici diversi dalle betalattamine (amino-glucosidi e fluorchinoloni) il che riduce drasticamente le opzioni terapeutiche. Il fenomeno riguarda anche il nostro Paese, in particolare per i ceppi di *Moraxella catarrhalis* e di *Haemophilus influenzae*.

Ancora da rilevare, l'alta percentuale di ceppi (20-30%) di *Streptococcus pneumoniae* segnalata come resistente ai macrolidi.

- c) *Di ordine farmacologico* (biodisponibilità, rischi tossici e/o immunoallergici, rischi ecologici, costi).
- d) *Di ordine clinico*. Vi è da sottolineare che: risulta difficile l'orientamento eziologico sulla base degli elementi clinici e radiologici per l'assenza di loro specificità e la variabilità dei quadri patologici sostenuti dallo stesso germe; non è stata sostanzialmente dimostrata nessuna convincente associazione fra sintomi, caratteristiche fisiche, radiologiche o di laboratorio e specifica eziologia; che elementi tradizionalmente orientativi per forme sostenute da uno specifico agente possano rivelarsi inaffidabili; anamnesi e dati obiettivi possono essere importanti per una diagnosi eziologica (correlazione tra particolari condizioni epidemiologiche e specifici patogeni) e forte è il valore diagnostico rivestito da alcuni segni (mentre processi pneumonici con essudazione alveolare ad eziologia batterica sono caratterizzati da accumulo di polimorfonucleati negli alveoli, esordio brusco dei sintomi, febbre elevata, dolore toracico, tosse produttiva, reperto obiettivo di rantoli crepitanti, infiltrazione lobare o segmentaria alla radiografia del torace, leucocitosi, herpes labiale, i processi pneumonici con impegno interstiziale sostenute dai patogeni atipici sono caratterizzati da infiltrazione di cellule mononucleate nell'interstizio polmonare, inizio graduale dei sintomi, prodromi simil-influenzali quali astenia, malessere

generale, cefalea, febbre modesta, tosse non produttiva, reperto obiettivo assente o modesto, tenui infiltrati dell'interstizio peribronchiale alla radiografia del torace, assenza di leucocitosi). Di estrema importanza si rivela l'intervento e la collaborazione del radiologo al quale lo pneumologo pone una serie di quesiti per orientare adeguatamente il processo diagnostico, quesiti ai quali certamente non è sempre facile rispondere e che vengono didatticamente riassunti nella Tabella 5.

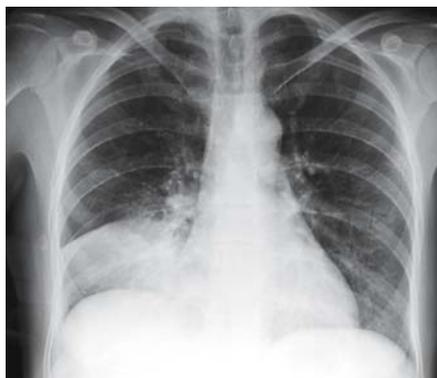
Ventitrè dei 90 sierotipi dell'antigene secondo cui vengono ordinati gli *Streptococchi pneumoniae* in base ad un antigene polisaccaridico capsulare, sono responsabili di circa il 90% delle infezioni pneumococciche. Il quadro clinico della polmonite pneumococcica si discosta oggi molto spesso da quello considerato tradizionale per esordio, decorso e aspetto radiografico, nel senso che la polmonite, non trattata con terapia antibiotica, evolve generalmente secondo le quattro fasi della polmonite "tipica": congestione, epatizzazione rossa, epatizzazione grigia e fase della risoluzione. Più frequentemente, questa forma di polmonite ha un esordio tipicamente brusco, con febbre elevata (39-41° C), brividi, tachipnea, cianosi, dolore puntorio toracico, tosse dapprima secca e poi produttiva con espettorato mucopurulento o addirittura "rugginoso" o "croceo". Se questo è il quadro classico che colpisce in genere i soggetti maschi, adulti, nell'anziano, nell'etilista, nel broncopneumopatico cronico e nel cardiopatico si osservano spesso quadri sfumati, ad esordio e decorso più insidiosi. Talvolta di associa a questa infezione l'herpes labiale, che, sia pur considerato classico sintomo di accompagnamento della polmonite pneumococcica, può essere associato anche ad altre infezioni polmonari gravi. L'obiettività toracica nelle fasi precoci della malattia può non dare informazioni significative. Successivamente si possono apprezzare i seguenti reperti, anche se non rappresentano aspetti costanti: ottusità alla percussione, aumento del FVT, ed all'ascoltazione sfregamenti pleurici, rantoli crepitanti nella sede dell'addensamento, eventualmente soffio bronchiale. Se è presente versamento pleurico o empiema, si apprezzerà ottusità alla percussione, riduzione del FVT, riduzione del murmure vescicolare. Per quanto riguarda l'aspetto radiografico, la polmonite da streptococco si manifesta per lo più come addensamenti omogenei o a "chiazze", più frequenti nel lobo inferiore e talvolta localizzati bilateralmente; anche se con minor frequenza (dal momento che la somministrazione

**Tabella 5.** Quesiti posti dallo pneumologo al radiologo

---

Patologia infettiva o non infettiva
Orientamento clinico iniziale e conferma radiologica
Compatibilità tra agente eziologico e quadro radiologico
Criteri radiologici differenziali tra polmoniti tipiche ed atipiche
Criteri radiologici differenziali tra polmoniti e infezioni respiratorie di altra natura (es. TBC)
Criteri radiologici differenziali tra forme ascessualizzate polmonari di vario genere
Estensione del danno polmonare, interessamento pleurico
Controlli radiologici ed efficacia del trattamento terapeutico

---



**Fig. 2.** Polmonite del lobo inferiore destro da pneumococco

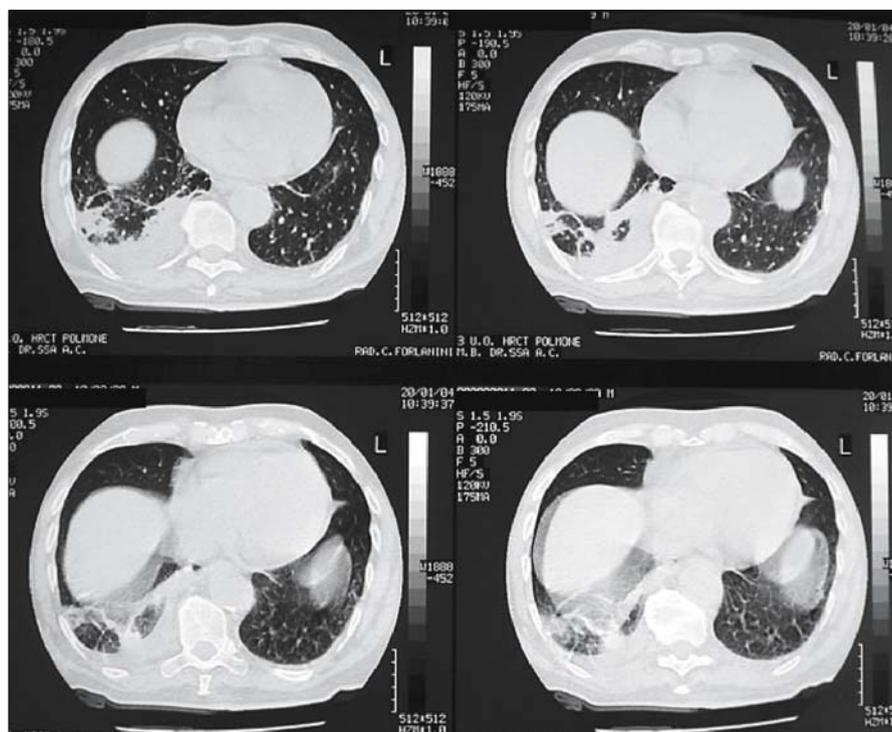
ne tempestiva di antibiotici arresta l'evoluzione del processo infettivo), si può osservare ancora oggi il tipico interessamento lobare (Fig. 2).

Dal punto di vista delle indagini di laboratorio si osserva spesso leucocitosi, neutrofilia (globuli bianchi 15000-30000/mm<sup>3</sup>, PMN neutrofili 70-90%). In molti casi l'esame microscopico diretto di uno striscio di espettorato evidenzia la presenza di diplococchi gram positivi, molto suggestiva per la diagnosi. Tra le misure preventive della polmonite pneumococcica da ricordare la vaccinazione antipneumococcica: il vaccino antipneumococcico, costituito da una miscela di polisaccaridi capsulari dei 23 sierotipi di pneumococco che coprono più del 90% dei ceppi di pneumococco isolati da pazienti infetti, provoca una buona risposta anticorpale entro 2-3 settimane dalla somministrazione con una efficacia sulle popolazioni a rischio del 55-75%.

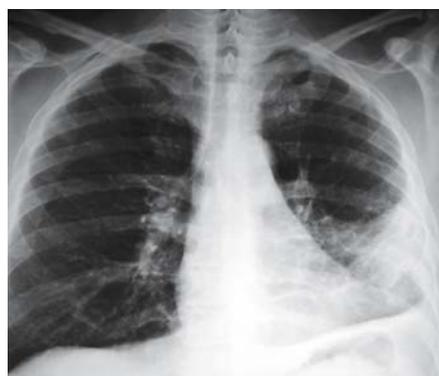
La patogenesi delle infezioni da *Haemophilus influenzae*, batterio immobile gram negativo, non è del tutto compresa: l'*H. influenzae* capsulato di tipo b è conosciuto per la sua particolare virulenza, può penetrare nell'epitelio del nasofaringe e invadere direttamente i capillari sanguigni. L'*Haemophilus influenzae* può causare polmoniti tra la prima infanzia e tra gli adulti. La polmonite sostenuta da questo patogeno può manifestarsi in soggetti con sindrome rino-bronchiale ed è frequente in pazienti affetti da alterazioni bronchiali croniche (BPCO, bronchiectasie) accompagnandosi spesso a versamento pleurico (Fig. 3).

Le polmoniti da gram negativi (*Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) si presentano con sempre maggior frequenza in questi ultimi anni e si verificano generalmente in pazienti con malattie polmonari o malattie croniche debilitanti e negli alcolisti e, ancora, in pazienti anziani lungodegenti in case di riposo. La polmonite da *Pseudomonas aeruginosa* è generalmente una prerogativa di soggetti affetti da patologie croniche, anche se non ne sono esclusi pazienti adulti senza fattori di rischio (Figg. 4, 5).

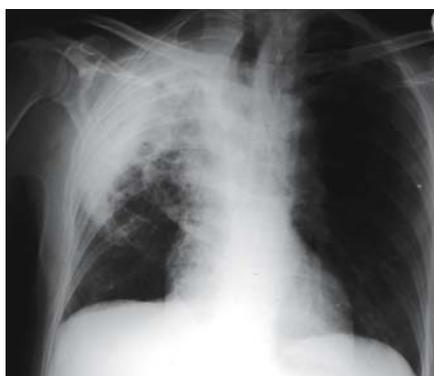
La polmonite da *Klebsiella* (Figg. 6, 7) può presentare le seguenti caratteristiche: interessamento frequente dei lobi superiori (addensamenti disomogenei a margini sfumati, localizzati, che raramente si estendono ad un intero lobo), comparsa di emottisi, di escreato gelatinoso, decorso fulminante.



**Fig. 3.** Polmonite basale destra da *Haemophilus influenzae* con pleurite in paziente con BPCO

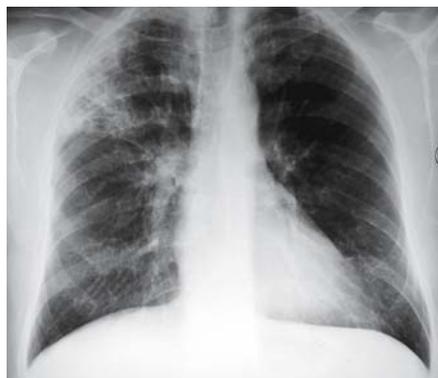


**Fig. 4.** Polmonite basale sinistra da *Pseudomonas aeruginosa* in paziente diabetico



**Fig. 5.** Polmonite del lobo superiore destro da *Pseudomonas aeruginosa* in paziente senza fattori di rischio

La diagnosi di polmonite da gram negativi può essere difficile in quanto tali batteri sono colonizzatori comuni e, pertanto, è necessario distinguere la colonizzazione dalla vera infezione provocata dai citati microrganismi.

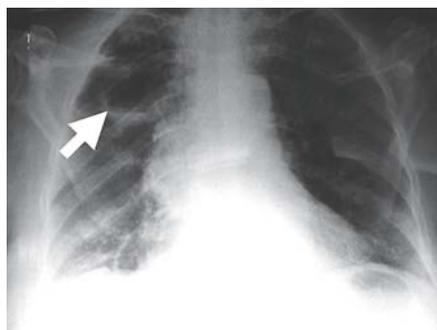


**Fig. 6.** Polmonite del lobo superiore destro da *Klebsiella*



**Fig. 7.** TAC del caso riportato in Fig. 6

La polmonite da *Staphylococcus aureus*, molto più frequente come polmonite nosocomiale, si presenta spesso come manifestazione secondaria ad una infezione influenzale o ad infezioni stafilococciche presenti in altre sedi (es. cute). Quando si manifesta al di fuori dell'epidemia influenzale, può colpire soggetti a rischio (anziani, soggetti con patologia cronica, immunodepressi). Il quadro radiologico della polmonite da *Staphylococcus aureus* nel 50 % dei casi mostra un interessamento bilaterale, riguarda per lo più un solo lobo, può presentare pneumatoceci con possibili livelli idroaerei incostanti durante la prima settimana, vi è un'elevata tendenza alla formazione di ascessi (Fig. 8) e nel 50% dei casi vi si associa un versamento pleurico libero o l'empiema saccato (Fig. 9).



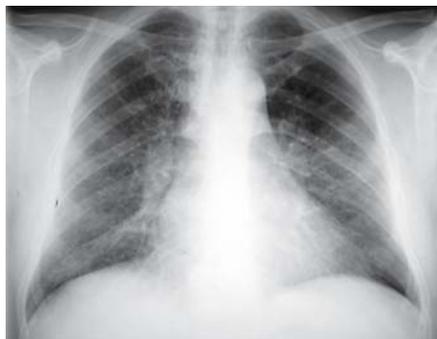
**Fig. 8.** Ascesso polmonare del lobo superiore destro da *Staphylococcus aureus*



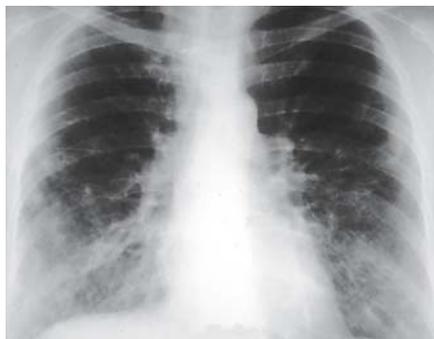
**Fig. 9.** Empiema destro da *Staphylococcus aureus*

Tra le caratteristiche delle polmoniti atipiche (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) vi è da rilevare che in generale esse sono sensibili a macrolidi, tetracicline, nuovi fluorchinolonici, chetolidi, che l'infezione da *Legionella* presenta frequentemente un quadro clinico più acuto, infine che recenti studi rilevano che la morbilità e mortalità nelle CAP ospedalizzate si riduce se la terapia iniziale include una copertura antibiotica per patogeni atipici; questi vengono isolati con sempre maggior frequenza, sono capaci di causare forme severe, possono colpire tutti i gruppi di età, sono implicati in circa il 40% dei casi di CAP, sono copatogeni nelle CAP ad infezione mista, una eziologia associata a mortalità particolarmente alta. Delle indagini di laboratorio riguardanti i microrganismi atipici si farà un cenno limitato per la complessità delle metodiche.

La polmonite da *Mycoplasma pneumoniae* (con un tempo di incubazione di 10-14 giorni) è sporadica, raramente epidemica e si manifesta tra i bambini in età scolare e tra i giovani adulti e pertanto presenta elevati tassi di incidenza nelle comunità "chiuse" (istituzioni militari, scuole, collegi). La sintomatologia è rappresentata da sintomi influenzali, malessere generale, mal di gola, tosse secca (dopo qualche giorno mucoide o mucopurulenta). Dal punto di vista laboratoristico sono utilizzati il titolo sierico anticorpale e la PCR. Radiologicamente si possono presentare quadri ad interessamento segmentario e, più spesso, interstiziale (Fig. 10). La *Chlamydia pneumoniae* è responsabile del 10% delle CAP: circa il 70% sono asintomatiche; il 50% degli adulti sono sieropositivi. Le infezioni primarie da *Chlamydia pneumoniae* riguardano gli adulti, mentre la reinfezione i soggetti anziani. Dopo la fase acuta, il ciclo intracellulare è caratterizzato da sviluppo di atipiche persistenti inclusioni metabolicamente inerti. L'infezione respiratoria, la cui incubazione è di circa 7-21 giorni, si presenta in forma sporadica e riguarda tutte le età: la sua sintomatologia consiste in flogosi delle prime vie respiratorie, tosse, espettorato febbre. Non vi è un quadro radiologico caratteristico (focolaio di addensamento lobare o segmentario, infiltrati multipli bilaterali) (Fig. 11). Il rilievo di una sieroconversione (aumento del titolo anticorpale di almeno 4 volte) con metodica di fissazione del complemento o dell'immunofluorescenza sostiene la diagnosi di laboratorio.

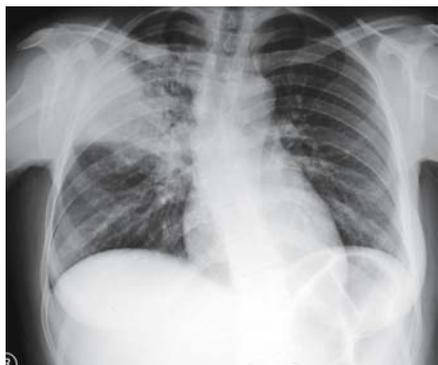


**Fig. 10.** Polmonite interstiziale da *Mycoplasma pneumoniae*

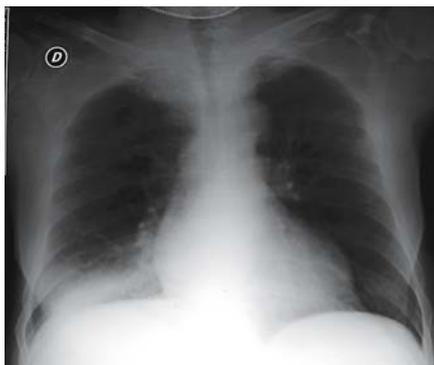


**Fig. 11.** Infiltrati polmonari bilaterali da *Chlamydia pneumoniae*

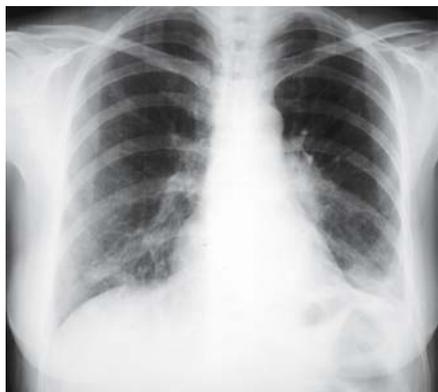
La polmonite da *Legionella pneumophila* può essere considerata sporadica quando riguarda soggetti immunocompromessi o è causa di polmoniti nosocomiali; epidemica, se si diffonde per via aspirativa di aerosol contenenti legionelle da sistemi di distribuzione di acqua contaminata o da sistemi di aria condizionata: per contrastarla, importanti sono le misure di ordine preventivo. L'acqua è dunque il serbatoio ambientale naturale della legionella. Non è mai stata dimostrata la trasmissione interumana. La polmonite ha un'incubazione compresa tra 2 e 10 giorni e si manifesta con sintomi respiratori e complicanze extrapolmonari: inizialmente modesti i sintomi respiratori (tosse secca), brividi, febbre alta, sintomi neurologici e addominali (confusione mentale, ematuria, insufficienza renale, alterazioni epatiche); la compromissione respiratoria si spinge frequentemente fino all'insufficienza respiratoria. Radiologicamente la polmonite da *Legionella pneumophila* può presentarsi in forme diverse: impegno interstiziale, infiltrati segmentari o lobari, interessamento di uno o più lobi (Figg. 12-15).



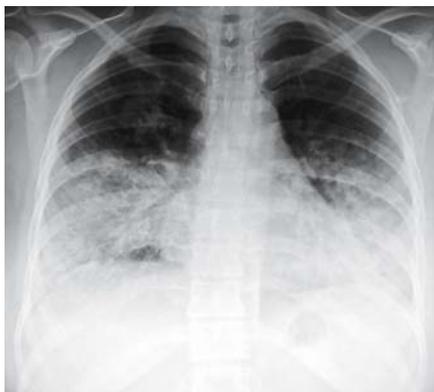
**Fig. 12.** Polmonite del lobo superiore destro da *Legionella pneumophila*



**Fig. 13.** Polmonite basale destra da *Legionella pneumophila*



**Fig. 14.** Polmonite interstiziale da *Legionella pneumophila*



**Fig. 15.** Infiltrati bilaterali da *Legionella pneumophila*

È consigliato dalle più recenti linee guida sospettare una polmonite da legionella quando la polmonite si presenta enigmatica fino al ricovero in UTIR, in presenza di una epidemia di legionellosi, in caso di fallimento ai beta-lattamici.

Le indagini utili per la diagnosi di laboratorio comprendono l'esame microscopico in immunofluorescenza su materiale proveniente dall'apparato respiratorio, l'esame colturale dell'escreato, la ricerca dell'antigene urinario, test sierologici per la ricerca degli anticorpi in immunofluorescenza indiretta. I test sierologici hanno prevalente importanza epidemiologica in quanto gli anticorpi compaiono tardivamente e quindi clinicamente hanno minore validità. In linea generale, le IgM fanno la loro comparsa precocemente e si riducono durante il periodo della convalescenza quando sono sostituite dalle IgG che possono persistere per anni. Sinteticamente gli esami da richiedere nel sospetto di una polmonite da legionella sono: all'inizio: ricerca dell'antigene urinario, esame microscopico e colturale delle secrezioni respiratorie, indagini sierologiche per ricerca anticorpi antilegionella IgM e IgG; dopo due settimane dall'esordio clinico: ripetizione della ricerca dell'antigene urinario, ricerca anticorpi antilegionella per valutare la sierconversione. La positività dell'antigene solubile urinario può essere assente e gli anticorpi positizzarsi tardivamente: ecco perché è opportuna la ripetizioni di questi esami.

La polmonite virale generalmente si manifesta nei neonati e nei bambini. Gli agenti più frequenti sono rappresentati da il virus respiratorio sinciziale (VRS), i virus parainfluenzali, gli adenovirus, i virus influenzali (sierotipi A, B, C). Questi ultimi sono i più frequenti agenti eziologici della polmonite virale dell'adulto, che presenta generalmente un andamento stagionale con picchi di incidenza nelle stagioni più fredde. Dal punto di vista patogenetico si è ipotizzato che il virus, inizialmente confinato nelle prime vie aeree, colonizzi in un secondo momento, attraverso le secrezioni, le vie aeree inferiori con interessamento dell'interstizio. La sintomatologia iniziale è quella dell'influenza con febbre, rinorrea, malessere generale, astenia, cefalea, mialgie e artralgie diffuse. Compaiono successivamente segni di interessamento delle basse vie con tosse, inizialmente secca e poi produttiva, dispnea e dolore puntorio toracico. Il reperto obiettivo può essere scarso o assente. Il quadro si risolve generalmente in 3-4 settimane; possono intervenire complicazioni in soggetti debilitati, anziani, affetti da patologie concomitanti, costituite da sovrainfezioni batteriche. Radiologicamente si può evidenziare un forma di opacità rotondeggiante, per lo più localizzata a livello del lobo inferiore; in altri casi possono manifestarsi alterazioni interstiziali. Tra i reparti diagnostici, la VES è solitamente normale, come normale può essere il numero dei leucociti con un rapporto invertito nella formula leucocitaria (prevalenza dei linfociti sui granulociti neutrofili). Il titolo anticorpale, evidenziato attraverso metodiche di fissazione del complemento, emoagglutinazione, inibizione dell'emoagglutinazione, è significativo se è superiore di almeno 4 volte al titolo basale.

### **Aspetti prognostici**

Diagnosticata, o sospettata, l'esistenza di una CAP, è necessario procedere ad una attenta valutazione prognostica. La decisione di ospedalizzare il paziente o trat-

tarlo a domicilio è probabilmente la decisione clinica più importante nella gestione della malattia, con ripercussioni sull'iter diagnostico, sulle scelte di antibiototerapia e sui costi.

Numerosi studi sono stati condotti per definire criteri di indirizzo per il trattamento ospedaliero o domiciliare. I fattori di gravità implicanti un allargamento dello spettro del trattamento empirico od orientativi per l'ospedalizzazione vengono generalmente ritenuti: età superiore a 65 anni, segni di gravità sintomatica (principalmente respiratori, cardiovascolari, neurologici, settici), diffusione extralobare e/o extratoracica delle lesioni, alterazioni biologiche (emocromo, funzione degli emuntori), fattori di comorbidità (alcolismo, denutrizione, malattie croniche associate).

In un lavoro del 1997 Fine e il suo gruppo (PORT: *Patient Outcome Research Team*) hanno proposto un metodo per quantificare il rischio basato su un punteggio da assegnare a diversi fattori clinici e di laboratorio, punteggio che permette la stratificazione dei pazienti in cinque classi alle quali corrisponde un diverso livello di gravità e quindi una diversa impostazione gestionale e terapeutica (Tabelle 6, 7).

**Tabella 6.** Calcolo del punteggio di gravità nelle CAP (PORT)

Età	
Maschi	Età in anni
Femmine	Età in anni - 10
Residenti in comunità	Età in anni + 10
Comorbidità	
Neoplasia	+ 30
Epatopatia	+ 20
Scompenso card. congest. - Vascul. cerebrale - Nefropatia	+ 10 (ognuno)
Esame obiettivo	
Alteraz. del sensorio - Polipnea (> 30/min) - PA massima (< 90)	+ 20 (ognuno)
Temperatura corporea < 35°C o > 40°C	+ 15
Frequenza cardiaca > 125/min	+ 10
Dati di laboratorio o radiografici	
pH < 7,35	+ 30
Azotemia > 10,7 mM/l - Natremia < 130 mEq/l	+ 20 (ognuno)
Glicemia > 13,9 mM/l - Ematocrito < 30% - PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg - Vers. pleurico	+ 10 (ognuno)

**Tabella 7.** Classi di rischio di mortalità nelle CAP

Classe	Punti	Mortalità %	Ospedalizzazione
1	< 50 anni senza rischi	0,1	No
2	< 70	0,6	No
3	71-90	2,8	Si, breve
4	91-130	8,2	Si
5	> 131	29,2	Si

Da alcune parti sono state avanzate delle riserve circa l'applicabilità del metodo PORT: certamente esso è difficilmente applicabile a domicilio, tenendo conto che la valutazione delle classi da 2 a 5 presuppongono la realizzazione di esami complementari difficilmente espletati nel paziente non ospedalizzato; da rilevare inoltre che alcuni fattori di comorbidità, quali l'insufficienza respiratoria cronica (maggior elemento di gravità), non sono presi in considerazione.

In via generale, al di fuori dell'ambiente ospedaliero e in assenza di qualsiasi esame paraclinico, alcuni elementi possono indirizzare verso un giudizio prognostico relativamente corretto: età avanzata, cattiva tolleranza dei sintomi, livello di gravità sintomatologica, condizioni circolatorie, insufficienza di alcuni organi, comorbidità anamnestiche ed obiettive, sono elementi piuttosto facilmente rilevabili e sufficientemente orientativi.

La decisione di ospedalizzare il paziente può venire inoltre influenzata da una serie di altri elementi, quali l'affidabilità del supporto familiare, la probabilità di complicazioni, la *compliance* alla terapia, ecc.; è d'altra parte sempre necessario mettere in bilancio i benefici offerti dall'ospedalizzazione ed i rischi nosocomiali, specie nei pazienti anziani.

### **Gestione terapeutica delle CAP**

La raccolta delle informazioni ottenute dalla elaborazione dei dati di vario genere (epidemiologici, microbiologici, farmacologici, clinici) ci aiuta a delineare i parametri in funzione dei quali viene operata la scelta terapeutica. Per regolamentare la terapia empirica sono nate le linee guida. Nel sospetto di polmonite non esiste alcun giustificato motivo di ritardare il trattamento antibiotico, che va in ogni caso instaurato prontamente. Qualora gli elementi diagnostici permettano di identificare o fortemente sospettare uno specifico agente eziologico, la migliore terapia è naturalmente quella mirata.

Nella grande maggioranza dei casi il trattamento antibiotico viene scelto in modo empirico sulla base degli elementi orientativi prima ricordati. La selezione empirica degli antibiotici deve essere quindi diretta contro i patogeni più comuni in accordo con il quadro clinico-epidemiologico e deve basarsi su una serie di molteplici variabili, quali la severità della malattia, l'età del paziente, le caratteristiche cliniche, eventuali intolleranze farmacologiche, comorbidità associate, trattamenti concomitanti. È necessario inoltre tenere conto di alcune caratteristiche specifiche degli antibiotici: biodisponibilità, spettro d'azione, rischi tossici ed immunoallergici, possibili conseguenze ecologiche, costo.

Nell'ultimo decennio, come ricordato, le diverse società scientifiche hanno emesso una serie di raccomandazioni (linee guida) per il trattamento delle CAP. Le strategie sono generalmente orientate nella stessa direzione, essendo le prevalenze batteriche comunque le stesse nei diversi Paesi, con una relativa disparità nella scelta delle molecole e delle posologie in relazione all'epoca di pubblicazione ma anche a specifici fattori microbiologici (distribuzione geografica delle resistenze batteriche) e a specificità economiche e socioculturali.

A partire dalle linee guida dell'ATS del 1993 si è stabilita una diversità di protocolli terapeutici fra pazienti non ospedalizzati e ospedalizzati ed una distinzione fra soggetti con e senza fattori di rischio.

In seguito, la maggior parte dei Paesi europei (Italia compresa) ha proposto le proprie linee guida, articolate secondo criteri comuni e sulla scorta di quelle americane con relative differenze circa la definizione dei fattori di rischio e, soprattutto nei casi meno gravi trattati a domicilio, la scelta degli antibiotici e delle posologie; uso di penicillina o aminopenicillina, con o senza inibitori delle beta-lattamasi, più o meno associata a macrolidi, oppure macrolidi da soli nei pazienti non gravi; nella categoria dei pazienti gravi è generalmente raccomandata l'associazione di cefalosprine di II o III generazione + macrolide.

Nel 1998, la Società Europea di Pneumologia ha emesso le sue linee guida, estese alle infezioni delle basse vie respiratorie nel suo insieme. Le raccomandazioni dell'ERS, aventi come finalità un consenso fra vari paesi europei con pratiche terapeutiche relativamente differenti, rivestono un ruolo di generale orientamento: le linee guida poco si discostano dai consigli già riferiti.

Nel 2000 l'IDSA statunitense ha pubblicato una seconda stesura delle sue linee guida, recentemente rivisitate, contenenti rispetto alle precedenti del 1998 alcune revisioni delle indicazioni terapeutiche e una ridefinizione del ruolo degli accertamenti diagnostici.

Le scelte terapeutiche effettuate dai medici soprattutto nei casi ambulatoriali, nonostante le linee guida, presentano a livello europeo notevoli disparità. Per esempio, nel nostro paese si è sempre particolarmente privilegiato l'uso di cefalosporine di III generazione per via intramuscolare; vi è da aggiungere comunque che a scelte diversificate corrispondono in verità diversi risultati sul piano terapeutico. La proposizione delle linee guida genera spesso confusione nel trattamento delle infezioni respiratorie: sarebbe opportuno semplificarle se consideriamo che le linee guida possono essere riassunte in alcuni parametri essenziali. Seguono sinteticamente le principali linee guida di terapia per le polmoniti (Tabelle 8-12).

---

**Tabella 8.** Terapia delle CAP: bambino/adulto senza fattori di rischio o segni di gravità

---

Germi principalmente implicati: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae*

Opzioni terapeutiche

- Betalattamine protette (amoxicillina/acido clavulanico)
- Cefalosporine orali di II generazione
- Macrolidi
- Fluorochinolonici di III generazione (levofloxacina, moxifloxacina)
- Chetolidi

L'uso di antibiotici iniettivi (beta-lattamine) andrebbe riservato ai casi di impraticabilità della via orale.

In casi ad eziologia indefinita possibile associazione: beta-lattamina + macrolide o chinolonico

---

**Tabella 9.** Terapia delle CAP: Linee guida IDSA 2000: pazienti extraospedalieri

Germi principalmente implicati: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae*

Doxycyclina, un macrolide, o un fluorchinolonico (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*)

- Considerare la efficacia locale degli antibiotici contro lo streptococco e la presenza di altri fattori di rischio legati alla resistenza dello streptococco
- Gli pneumococchi resistenti alla penicillina possono manifestare resistenza nei confronti di macrolidi e/o doxycyclina
- Per pazienti anziani o quelli con malattia concomitante è preferibile un fluorchinolonico

**Tabella 10.** Terapia delle CAP: adulto con malattia grave e/o aumentato rischio

Germi principalmente implicati: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *gram negativi*, *Pseudomonas spp*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae*

Scelta terapeutica stabilita in funzione di:

- Numero e natura dei fattori di rischio
- Parametri clinici
- Germi potenzialmente responsabili

Proposte terapeutiche empiriche

- Beta-lattamine protette iniettabili o cefalosporine di III generazione+/-macrolidi o chinolonici di II generazione
- Chinolonici di III generazione da soli

**Tabella 11.** Terapia delle CAP: linee guida IDSA 2000, pazienti ospedalizzati in unità di terapia intensiva

Cefalosporina a spettro esteso (oppure beta-lattamina/inibitore delle beta-lattamasi) + macrolide (oppure fluorchinolonico)

**Tabella 12.** Terapia delle CAP: linee guida IDSA 2000, pazienti ospedalizzati

Con danni strutturali del polmone: agente anti-pseudomonas (piperacillina, tazobactam, carbapenem, cefepime) + fluorchinolonico (incluso ciprofloxacina ad alta dosaggio)

Se allergia ai beta-lattamici: fluorchinolonici con o senza clindamicina

Con sospetta aspirazione: fluorchinolonico con o senza clindamicina, metronidazolo, o una beta-lattamina/inibitore delle beta-lattamasi

Pur riconoscendo una notevole validità delle linee guida, la terapia delle CAP rappresenta argomento complesso e controverso. Ne è prova la comparsa di forme molti gravi in soggetti adulti senza fattori di comorbidità per cui non è praticamente previsto allo stato attuale un protocollo particolare. Pertanto, al di là delle utili codificazioni delle linee guida, l'atteggiamento clinico-terapeutico deve

tener conto degli aggiustamenti rispetto alla realtà patologica del singolo caso per la frequente riscontro di casi definibili gravi anche in quelle categorie di pazienti tradizionalmente non ritenuti a “rischio”.

## Complicanze

Le principali complicanze osservate sono rappresentate: dal versamento pleurico abbondante (Fig. 16) il cui trattamento prevede, a seconda dei casi, oltre alla terapia medica, la toracentesi o il drenaggio chirurgico; dall’empiema (Figg. 17, 18) che può imporre il ricorso al drenaggio chirurgico o alla decorticazione; dall’ascesso (Fig. 19); dall’insufficienza respiratoria intercorrente; dalla grave insufficienza respiratoria con trasferimento del paziente in UTI.

Un aspetto particolarmente importante, per certi versi preoccupante per la persistente conferma clinico-epidemiologica del riscontro in questi ultimi anni, riguarda le complicanze intervenute nella categoria dei soggetti più giovani (alcuni giovanissimi), non portatori di comorbidità o di fattori di rischio parti-



**Fig. 16.** Versamento pleurico destro massivo



**Fig. 17.** Empiema pleurico destro



**Fig. 18.** Caso riportato nella Figura 17 trattato con drenaggio chirurgico



**Fig. 19.** Ascesso polmonare destro

colari, soggetti in cui l'aspettativa di complicazioni è naturalmente più bassa. È bene precisare che, per quanto attiene agli empiemi, un costante rapporto chirurgo toracico-pneumologo, un tempestivo e adeguato trattamento terapeutico associato ad una corretta gestione del drenaggio chirurgico, sono sufficienti spesso ad evitare un intervento di decorticazione pleurica.

## Polmoniti nosocomiali

### Definizione

Infezione delle basse vie respiratorie che si sviluppa durante l'ospedalizzazione e che non è presente in incubazione al momento dell'ammissione e generalmente non si manifesta nelle prime 48-72 ore di ricovero (HAP = *Hospital Acquired Pneumonia*).

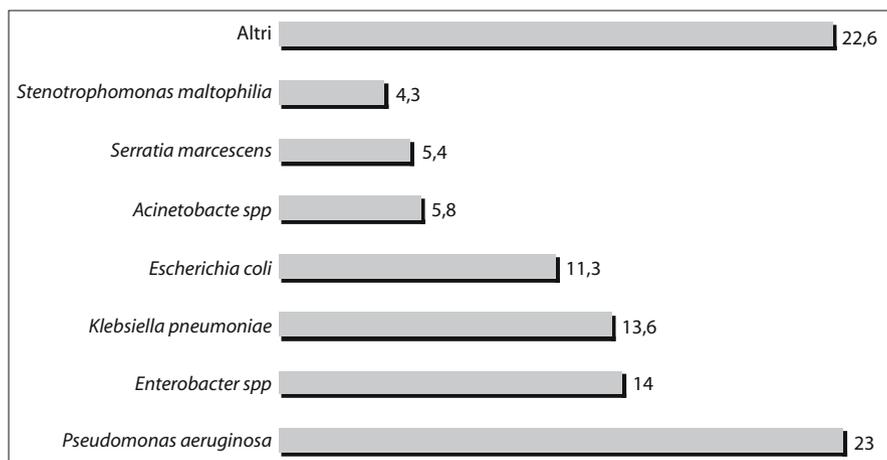
### Epidemiologia

Sono al secondo posto tra le infezioni ospedaliere e rappresentano il 20% di tutte le infezioni ospedaliere. I degenti in reparti di terapia intensiva possono facilmente contrarre questo tipo di infezione. Altre categorie sono pure esposte a tale forma di infezione e a conseguente rischio di insufficienza respiratoria come soggetti immunocompromessi, anziani, operati, sottoposti a trattamenti radianti, citostatici e immunosoppressori, affetti da grave patologie croniche. Molti pazienti con HAP sono a rischio incrementato per patogeni MDR (*multidrug resistant*) ed è spesso difficile definire l'esatta frequenza di tale patologia infettiva per la possibile sovrapposizione di altre infezioni respiratorie (tracheobronchite): si stima un'incidenza di 5-15 casi su mille pazienti ospedalizzati. Le HAP e le VAP (polmonite associata al ventilatore) tra le infezioni nosocomiali si associano al tasso più elevato di decessi, con una mortalità cruda fino al 50%. L'incremento della mortalità è legato alla presenza di patogeni MDR.

### Eziologia

Gli agenti implicati sono rappresentati dai seguenti patogeni: gram negativi 60%, *Staphylococcus aureus* 24%, funghi 8%, virus 8%. Neuhauser in uno studio osservazionale riguardante l'isolamento di germi gram negativi nelle HAP, in un periodo di tempo compreso tra il 1996 e il 2000, ha riscontrato una prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* (Fig. 20).

Le HAP sono causate comunemente da bacilli gram negativi aerobi, come *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter species*, oppure da cocci gram positivi come lo *Staphylococcus aureus*, molto spesso MR (meticillino resistente). I patogeni MDR sono più comunemente isolati da pazienti con patologia cronica concomitante e da pazienti con polmonite ad esordio tardivo.



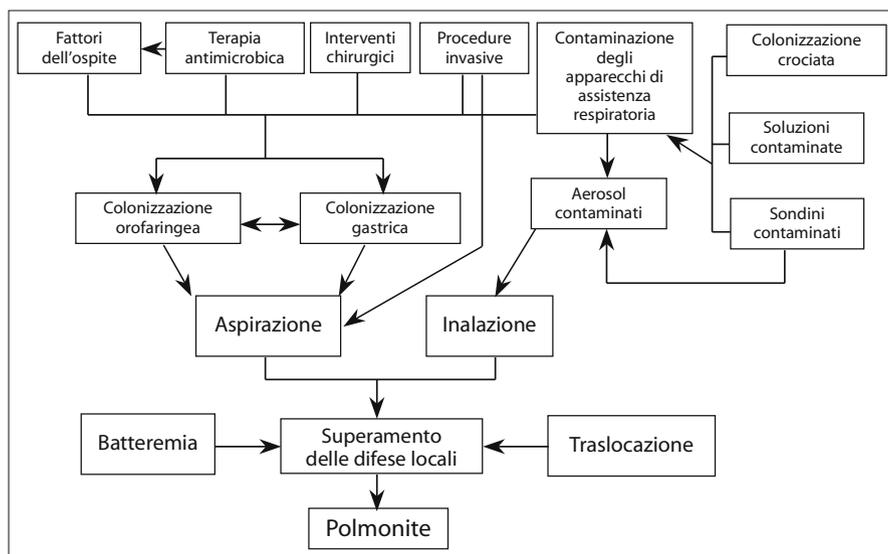
**Fig. 20.** Batteri gram-negativi più comunemente associati con l'infezione

## Patogenesi

Affinché si possa verificare un evento morboso è determinante che i batteri oltrepassino le barriere difensive a livello polmonare. È, pertanto, la colonizzazione delle vie aeree superiori da parte di batteri potenzialmente patogeni la prima fase del processo infettivo respiratorio: successivamente, l'aspirazione di materiale proveniente dalle secrezioni inquinate dai citati batteri, se le difese antibatteriche polmonari sono inadeguate e insufficienti, determina l'attivazione dell'evento infettivo. Sono state ipotizzati processi aspirativi a partenza gastrica per alcuni microrganismi (enterobatteriacee) e una trasmissione, attraverso le mani del personale sanitario o attraverso strumenti sanitari, per patogeni come lo *Staphylococcus aureus* (Fig. 21).

## Aspetti diagnostico-terapeutici

Si deve sospettare la presenza di una polmonite nosocomiale in caso di: aumento della quantità della espettorazione purulenta, rapido cambiamento delle immagini all'Rx torace, riduzione della  $PO_2$ , variazione nell'andamento febbrile, assenza di altri eventi che possano spiegare le situazioni precedenti (ARDS, embolia polmonare, atelettasia). L'ATS ha elaborato e proposto nel 1996 una classificazione delle polmoniti ospedaliere in 3 fasce tenendo in considerazione microrganismo in gioco e gravità del quadro clinico; ciò può risultare di una certa utilità nel tipo di trattamento terapeutico da adottare sebbene le diversificate realtà epidemiologiche locali rendano non del tutto valido il ricorso a tali linee guida: a) pazienti senza fattori di rischio con polmonite medio-lieve, con esordio in qualunque momento oppure polmonite ospedaliera grave ad insorgenza precoce -KES, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*- penicillina protetta (piperacillina/tazobactam) o cefalosporine di III



**Fig. 21.** Patogenesi delle polmoniti nosocomiali – MMWR-Morb-Mort-Wkly-Rep (1997) 46:1-79

generazione non antipseudomonas (ceftriaxone o cefotaxime); se allergia alla penicillina, fluorchinolone (ciprofloxacina) se escluso *Streptococcus pneumoniae*; in alternativa aztreonam in monoterapia o in associazione con clindamicina; b) pazienti con fattori di rischio con polmonite medio-lieve, con esordio in qualunque momento durante il ricovero -patogeni precedenti, *Staphylococcus aureus* (coma, diabete, insufficienza renale, recente influenza), anaerobi- penicillina protetta (piperacillina/tazobactam)  $\pm$  vancomicina (finché non è escluso MRSA); nel sospetto di legionella: azitromicina  $\pm$  rifampicina; c) pazienti con polmonite grave, con fattori di rischio, con esordio precoce o tardivo – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* MR- aminoglicoside o ciprofloxacina + penicillina protetta (piperacillina/tazobactam) antipseudomonas, o carbapenemici (meropenem, imipenem, o cefalosporine di terza generazione quali il ceftazidime)  $\pm$  vancocina. Quanto espresso a proposito delle polmoniti acquisite in comunità può essere confermato per quanto riguarda le polmoniti nosocomiali: sebbene le linee-guida terapeutiche nel campo delle le HAP, con una corretta interpretazione e un'appropriata applicazione, rappresentino generalmente un valido strumento per l'adeguata gestione del paziente, le problematiche che emergono in questo tipo di infezioni (in particolare le diversificate realtà epidemiologiche locali) spesso rendono non del tutto valido il ricorso a tali linee guida e richiedono l'assunzione di specifici e complessi provvedimenti. Recentemente sono state proposte dall'ATS/IDSA (2004) le nuove linee guida sulla gestione delle HAP con una semplificazione dell'approccio terapeutico rispetto a quelle emanate alcuni anni fa, focalizzando i seguenti aspetti:

- Valutazione dei patogeni MDR (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* MR)
- Terapia empirica iniziale tenendo in considerazione 2 gruppi di pazienti: quelli con polmonite ad esordio precoce senza fattori di rischio per patogeni MDR e quelli con polmonite ad esordio tardivo o altri fattori di rischio per patogeni MDR. Il percorso terapeutico è stato configurato nel modo seguente: iniziare una terapia antibiotica in monoterapia se l'infezione si presenta entro i primi 5 giorni o non è a rischio per patogeni MDR: ceftriaxone o levofloxacina (o moxifloxacina o ciprofloxacina) o ampicillina/sulbactam o ertapenem; in caso contrario utilizzare un trattamento antibiotico sostanzialmente rappresentato da 3 classi di farmaci: beta-lattamine + chinolonici antipseudomonas (o aminoglicosidi) + vancomicina o linezolid (Tabelle 13, 14).

È da valutare, ovviamente, nei giorni successivi il quadro clinico e la risposta alla terapia antibiotica.

**Tabella 13.** Iniziale terapia empirica nelle HAP NON Esordio tardivo (> 5 giorni) o fattori di rischio per patogeni MDR (ATS/IDSA 2004)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	o
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	Levofloxacina, moxiflox o ciprofl.
Bacilli gram negativi enterici antibiotico sensibili	o
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/sulbactam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	o
<i>Enterobacter species</i>	Ertapenem
<i>Proteus species</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	

**Tabella 14.** Iniziale terapia empirica nelle HAP, nelle VAP e nelle HCAP ad esordio tardivo o a rischio di patogeni MDR e in tutti i gradi di severità (ATS/IDSA 2004)

Potenziale patogeno	Antibiotico raccomandato
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefalosporina antipseudomonas
<i>Haemophilus influenzae</i>	(cefepime, ceftazidime)
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	o Carbapenemici antipseudomonas
Bacilli gram neg. enterici antibiotico sensibili	(imipenem o carbapenem)
<i>Escherichia coli</i>	o Betalattamici/inibit. betalattamasi
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(piperacillina/tazobactam)
<i>Enterobacter species</i>	
<i>Proteus species</i>	+
<i>Serratia marcescens</i>	Fluorchinolonico antipseudomon.
Patogeni MDR	(ciprofloxacina o levofloxacina)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	o Aminoglicoside (amik, gent., tob.)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	+
<i>Acinetobacter species</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	Linezolid o vancomicina
<i>Legionella pneumophila</i>	

## Lettere consigliate

- American Thoracic Society (1993) Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 148:1418-1426
- American Thoracic Society (1996) Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711-1725
- American Thoracic Society Documents (2005) Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388-416
- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM jr (1998) Community acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 26: 811-838
- Bartlett John G, Dowell Scott F, Mandell Lionel A et al (2000) Practice guidelines for management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 31:347-382
- Bauwens AM, de Graaff CS, Boersma WG (2002) Pleural effusion and empyema as complications of pneumonia. *Ned Tijdschr Geneesk* 146:464-469
- Cassiere HA, Fein AM (1996) Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Respir Med* 2:186-191
- Centers for Disease Control Prevention (1997) Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR Recomm Rep* 46:1-79
- De Souza A, Offner PJ, Moore EE et al (2000) Optimal management of complicated empyema. *Am J Surg* 180:507-511
- Ewig S, Torres A (1999) Severe community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:575-587
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al (1997) A prediction rule to identify low-risk patients with Community Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 336:243-250
- Fleming CA, Balaguerra HU, Craven DE (2001) Risk factors for nosocomial pneumonia. Focus on prophylaxis. *Med Clin North Am* 85:1545-1563
- Lynch JP 3rd (2001) Hospital acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 119[suppl 2]:373S-384S
- MMWR-Morb-Mort-Wkly-Rep (1997) 46(RR1):1-79
- Neuhauser T, Ewig S (2001) Defining severe community acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 85:1413-1425
- Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R et al (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 289:885-888
- Niederman MS (1994) Empirical therapy of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 9:192-198
- Puglisi G, Farinelli G, Gestione E (2001) Trattamento delle polmoniti comunitarie ospedalizzate. *Le malattie dell'apparato respiratorio numero speciale*:5-19
- Rello J (1995) Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1:183-187
- Shale DJ (1991) Respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 4:131-176
- Torres A, Serra-Batilles J, Ferrer A et al (1991) Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 144:312-318
- Trevisani L, Putinati S, Sartori S et al (1992) The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 86:174-175

## Tubercolosi polmonare

M.G. ALMA, A.M. ALTIERI

### Introduzione

In piena era antibiotica, la tubercolosi (Tb) è ancora una delle malattie infettive più diffuse nel mondo, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità parla di un terzo della popolazione mondiale infetta con 9 milioni di nuovi casi di malattia per anno e circa 3 milioni di morti. Sono questi i dati relativi ai primi anni del nuovo secolo, per una patologia antica, già presente vari millenni prima di Cristo.

### Epidemiologia

La maggior parte dei casi di tubercolosi si riscontra nei paesi in via di sviluppo, dove le gravi condizioni socio-sanitarie rendono problematico ogni controllo della malattia, in un quadro reso sempre più grave dalla frequente co-infezione con HIV, coinvolgendo pertanto intere fasce di popolazione giovanile.

Nei paesi industrializzati, dopo un continuo decremento dei nuovi casi, osservato fino agli anni ottanta del secolo passato, la tubercolosi, ritenuta erroneamente debellata, ha ripreso ad essere un problema sanitario, essenzialmente dovuto alla globalizzazione planetaria che ha spinto flussi migratori dai paesi in via di sviluppo verso le nazioni più ricche.

L'Italia non è estranea a questi cambiamenti, propri dei paesi occidentali (Tabella 1), infatti si può osservare che:

1. l'incidenza di nuovi casi di Tb notificati nel 2001 è 7,8 ogni 100000 abitanti;
2. l'età dell'infezione primaria e post-primaria è aumentata nella popolazione autoctona;
3. la Tb colpisce soprattutto i soggetti giovani di recente immigrazione, con quadri clinici simili a quelli di qualche decennio fa;
4. la Tb extrapolmonare è in aumento soprattutto tra gli immigrati.

Infatti, sia in Italia che nei Paesi ad alto reddito, l'incidenza di nuovi casi di tubercolosi contagiosa e la possibilità di trasmissione del micobatterio tubercola-

**Tabella 1.** Cause del mancato controllo della Tb

- 
- |                       |                                      |
|-----------------------|--------------------------------------|
| • Immigrazione        | • Multiresistenza ai farmaci anti-Tb |
| • Co-infezione da HIV | • Invecchiamento della popolazione   |
| • Povertà             |                                      |
-

re risultano basse, mentre sono alte nei paesi in via di sviluppo; negli italiani i nuovi casi sono legati a riattivazione endogena piuttosto che a infezioni esogene e sono colpiti più gli anziani che i giovani, vittime preferenziali nei paesi poveri.

Tra gli immigrati provenienti da paesi ad alta incidenza di tubercolosi, la malattia si presenta generalmente subito dopo l'arrivo; se compare nel primo anno, si tratta per lo più di soggetti già ammalati. Le cause sono legate alla povertà, lo stress, il sovraffollamento e la difficoltà ad accedere ai servizi sanitari.

Secondo la normativa della G.U. 23/8/98 n. 200 devono essere notificati tutti i nuovi casi e le recidive di tubercolosi polmonare attiva ed extrapolmonare, indipendentemente dalla contagiosità accertata, secondo uno dei seguenti criteri diagnostici: microbiologico, clinico, autoptico.

## Eziologia

Nel 1882 Robert Koch scoprì l'agente eziologico della tubercolosi oggi inserito nel gruppo denominato *Mycobacterium tuberculosis complex* che comprende: il *Mycobacterium tuberculosis hominis* (MT), responsabile della gran parte dei casi di tubercolosi nel mondo, il *M. bovis*, il *M. africanum*, il *M. canettii* e il *M. microti*.

Il *M. bovis* causa malattia negli animali a sangue caldo, nell'uomo era responsabile di una patologia tubercolare legata alla penetrazione per via gastroenterica dovuta all'ingestione di latte infetto. Il *M. africanum* è presente con fenotipi diversi in Africa, il *M. canettii* è causa di linfadenite o tubercolosi diffusa, il *M. microti* non colpisce solo i roditori ma può essere patogeno, anche se raramente, per l'uomo sano o immunodepresso.

Il micobatterio tubercolare ha la caratteristica forma bastoncina e si presenta singolo o unito a formare catene non molto lunghe, è ucciso dal calore e dai raggi ultravioletti, ma non dall'essiccamento, per cui può sopravvivere a lungo se non viene esposto alla luce solare. È un microrganismo aerobio intracellulare che tuttavia può sopravvivere anche in ambiente povero di ossigeno, senza moltiplicarsi, il che ha delle ricadute sul piano clinico sia in merito alla patogenesi della malattia che per quanto riguarda eventuali recidive.

I micobatteri tubercolari, se colorati, trattengono fortemente la colorazione che risulta alcool-acido resistente, questa caratteristica viene sfruttata con la colorazione di Ziehl-Neelsen per l'esame microscopico diretto. Sui terreni di coltura solidi il micobatterio produce delle colonie visibili solo dopo alcune settimane, dovuto al suo lungo tempo di riproduzione, pari a 16–18 ore per ciclo riproduttivo.

## Trasmissione dell'infezione

Il controllo della diffusione della tubercolosi si fonda sulla conoscenza della trasmissione della malattia, sulla diagnosi tempestiva e sul trattamento efficace e precoce.

Poiché la tubercolosi è una malattia a prevalente localizzazione polmonare, la sua diffusione è legata alla dispersione dei bacilli nell'ambiente circostante con la tosse, il riso, il canto o con le manovre di espirazione forzata. Il contagio avviene in modo diretto con l'inalazione di "droplet nuclei", della grandezza di 1-5 micron e contenenti almeno 2-3 micobatteri, che inalati, raggiungono gli alveoli polmonari dove possono riprodursi. Ma la tubercolosi non deve essere considerata una malattia altamente infettiva: il contagio dipende dal contatto stretto e in un luogo confinato, dalla sua durata e dalla infettività del caso indice oltre che dallo stato di recettività del contatto. Tuttavia sembra che soltanto il 50% dei soggetti a contatto con ammalati bacilliferi sviluppi l'infezione. In pratica sono contagiosi i soggetti con escreato positivo fino alle prime settimane di trattamento, mentre, ai fini pratici lo sono molto meno i malati positivi all'esame colturale dell'espettorato o microscopico del broncoaspirato o di altro materiale biologico. Recenti studi hanno però dimostrato che anche contatti casuali e di breve durata possono essere responsabili della trasmissione della malattia. Comunque la migliore prevenzione del contagio dipende dalla diagnosi precoce, in quanto, qualsiasi ritardo, sia esso dipendente dal medico o dal paziente, prolunga il periodo contagioso e può essere responsabile dello sviluppo di microepidemie.

In un paese a bassa prevalenza di tubercolosi, i nuovi casi si concentrano nei gruppi a rischio, ossia tra quella popolazione che per svariati motivi presenta un tasso di incidenza superiore alla popolazione generale (Tabella 2).

L'infezione da HIV ha un particolare effetto sulla epidemiologia della tubercolosi. Da una parte, causa un aumentato rischio di malattia nei soggetti con positività per HIV come conseguenza dell'immunodeficienza, dall'altra, la coinfezione HIV/Tb in soggetti non aderenti al trattamento, favorisce la trasmissione dell'infezione tubercolare alla popolazione generale. Infine la scarsa *compliance* alla terapia che presentano i tossicodipendenti o i disadattati in generale, può favorire l'insorgenza e la diffusione nell'ambiente di ceppi di micobatteri mono o multiresistenti.

**Tabella 2.** Gruppi a maggior rischio di Tb

- 
- Contatti di Tb contagiosa
  - Immigrati da paesi ad alta incidenza
  - Emarginati, senza fissa dimora, ecc
  - Anziani, soggetti affetti da patologie croniche o sottoposti a terapie immunosoppressive
  - Carcerati
  - Tossicodipendenti, HIV+
  - Operatori sanitari
-

## Patogenesi della tubercolosi

Il primo evento chiave dell'infezione tubercolare è l'ingresso del micobatterio tubercolare all'interno dei macrofagi alveolari, nei quali si moltiplica diffondendosi nell'ambiente circostante, finché la risposta immune, mediata dai macrofagi e dai T linfociti, non ne limita la diffusione. Segue lo stato di infezione latente, rilevato da quella reazione di immunità cellulo-mediata che è la reazione alla tubercolina. Il macrofago viene attivato da citochine, come il gamma-IFN e l'alfa-TNF, che gli conferiscono attività battericida e cooperano al reclutamento e alla trasformazione di cellule che formeranno il granuloma o tubercolo. Questo contiene al centro, un'area di necrosi caseosa in cui sono presenti micobatteri tubercolari vivi. Intorno si raggruppano i macrofagi attivati, definiti cellule epitelioidi e cellule macrofagiche attivate che si fondono a formare grandi cellule mononucleate (cellule di Langhans). Tale processo è favorito oltre che dalle citochine e chemodine anche dalla espressione di fattori di adesione cellulare. A questo punto vengono attivate cellule linfoidi e monocitoidi in grado di uccidere il macrofago infetto; la lisi del macrofago da un lato costringe i micobatteri ad uscire ed essere così attaccati da macrofagi "più attivi", dall'altro favorisce la diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti.

Studi recenti hanno evidenziato il ruolo chiave svolto dal gamma-IFN stimolato dall'IL-18 nella risposta al micobatterio tubercolare e l'azione di controllo da parte del TNF-alfa sull'espansione e attivazione dei T linfociti, quindi sulla produzione di gamma-INF e di modulazione della risposta immune. L'attivazione di tutte queste citochine, indispensabili nella risposta immune difensiva, può per altro causare una risposta infiammatoria eccessiva con fenomeni immunopatologici dannosi, necrosi tissutale e segni clinici quali febbre e perdita di peso.

A questa rete di attacco, il micobatterio tubercolare si oppone impedendo la formazione del fagolisosoma, entro il quale potrebbe essere distrutto, rifugiandosi nel citoplasma dove il potere battericida è minore e circondandosi di materiale resistente all'attività dei radicali dell'ossigeno.

Gli studi sull'immunità umorale hanno dimostrato che questo tipo di difesa ha un ruolo di secondaria importanza nella malattia tubercolare, dovuto essenzialmente alle modalità di replicazione strettamente intracellulare del micobatterio tubercolare, tanto che l'impiego nella diagnostica clinica non ha dato risultati soddisfacenti.

## Classificazione della tubercolosi

La varietà dei quadri clinici ed anatomopatologici della tubercolosi ha spinto alla formulazione di molteplici classificazioni, di cui la più classica distingue due periodi:

1. il periodo primario, che corrisponde alla espressione anatomo-patologica del nodulo primario;

2. il periodo post-primario, nel quale le lesioni anatomico-patologiche possono assumere sia l'aspetto essudativo-caseoso che produttivo-miliario; la tubercolosi del periodo post-primario è dovuta o a riattivazione endogena o a reinfezione esogena.

Una classificazione internazionale basata invece sulla storia naturale della malattia codifica il paziente in 5 classi:

**Classe 0.** Paziente non esposto al MT.

- Test cutaneo alla tubercolina negativo e non evidenza di infezione tubercolare latente (ITL).

**Classe 1.** Paziente esposto al MT.

- Test tubercolinico negativo e non evidenza di ITL. Se il contatto è recente, il test alla tubercolina dovrebbe essere ripetuto dopo 8 settimane dall'ultima esposizione.

**Classe 2.** Paziente con infezione tubercolare latente.

- Il test cutaneo alla tubercolina, eseguito con l'intradermoreazione secondo Mantoux, è positivo e non vi sono segni batteriologici, clinici e radiologici di tubercolosi attiva.

**Classe 3.** Paziente con tubercolosi clinicamente attiva.

- In questa classe sono inclusi tutti i soggetti con diagnosi accertata di tubercolosi attiva fino alla fine del trattamento. È necessario specificare:
  - sede della malattia
  - microbiologia
  - radiologia
  - test tubercolinico secondo Mantoux.

**Classe 4.** Pazienti con tubercolosi progressiva.

- i soggetti inclusi in questa classe hanno una anamnesi remota positiva per tubercolosi, ma non segni clinici, radiologici e batteriologici di malattia in atto.

**Classe 5.** Pazienti con tubercolosi sospetta.

- i pazienti inclusi in questa classe hanno gli accertamenti diagnostici in corso, ma non dovrebbero rimanervi per più di tre mesi.

L'OMS ha dato una definizione di caso di tubercolosi (Tabella 3) anche in funzione del trattamento instaurato (Tabella 4) e della necessità di istituire una cura in base alla gravità della malattia (Tabella 5).

---

**Tabella 3.** Definizione di caso tubercolare secondo l'OMS

---

1. Polmonare escreato positivo: il soggetto con due escreti positivi, oppure un escreato positivo con radiologia positiva, oppure un escreato positivo con coltura positiva
  2. Polmonare escreato negativo: il soggetto con due escreti negativi con radiologia positiva e decisione del medico di trattare con polichemioterapia; oppure un escreato negativo con coltura positiva
  3. Extrapolmonare: evidenza istologica e/o clinica di sede extrapolmonare di malattia con decisione di trattare, oppure una coltura positiva in sede extrapolmonare
-

**Tabella 4.** Definizione di caso in base ai risultati della terapia e alla sterilizzazione batterica

- nuovo caso: mai trattato o comunque trattato per meno di un mese
- fallimento: nuovo caso escreato positivo dopo più di cinque mesi di trattamento
- recidiva: paziente con Tb accertata già trattato e dichiarato guarito in passato
- cronico: paziente escreato positivo al termine della terapia e ritrattamento supervisionato
- guarito: paziente che ha completato il trattamento antitubercolare ed esiste o una coltura negativa durante il trattamento o due esami microscopici negativi al termine del trattamento

**Tabella 5.** Classificazione dei casi in categoria a seconda della probabilità di guarigione

Categoria I – priorità alta:

- nuovi casi di Tb polmonare escreato positivo
- altri nuovi casi gravi (meningite, Tb disseminata, pericardite, peritonite, pleurite bilaterale o estesa, Tb spinale con gravi disturbi neurologici, Tb escreato negativa con danni parenchimali estesi, Tb intestinale e genitourinaria)

Categoria II – priorità alta:

- recidive, fallimenti e persi al trattamento

Categoria III – priorità:

- alta se tubercolosi polmonare escreato negativa
- bassa se extrapolmonare non inclusa nella categoria I

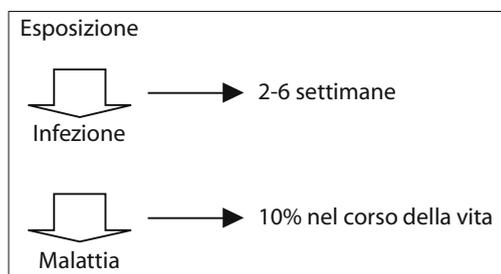
Categoria IV – priorità bassa:

- pazienti cronici, generalmente multiresistenti

## Profilassi antitubercolare

Nel considerare la storia naturale della tubercolosi bisogna tener distinti due periodi: infezione e malattia (Fig. 1).

Un individuo esposto al contagio dei micobatteri tubercolari può, nell'arco di 2-6 settimane, sviluppare l'infezione. Tale situazione è svelata dall'intradermo-reazione di Mantoux. L'inoculo per via sottocutanea di 5 UI di derivato proteico purificato di tubercolina (PPD-S) stimola i linfociti e attiva una risposta



**Fig. 1.** Storia naturale della Tb

immune di tipo ritardato, segno di avvenuto contatto con il micobatterio, contrastato dall'attività dei macrofagi alveolari, pur in assenza di malattia conclamata. Tale indagine, un tempo impiegata per fare diagnosi di malattia o per screening epidemiologici, ora è indicata per definire lo stato di ITL. Questa procedura diagnostica deve, attualmente, trovare particolare applicazione nei soggetti a maggiore rischio. È stato infatti calcolato che solo il 10% dei soggetti infetti andrà incontro alla malattia: il 5% entro i primi due anni dall'infezione e nel restante corso della vita il rimanente 5%, anche se tutte le condizioni di deficit immunitario o segni radiologici di pregressa tubercolosi possono favorire tale progressione.

L'intradermoreazione di Mantoux pur essendo al momento attuale il solo test impiegato per la diagnosi di ITL, presenta numerosi limiti: è un test in vivo operatore-dipendente e la PPD presenta una cross-reattività con BCG e micobatteri non tubercolari (NTM) esponendo quindi a falsi positivi; ma anche falsi negativi nei soggetti immunodepressi.

Per questi motivi sono stati approntati nuovi strumenti per la diagnosi dell'ITL: QuantiFERON-TB GOLD e T SPOT-TB. Sono test ex vivo che utilizzano come stimolo antigenico due proteine: ESAT-6 e CFP-10 non presenti né nel BCG né nella maggior parte dei NTM. Essi rilevano, con metodiche diverse, la produzione di gamma-IFN, segno della risposta immune al micobatterio tubercolare, da parte dei T-linfociti, stimolati dai due antigeni predetti. Infine possono essere eseguiti più volte anche a distanza di breve tempo, in quanto non presentano il fenomeno del potenziamento.

I soggetti a rischio, con test di Mantoux  $\geq 10$  mm o 5 mm se HIV+ e radiografia del torace negativa sono candidati alla chemiopprofilassi con Isoniazide (INI) alla posologia, per gli adulti, di 5 mg/kg die fino ad un massimo di 300 mg e i bambini di 10 mg/kg die per 6 mesi che diventano 12 per i soggetti HIV+. Sono considerate controindicazioni alla chemiopprofilassi con INI il contatto certo con caso di tubercolosi INI resistente, precedenti reazioni avverse al farmaco, epatopatie gravi o croniche, l'età avanzata, malattie neuropsichiche e lo stato di gravidanza, in tal caso si posticiperà il trattamento dopo il parto. In caso di allergia o resistenza all'INI si procede ad un trattamento per 4 mesi con rifampicina. La chemiopprofilassi primaria si pratica invece ai soggetti cutinegativi esposti a fonti di infezione. Una indicazione nuova della chemiopprofilassi è quella rivolta ai soggetti con ITL e candidati al trattamento con i farmaci antagonisti del TNF-alfa.

Verso la metà del secolo scorso sembrava che la tubercolosi potesse essere controllata con la vaccinazione, per cui iniziarono importanti campagne vaccinali con il BCG soprattutto nei paesi a maggiore incidenza di malattia. I risultati ottenuti sono stati estremamente contrastanti e al momento attuale si può dire che il BCG non protegge dall'infezione tubercolare, ma piuttosto evita la diffusione ematogena e linfatica: infatti previene nei bambini la meningite tubercolare e la tubercolosi disseminata mentre non è quantificabile la protezione contro la tubercolosi polmonare. È interessante notare che la variabilità

di efficacia del vaccino è stata messa in relazione con la diffusione ambientale di NTM.

Attualmente in Italia la vaccinazione antitubercolare è prevista, secondo la G.U. n. 7 del 9.1.2002, solo in alcune condizioni:

- a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio;
- b) personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmaco-resistenti, oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

Condizioni così limitative all'uso della vaccinazione antitubercolare dipendono dal basso rischio di malattia esistente in un paese ad alto reddito e dall'efficacia protettiva estremamente variabile del BCG, tanto che sono in fieri vaccini basati su tecniche di ingegneria genetica e sequenziamento genico.

## Diagnosi della tubercolosi

La diagnosi di tubercolosi si fonda sull'identificazione del micobatterio tubercolare nei materiali patologici (Tabella 6).

L'esame microscopico con la colorazione di Ziehl-Neelsen è un test rapido, semplice e poco costoso che ha un valore predittivo > 90% per la tubercolosi polmonare. Si completa sempre con l'esame colturale, l'identificazione di specie e l'antibiogramma.

Pur essendo questa metodica il gold standard per la diagnosi di tubercolosi, essa è particolarmente lunga, per cui sono entrate in uso nuove metodiche, come il MGIT che con la rilevazione automatica della fluorescenza emessa dal campione, è in grado di accorciare i tempi fino a 9-12 giorni e permette anche le prove di farmacosenibilità.

**Tabella 6.** Requisiti necessari per la diagnosi di Tb

---

Tubercolosi polmonare:

- due campioni di espettorato positivi all'esame microscopico per BAAR
- un campione di espettorato positivo per BAAR con Rx torace compatibile per Tb
- un campione di espettorato positivo per BAAR all'esame microscopico e colturale, tre campioni di espettorato negativi per BAAR, ma sintomatologia clinica e alterazioni radiografiche compatibili con Tb polmonare
- tre campioni di espettorato negativi all'esame microscopico, ma positivi all'esame colturale

Tubercolosi extrapolmonare:

- esame colturale positivo per MT da qualsiasi materiale patologico extrapolmonare
  - esame istologico compatibile con la diagnosi di Tb
-

Le tecniche diagnostiche di biologia molecolare, recentemente introdotte, assicurano in teoria, la diagnosi in poco tempo, a partire dalla presenza di una minima quantità di batteri nel campione in esame. Tuttavia esse non escludono l'esecuzione anche delle metodiche tradizionali e vanno eseguite in casi selezionati, come campioni provenienti da distretti di difficile accesso o con caratteristiche di paucibacillarità. La possibilità di falsi positivi o falsi negativi impone la valutazione dei risultati con queste metodiche (test di amplificazione degli acidi nucleici con sonde RNA o PCR su DNA), sempre alla luce di un giudizio clinico complessivo.

Insieme all'esame batteriologico dell'espettorato, la radiografia del torace rappresenta un esame fondamentale per la diagnosi di tubercolosi polmonare. Nella forma primaria il quadro è caratterizzato da una opacità parenchimale a margini sfumati e sede periferica, raramente escavata, localizzata per lo più nei campi polmonari medi e inferiori accompagnata dalla caratteristica adenopatia ilare omolaterale. Le immagini radiologiche della tubercolosi post-primaria sono varie: si tratta di opacità nodulari, infiltrati diffusi e immagini cavitari che interessano prevalentemente le regioni apicali e sottoapicali ad estensione variabile, dalla sub-segmentaria fino alla diffusione bilaterale. La miliare tubercolare è caratterizzata dalla presenza di opacità nodulari di 1-2 mm, distribuite nei due campi polmonari, segno della diffusione ematogena, che tendono alla confluenza. I soggetti HIV+ presentano quadri radiografici estremamente variabili e dipendenti dalla gravità della immunodepressione: da quelli classici ad infiltrati atipici diffusi con adenopatie ilomediastiniche.

La TC del torace ad alta risoluzione può essere utile non solo per dimostrare una eventuale diffusione broncogena, sicuramente patognomonica, ma anche nei casi di forte sospetto clinico di tubercolosi polmonare pur in presenza di radiografia del torace negativa o nei casi in cui sia necessario evidenziare cavità sospette all'esame standard.

## **Clinica della tubercolosi**

Essendo la tubercolosi una malattia infettiva a diffusione aerogena, il polmone è l'organo maggiormente interessato, ma tutti i siti possono essere coinvolti per contiguità o più spesso per diffusione ematogena o linfatica, con una percentuale che va dal 15 al 30% dei casi ed in particolare:

- linfonodi 29%
- pleura 21%
- apparato genitourinario 16%
- apparato osteoarticolare 9%
- apparato digerente 4%
- meningi 4%
- miliare generalizzata 8%
- altro 9%.

Poiché l'estensione della malattia è estremamente variabile, i sintomi con cui si presenta sono proteiformi. Mentre lo stato di infezione non comporta né segni né alterazioni radiologiche, la malattia determina l'insorgenza di febbre, tosse con espettorazione, astenia, calo ponderale e sudorazione notturna; molto spesso però il segno d'esordio è rappresentato dall'emottisi. Le alterazioni ematologiche sono estremamente varie ma non significative.

Benché vi sia la tendenza a non considerare determinante la classica suddivisione della malattia in tubercolosi primaria e post-primaria, in quanto le mutate condizioni cliniche ed epidemiologiche che sono avvenute tra la popolazione non permettono sempre una così rigida suddivisione, potrebbe, dal punto di vista clinico, essere sempre utile farne un breve accenno, anche se ciò non comporta schemi terapeutici diversi.

La tubercolosi primaria è determinata dalla formazione del cosiddetto complesso primario e dalle modificazioni dello stato immunitario (Tabella 7).

Il quadro decorre molto spesso in modo asintomatico e, a distanza di tempo, si può rivelare, alla radiografia del torace, un esito calcifico in sede ilare o parenchimale. Ne sono colpiti prevalentemente i giovani anche se attualmente l'età media è aumentata rispetto al passato. Talora può comparire anche una pleurite di natura essudativa-allergica.

Tutte le manifestazioni che insorgono dopo il periodo primario sono definite postprimarie (Tabella 8) e sono il risultato di una riattivazione endogena o di reinfezione esogena. Le lesioni presentano la caratteristica essudazione e caseosi, hanno tendenza ad accrescersi con la formazione della caverna cui segue la eliminazione del materiale caseoso tramite il bronco di drenaggio, mentre la reazione fibrosa è lenta e tardiva. I quadri radiologici sono estremamente vari (Figg. 2-14).

La disseminazione dei bacilli tubercolari per via ematica determina la cosiddetta miliare tubercolare caratterizzata dalla comparsa di noduli diffusi della grandezza di 1-2 mm, come un grano di miglio. Un tempo questa forma era caratteristica dei bambini, oggi si può osservare in qualsiasi età ed è in genere espressione di una tubercolosi disseminata con interessamento pluriorgano.

**Tabella 7.** Tb primaria

---

Complesso primario:

- localizzazione parenchimale
  - linfonodi satelliti
  - linfangite
- 

**Tabella 8.** Aspetti della Tb postprimaria

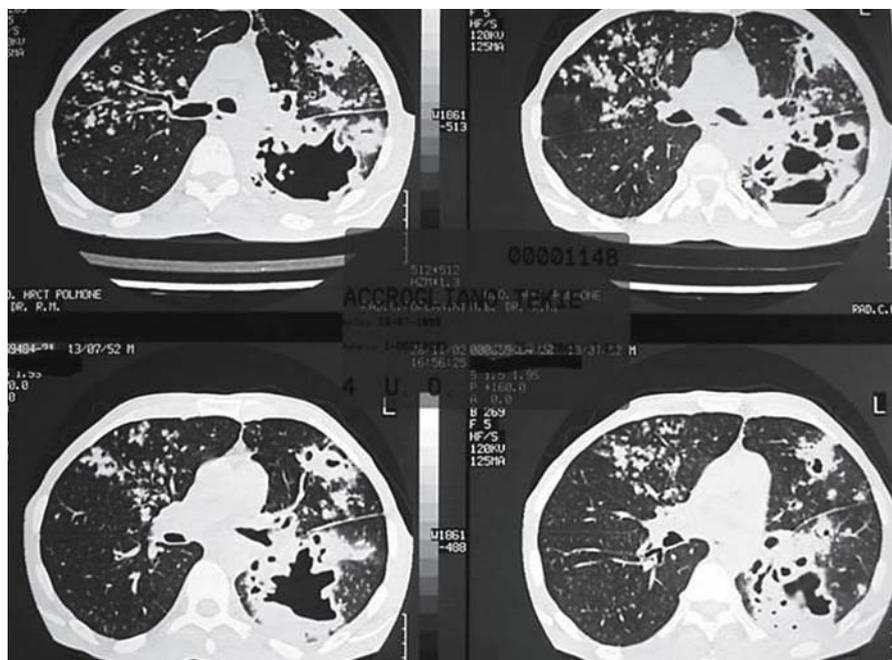
---

Tb postprimaria:

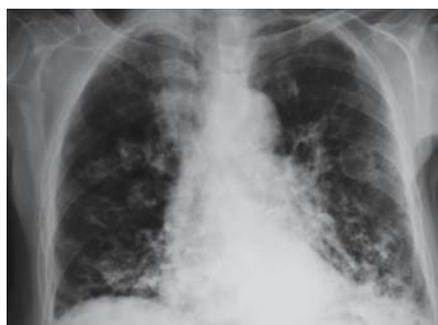
- opacità nodulari degli apici polmonari
  - opacità rotondeggianti
  - infiltrati mal definiti, confluenti
  - immagini cavitarie
  - presenza di calcificazioni
-



**Fig. 2.** Rx torace. Addensamenti disomogenei pluriescavati del territorio superiore di sinistra e del territorio apicale del lobo inferiore omolaterale



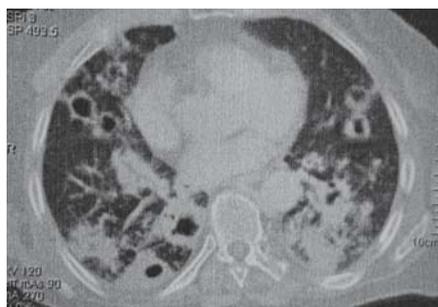
**Fig. 3.** HRCT. Estese aree di consolidazione disomogenea e grossolane cavitazioni con focolai broncoaspirativi omo e controlaterali



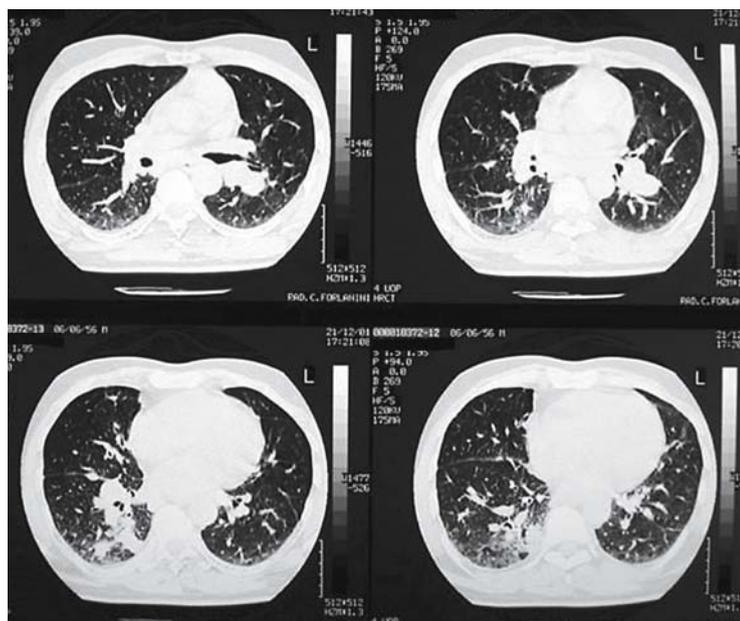
**Fig. 4.** Rx torace. Multiple opacità parenchimali escavate distribuite prevalentemente nei campi inferiori



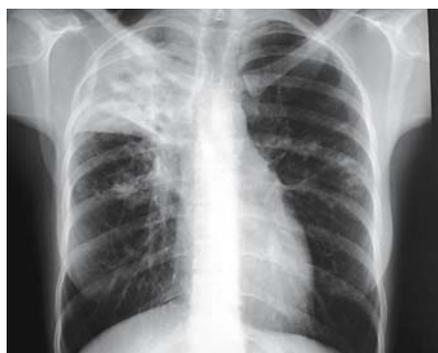
**Fig. 5.** HRCT. Presenza di opacità parenchimali escavate e non, sparse bilateralmente



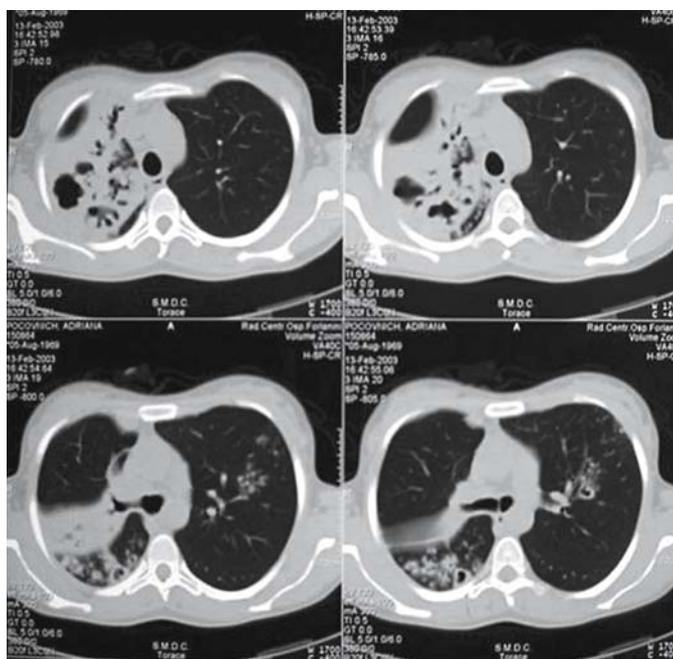
**Fig. 6.** HRCT. Multiple opacità parenchimali escavate diffuse bilateralmente



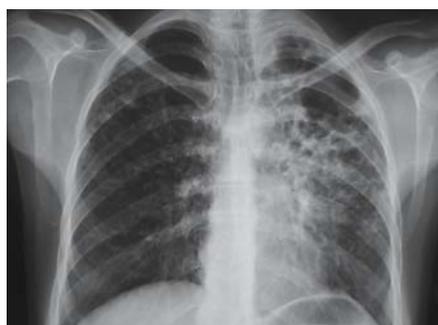
**Fig. 7.** HRCT. Voluminose adenopatie ilari bilaterali



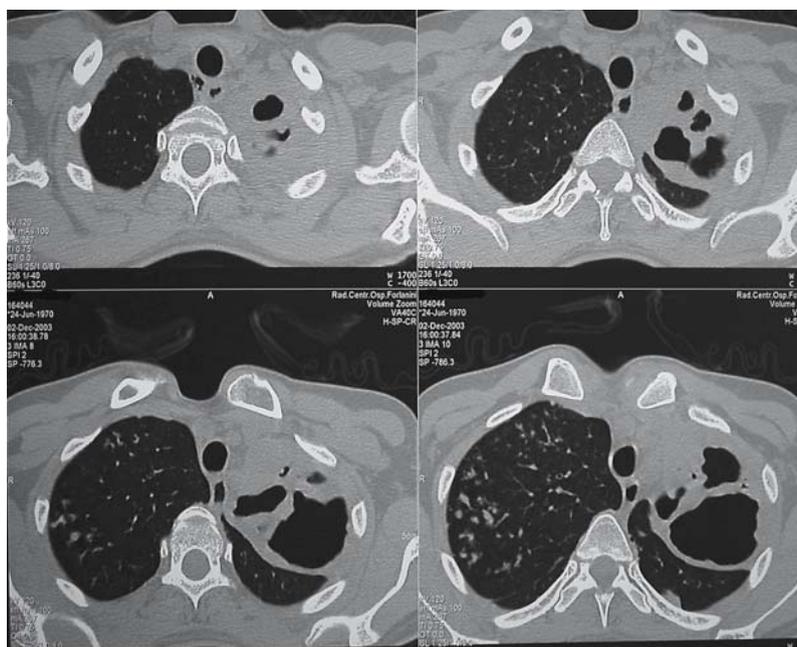
**Fig. 8.** Rx torace. Quadro di lobite tubercolare



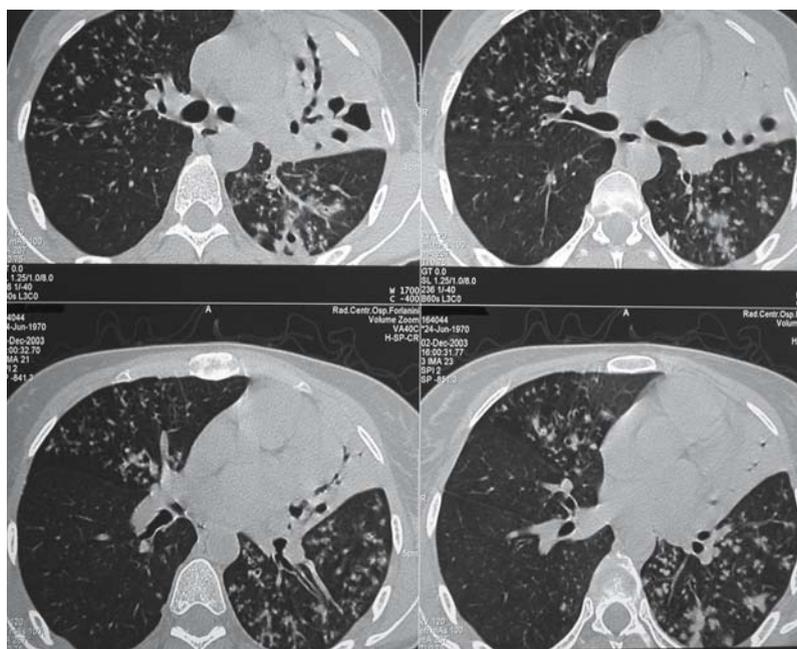
**Fig. 9.** HRCT. Estesa area di consolidazione parenchimale con immagini aeree nel contesto



**Fig. 10.** Rx torace. Addensamenti disomogenei pluriescavati del lobo superiore di sinistra



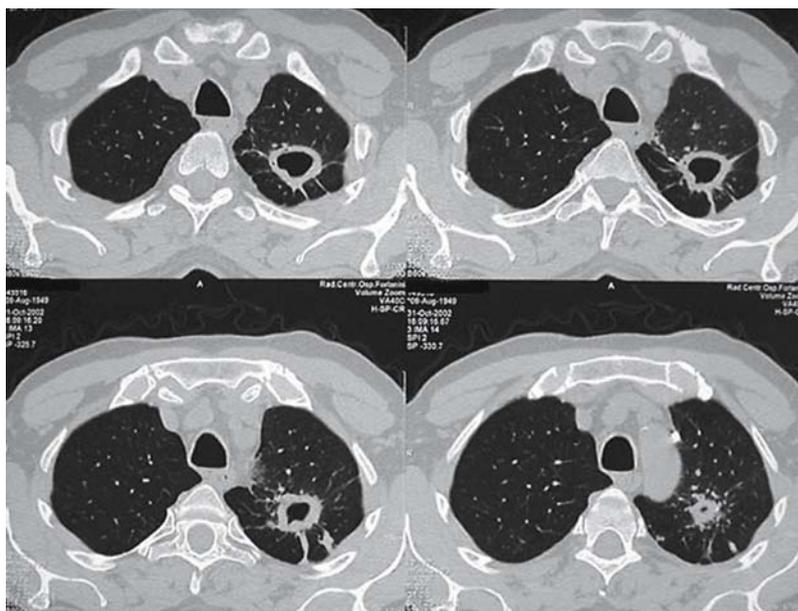
**Fig. 11.** HRCT. Estesa area di consolidazione ampiamente scavata del lobo superiore di sinistra



**Fig. 12.** HRCT. Focolai broncoaspirativi su entrambi gli ambiti polmonari



**Fig. 13.** Rx torace. Infiltrato precoce di Asmann-Redeher in sede retroclavare di sinistra



**Fig. 14.** HRCT. Opacità parenchimale ampiamente scavata del lobo superiore di sinistro

Spesso si è portati a non pensare alla tubercolosi nell'ambito della diagnosi differenziale con altre patologie polmonari (Tabella 9) che si possono presentare in modo simile, in quanto i segni e i sintomi della Tb sono spesso larvati, i quadri radiologici non sono sempre caratteristici e la ricerca del micobatterio tubercolare può risultare negativa all'esame microscopico dell'espettorato. Invece la presenza di quadri ad andamento cronicizzate che tendono, soprattutto nei soggetti a rischio, a non guarire, devono far ipotizzare una possibile eziologia tubercolare.

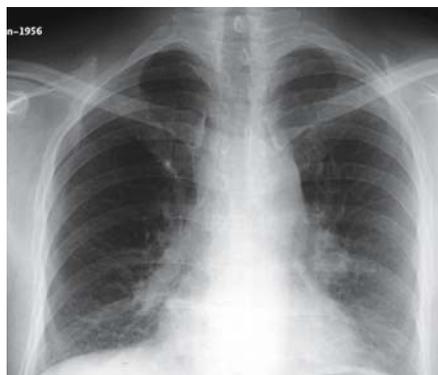
In corso di tubercolosi polmonare conclamata o in presenza soltanto di esiti fibrotici è possibile osservare una localizzazione della malattia anche in altri organi.

La tubercolosi linfoghiandolare è la forma più frequente di tubercolosi extra-polmonare (Fig. 15, 16). Colpisce prevalentemente i linfonodi latero-cervicali,

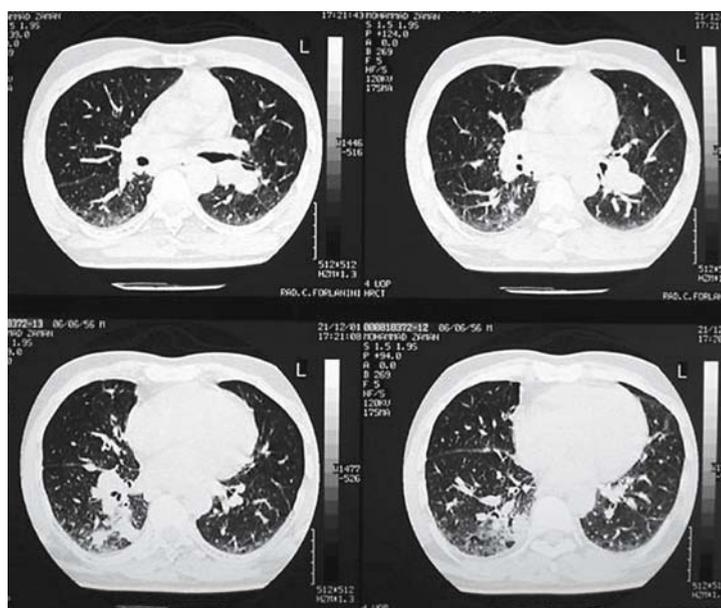
**Tabella 9.** Quadri differenziali della Tb polmonare

Diagnosi differenziale della Tb polmonare:

- polmonite
- carcinoma bronchiale, linfoma
- ascesso polmonare
- micosi sistemiche
- fibrosi polmonari
- sarcoidosi



**Fig. 15.** Rx torace. Adenopatie ilari bilaterali



**Fig. 16.** HRCT. Voluminose adenopatie ilari bilaterali

in genere da un solo lato, meno interessati sono le stazioni intratoraciche. L'adenopatia è quasi sempre indolore, facilmente spostabile sui piani sottostanti, ricoperta da cute rosso-violacea, di consistenza mai duro lignea. La biopsia permette la diagnosi istologica e l'isolamento di bacilli alcool-acido resistenti. La terapia è spesso più lunga dei 6 mesi standard.

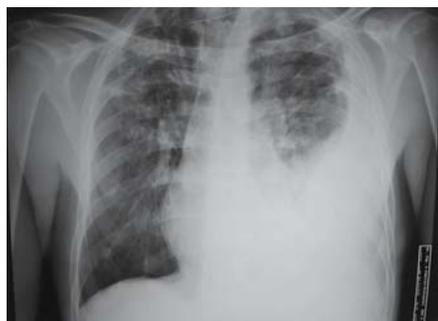
Il coinvolgimento della pleura in corso di tubercolosi è una evenienza abbastanza frequente, l'esordio è subdolo, caratterizzato da tosse e dispnea (Fig. 17).

Il liquido pleurico si presenta con la caratteristica dell'essudato, ricco di LDH e proteine, glucosio  $< 30$  mg/dl e pH  $< 7,20$ , con linfociti ed eosinofili e rare cellule mesoteliali. La ricerca del micobatterio tubercolare è spesso negativa. Il trattamento antimicobatterico può essere associato inizialmente ad un ciclo di terapia corticosteroidea. Meno frequente è la possibilità che si formi un empiema o un idropneumotorce determinato dalla presenza di una fistola bronco-pleurica.

La laringite tubercolare colpisce in genere soggetti con lesioni polmonari relativamente gravi. La sintomatologia è caratterizzata da disfonia, disfagia e stridore laringeo tanto da mimare una neoplasia della laringe. La tubercolosi laringea è particolarmente contagiosa per la tosse insistente e l'elevata carica bacillifera.

La colonna vertebrale è il segmento osseo maggiormente interessato nella tubercolosi osteoarticolare, in particolare nel tratto dorso-lombare (Figg. 18, 19). Il dolore è un sintomo che compare precocemente, ma vi è spesso un ritardo nello stabilire la diagnosi di tubercolosi, anche se raramente si arriva alla comparsa di complicanze neurologiche. La diagnostica per immagini con TC o RM rileva una diminuzione degli spazi discali con erosione delle facce articolari e distruzione dei corpi vertebrali ed eventuale presenza di ascessi paraspinali. La terapia è medica accompagnata da immobilizzazione del segmento osseo interessato.

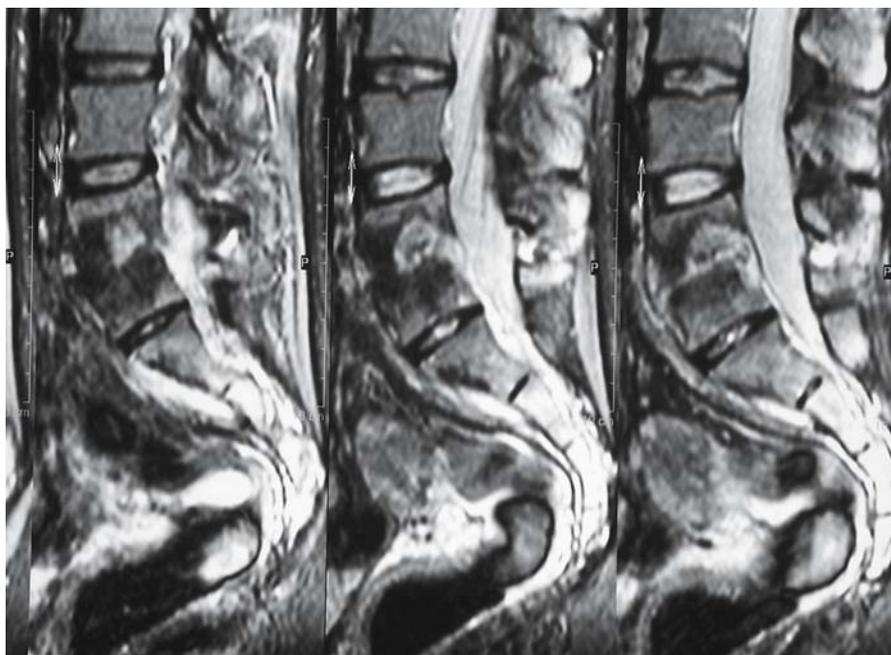
La tubercolosi genito-urinaria è il risultato di una disseminazione ematogena e quindi caratterizzata da una localizzazione prevalentemente bilaterale. Si ritiene che il coinvolgimento iniziale sia renale per poi diffondere alla vescica e nell'uomo alla prostata e all'epididimo. I sintomi sono aspecifici in quanto si tratta di pollachiuria, disuria, ematuria e dolore in sede dorsale. Alla terapia antimicobatterica si è soliti associare un breve trattamento corticosteroideo per evitare la stenosi dell'uretere e la conseguente idronefrosi.



**Fig. 17.** Rx torace. A sinistra opacità pleurica. Sfumati addensamenti nei restanti ambiti



**Fig. 18.** Rx colonna lombo-sacrale. Addensamento del soma di L4-L5 con notevole riduzione di ampiezza dello spazio intersomatoico e scarsa definibilità delle corrispondenti limitanti somatiche



**Fig. 19.** RM spondilodiscite plurifocale

La tubercolosi del sistema nervoso centrale è la manifestazione più grave tra le forme di tubercolosi: la meningite è infatti gravata da alti tassi di morbilità e mortalità. Si presenta o come infezione parenchimale o come meningite e colpisce per lo più i bambini o gli adulti con infezione da HIV. La genesi è legata a una diffusione ematogena del bacillo tubercolare. La diagnosi si basa sull'uso della TC o della RM e sullo studio del liquor.

## Complicanze della tubercolosi

Soltanto i quadri di tubercolosi polmonare ad estensione limitata guariscono con “*restitutio ad integrum*”, molto spesso invece la tubercolosi polmonare esita in fibrosi più o meno estese (Tabella 10) che determinano alterazioni funzionali restrittive-ostruttive e successivamente, nei casi più gravi, anche insufficienza respiratoria cronica (Figg. 20, 21).

La tubercolosi bronchiale può causare la formazione di ulcerazioni della mucosa che in un primo tempo richiedono un trattamento medico locale e, successivamente, in presenza di stenosi bronchiale, laserterapia endoluminale o exeresi chirurgica.

Le adenopatie calcifiche, esiti della tubercolosi primaria, possono determinare nell'adulto sindromi adenobronchiali caratterizzate da stenosi bronchiale e bronchiectasie, soprattutto a carico del lobo medio, caratterizzate da ripetuti episodi flogistici e talvolta anche da emottisi.

Specie fungine come l'*Aspergillus*, possono infettare le caverne tubercolari detese, determinando il quadro dell'aspergilloma, che generalmente non causa sintomatologia grave se non la possibilità di ripetute emottisi. Tale evenienza si presenta anche in seguito alla formazione di aneurismi dell'arterie polmonari all'interno delle lesioni cavarie.

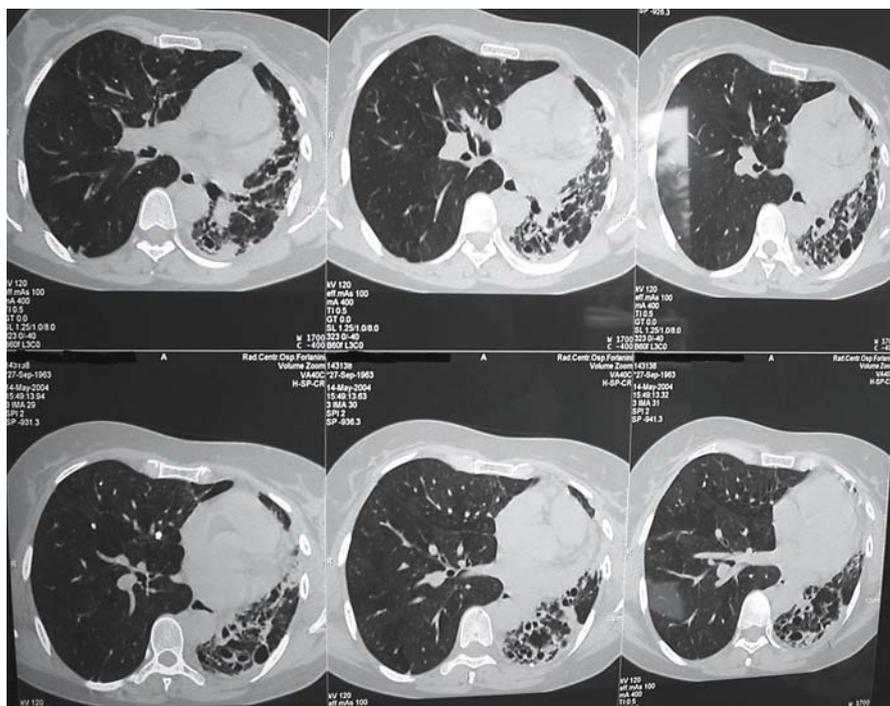
### Tabella 10. Esiti della Tb polmonare

Esiti della Tb polmonare:

- esiti cicatriziali stellari
- fibrosi densa dell'apice
- lobite retratta
- fibrotorace bronchiectasico



**Fig. 20.** Rx torace. Fibrotorace a sinistra



**Fig. 21.** HRCT. A sinistra fibrotorace con evidenti immagini bronchiectasiche

## Terapia della tubercolosi

L'inizio della chemioterapia antitubercolare si fa risalire alla metà del secolo scorso con l'introduzione dei primi schemi di polichemioterapia. Infatti caratteristica del trattamento antitubercolare è la imprescindibile necessità di associare più farmaci, dedotta da due tipi di studi:

- sulle popolazioni batteriche;
- sulla farmacoresistenza.

Infatti la popolazione batterica infettante è costituita da bacilli in diverse fasi di replicazione, determinate anche dal microambiente in cui si trovano. Nel materiale caseoso delle caverne tubercolari, si ritrova la maggior quota dei bacilli in rapida crescita mentre nei macrofagi e nelle zone con caseum denso, ambiente estremamente sfavorevole per pH e ipossia, i batteri si moltiplicano lentamente o a intermittenza o addirittura possono rimanere in fase di quiescenza. Su queste diverse popolazioni batteriche i farmaci antitubercolari si comportano diversamente:

- Isoniazide attiva sui bacilli intra- e extra-cellulari
- Rifampicina attiva sui bacilli intra- e extra-cellulari e sterilizzante su quelli a crescita lenta

- Pirazinamide attiva sui bacilli intra-cellulari e in ambiente a pH acido
- Streptomina attiva sui bacilli extracellulari.

I micobatteri a rapida crescita sono le forme più colpite dalla terapia, ma contengono anche la maggior quota di elementi con farmacoresistenza primaria per cui una monoterapia seleziona inevitabilmente mutanti resistenti, onde la necessità assoluta di associare due o più farmaci, evenienza da prendere in considerazione sempre, anche in caso di ritrattamento o fallimento. Diversa è la resistenza secondaria che si instaura successivamente ad un trattamento incongruo o per scarsa adesione del paziente agli schemi terapeutici prescritti.

Isoniazide, rifampicina, etambutolo, pirazinamide e streptomina sono i farmaci di prima scelta impiegati nel trattamento della tubercolosi. L'uso dei farmaci di seconda scelta è limitato invece, solo a casi particolari (Tabella 11).

### **Isoniazide (H)**

È un potente battericida che diffonde bene nei tessuti, inclusi i foci caseosi e supera la barriera ematoencefalica, ingerita per bocca a digiuno, raggiunge livelli simili a quelli ottenuti per via parenterale. I principali effetti collaterali sono epatici, tanto che il 10% dei soggetti trattati presenta rialzo delle transaminasi con nausea e possibile anoressia. L'epatite acuta insorge nell'1% dei trattati soprattutto se anziani ed epatopatici. Tra i fenomeni avversi neurologici si segnala la neuropatia periferica mista sensitivo-motoria, variazioni del tono dell'umore, insonnia ed encefalopatia. È possibile l'insorgenza di fenomeni di ipersensibilità. L'isoniazide aumenta la concentrazione serica di fentoina, diazepam, carbamazina e walfarin. La posologia media consigliata è di 5 mg/kg/die nell'adulto e di 10 mg/kg/die nel bambino in un'unica somministrazione.

### **Rifampicina (R)**

È un antibiotico ad attività battericida sia sui batteri intracellulari che extracellulari. Per via orale viene assorbito bene solo a stomaco vuoto e diffonde nei tessu-

**Tabella 11.** Farmaci antiTb di seconda scelta

Farmaco	Dosaggio	Effetti indesiderati
Etionamide/ Protionamide	750mg/die (250 mg al mattino e 500 mg la sera prima di dormire)	Disturbi gastrointestinali, gusto metallico
Kanamicina, Capreomicina, Viomicina	15 mg/kg/die	Nefrotossicità, turbe elettrolitiche
Acido para-amino-salicilico	10–12 g/die ev	Disturbi gastrointestinali, febbre, rash
Cicloserina	250 mg x 2–3 die	Confusione, convulsioni, disturbi psichici
Amikacina	15 mg/kg/die in 2 somministrazioni	Oto e nefrotossicità

ti e nel sistema nervoso centrale. Ben tollerata, può causare trombocitopenia, nausea e vomito ma la complicanza più importante è una epatite, specialmente nei pazienti che assumono contemporaneamente isoniazide e una reazione immunologica in quelli che assumono il farmaco in regimi intermittenti. Interferisce con il metabolismo di numerose sostanze induttrici del sistema microsomiale P-450, in particolare diminuisce la concentrazione serica di walfarin, solfanilurea, contraccettivi orali, fentoina e glucocorticoidi orali. La posologia media è di 10 mg/kg/die in un'unica somministrazione.

### **Pirazinamide (Z)**

È un potente battericida particolarmente attivo a pH acido nei confronti dei batteri intracellulari, disponibile solo per via orale, viene assorbito bene e diffonde anche nel liquido cerebrospinale. Può causare epatiti e artralgie, ma uno degli effetti collaterali più frequenti è l'iperuricemia che non richiede trattamento se non in casi di artropatia gottosa. La concentrazione serica è aumentata dall'assunzione di probenecid. La posologia media è di 20-30 mg/kg/die.

### **Etambutolo (E)**

Alla posologia media è un farmaco batteriostatico, assorbito bene per via orale diffonde nei liquidi corporei ad eccezione di quello cefalorachidiano. Può rallentare l'escrezione dell'acido urico, ma l'effetto collaterale più importante è la neurite ottica che si manifesta con una diminuzione della visione dei colori, dell'acuità visiva e meno frequentemente con riduzione del campo visivo. Generalmente una precoce sospensione del trattamento fa regredire i sintomi. L'assunzione di idrossido di alluminio ne diminuisce la concentrazione ematica. La posologia media è di 20 mg/kg/die.

### **Streptomicina (S)**

È un aminoglicoside dotato di attività nei confronti dei batteri extracellulari a rapida crescita. Si somministra esclusivamente per via intramuscolare e diffonde bene nei tessuti ad esclusione del sistema nervoso centrale. Insieme a possibili reazioni d'ipersensibilità, l'effetto collaterale più frequente è, come tutti gli aminoglicosidi, la tossicità renale e sull'ottavo paio dei nervi cranici, che aumentano con l'età e sono dose dipendenti. La posologia media è di 15 mg/kg/die.

La terapia della tubercolosi prevede, nella maggior parte dei casi, un trattamento cosiddetto breve con una fase d'induzione a quattro farmaci, seguita da una fase di consolidamento della durata di quattro mesi con due farmaci, secondo il seguente schema (Tabella 12).

Un trattamento così condotto è in grado di assicurare il 90% di conversione delle colture a 6 mesi, con 90% di guarigione e meno del 5% di recidive a 2-5 anni. La terapia della tubercolosi extrapulmonare non prevede variazioni terapeutiche rispetto al trattamento delle forme polmonari ma talvolta può essere utile prolungare la somministrazione dei farmaci oltre i 6 mesi standard.

**Tabella 12.**

Categoria	Casi	Fase intensiva		Fase continuazione	
		Durata	Regime	Durata	Regime
I	Nuovi casi polmonari MT+ extrapomonari gravi	2 mesi	HRZE	4 mesi	HR
II	Recidive, fallimenti Persi al trattamento	2 mesi 1 mese	HRZES+ HRZE	5 mesi	HRE
III	Casi polmonari MT-, casi extrapolmonari non inclusi in categoria I	2 mesi	HRZ	4 mesi	HR
IV	Casi cronici	Da valutare caso per caso			

Condizione indispensabile per il successo terapeutico è la perfetta aderenza del paziente allo schema di trattamento proposto. Ma è proprio la mancanza di *compliance* da parte del paziente, la maggiore causa di insuccesso terapeutico, con possibilità di cronicizzazione della malattia e insorgenza di resistenze ai farmaci di prima scelta. In realtà le motivazioni di mancata *compliance* sono molteplici: cause di natura economica, culturale, sociale o il difficile accesso ai servizi sanitari. Per questo motivo l'OMS propone per tutti i pazienti affetti da tubercolosi una terapia supervisionata (DOT) in grado di assicurare una regolare assunzione dei farmaci e quindi un adeguato controllo della malattia. Ma gli schemi terapeutici possono variare anche per la presenza di resistenze sia primarie che acquisite o per la comparsa di effetti collaterali. In tal caso bisogna considerare che schemi terapeutici inferiori a 6 mesi possono far salire le probabilità di recidive oltre il 5%. In particolare, se si esclude completamente la rifampicina dal trattamento è necessario somministrare isoniazide ed etambutolo per 18 mesi o per 12 mesi aggiungendo la streptomina nei primi 2 mesi; se invece la rifampicina viene sospesa dopo la fase d'induzione è sufficiente prolungare isoniazide ed etambutolo per 6 mesi. In caso di sospensione dell'isoniazide è necessario un trattamento con rifampicina ed etambutolo per 9-12 mesi.

Per assicurare il successo terapeutico, è necessario il periodico monitoraggio del trattamento, attraverso la ricerca della negativizzazione microbiologica dei materiali infetti e il controllo dei parametri ematici, clinici e radiologici del sito di lesione. La persistenza di bacilli nell'espettorato dopo 3-4 mesi di terapia deve far sospettare la condizione di un trattamento non adeguato o la presenza di una tubercolosi farmacoresistente.

La complessità degli schemi terapeutici utilizzati nel trattamento della tubercolosi e la oggettiva mancanza di valide opzioni terapeutiche ha spinto la ricerca a vagliare l'utilizzo di nuovi farmaci. Le classi farmacologiche che fino ad ora hanno mostrato concreta possibilità di utilizzo sono i chinolonici, i macrolidi, le rifamicine e recentemente gli oxazolidoni senza per altro poter sostituire i trattamenti standard.

## Terapia in situazioni cliniche particolari

Le condizioni di alcolismo o di precedente epatopatia non dovrebbero indurre cambiamenti degli schemi terapeutici standard, ma solo un monitoraggio più stretto della funzione epatica. Poiché la maggior parte dei farmaci antitubercolari può causare un transitorio rialzo degli enzimi epatici, sono tollerate variazioni fino a 3-4 volte i valori normali.

Tutti i farmaci usati per il trattamento della tubercolosi possono indurre reazioni d'ipersensibilità che vanno dalla comparsa di macule o papule pruriginose, talvolta accompagnate da febbre, fino a fenomeni allergici anche gravi. In tal caso si sospende il trattamento e si introduce successivamente un farmaco per volta.

Nei pazienti con insufficienza renale si sconsiglia l'uso della streptomina e dell'etambutolo; l'isoniazide e la rifampicina devono essere somministrate dopo la dialisi; la pirazinamide è consigliata al dosaggio di 15-20 mg/kg.

In gravidanza è considerato sicuro il trattamento con rifampicina, etambutolo e isoniazide con alte dosi di vitamina B6, va certamente esclusa la streptomina mentre non c'è ancora sicurezza sull'uso della pirazinamide.

La chirurgia, un tempo largamente impiegata nel trattamento della tubercolosi polmonare con metodiche ormai abbandonate come il pneumotorace terapeutico, la frenicoexeresi, l'aspirazione endocavitaria o la toracoplastica, oggi trova indicazione nei casi di esiti della malattia come le sindromi adenobronchiali, le distrofie bollose o gli empiemi cronici. La presenza di emottisi ricorrenti o infezioni croniche possono far porre l'indicazione di exeresi del territorio bronchiectasico.

La presenza di tubercolosi farmaco resistente è un problema emergente sia in Italia che nel resto del mondo. Essa è il risultato non solo di mutazioni spontanee di alcuni geni del cromosoma batterico ma anche il frutto di una non regolare assunzione della terapia che insieme all'esecuzione di un precedente trattamento rappresentano le più importanti cause di selezione di ceppi resistenti. Questi batteri, trasmessi ad altri individui possono indurre lo sviluppo di una malattia farmacoresistente fin dall'inizio. Il trattamento è complesso e impegnativo e prevede, sotto la guida dell'antibiogramma, schemi terapeutici prolungati nel tempo, con almeno 5 farmaci, spesso anche di seconda scelta. Queste scelte terapeutiche sono gravate sovente da pesanti effetti collaterali per il paziente. La soluzione chirurgica può essere utile quando la lesione tubercolare è localizzata, la carica batterica bassa e le condizioni cliniche del paziente non sono compromesse.

## Letture consigliate

- American Thoracic Society (2000) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1376-1395
- Bloom BR (2002) Tuberculosis – the global view. *N Engl J Med* 346:1434-1435
- British Thoracic Association (1982) A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 126:460-462

- British Thoracic Society Research Committee (1992) Six-months versus nine-months chemotherapy for tuberculosis of lymphonodes: preliminary results. *Respir Med* 86:15-19
- Broeckmans JF, Migliori GB, Rieder HL et al (2002) European Framework for Tuberculosis Control and Elimination in Countries with a Low Incidence. *Eur Respir J* 19:765-775
- Campbell IA (1990) The treatment of superficial tubercular lymphadenitis. *Tubercle* 71:1-3
- Carl P, Stark L (1997) Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World Surg* 21:505-510
- Cascina A, Peona V (2001) Tubercolosi. In Casali L (ed) *Manuale di Malattie dell'apparato respiratorio*. Masson, Milano, pp 173-193
- Cassone A (2001) Tubercolosi. *Epidemiologia, diagnosi e terapia*. I manuali. Forum Service Edizioni, Genova
- CDC (1996) Nucleic acid amplification tests for Tuberculosis. *MMWR* 45:950-952
- Centers for Diseases Control and Prevention (2000) Update: Nucleic Amplification Tests for Tuberculosis. *MMWR* 49:593-594
- Chan ED, Iseman MD (2002) Current Medical Treatment for Tuberculosis. *BMJ* 325:1282-1286
- Cicchitto G, Parravicini M, De Lorenzo S et al (2001) La tubercolosi multifarmacoresistente. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 16:104-114
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393:537-544
- Collins DM (2000) New tuberculosis vaccines based on attenuated strains of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Immunol Cell Biol* 78:342-345
- Crofton J, Horne N, Miller F (1997) *Diagnosi e Terapia della tubercolosi*. Pacini Editore, Pisa
- Davidson PT (1995) Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 346:199-200
- Espinal MA, Lazslo A, Simonsen L et al (2001) Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 344:1294-1303
- Farmer P (2001) DOTS and DOTS-plus: not the only answer. *Ann N Y Acad Sci* 953:165-184
- Gillespie SH, Kennedy N (1998) Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2:265-271
- Gioia C, Agrati C, Goletti D et al (2003) Different Cytokine production and effector/memory Dynamics of alpha beta+ or gamma delta+ T-cells subsets in the peripheral blood of patients with active pulmonary tuberculosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 16:247-252
- Giosuè S, Casarini M, Ameglio F et al (2000) Aerosolized interferon-alfa treatment in patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Eur Cytokine Netw* 1:99-103
- Good RC, Shinnick TM (1998) *Mycobacterium*. In Collier L, Balows A, Sussman M (eds) *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Systematic Bacteriology*, vol 2. Arnold, London, pp 549-576
- Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M (2001) Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: New tools and lessons learned *Clin Infect Dis* 33:834-846
- Hopewell PC (1995) A Clinical View of Tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 33:707-718
- Hopewell PC, Bloom BR (2004) Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. In Murray JF, Nadel JA (eds) *Textbook of Respiratory Medicine*. WB Saunders, Philadelphia, pp 1043-1105
- Horsburgh C Jr, Feldman S, Ridzon R (2000) Practice Guidelines for the Treatment of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 31:633-639
- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC (2002) Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 347:1860-1866

- Jasmer RM, Snyder DC, Saukkonen JJ et al (2004) Short-Course Rifampin and Pyrazinamide with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Cost-Effectiveness Analysis Based on a Multicenter Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 38:363-369
- Joint Statement of The American Thoracic Society (ATS) and The Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) (2000) Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Crit Care Med* 161:S221-S247
- Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al (2001) Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen specific T-cells. *Am J Respir Crit Care Med* 163:824-828
- Leung AN (1999) Pulmonary Tuberculosis: The Essentials. *Radiology* 210:307-322
- Light RW (1995) Pleural Diseases (3rd ed). Lea & Febiger, Philadelphia
- Loddenkemper R (2000) The need of antituberculosis drug surveillance in Europe. *Eur Respir J* 16:195-196
- Mandler F, Passerini Tosi C, Scarparo C et al (1999) Proposta di Linee-guida per la diagnosi microbiologica della tubercolosi. *Microbiologica Medica* 14:313-330
- Massei V (2000) Inquadramento nosografico e forme cliniche della tubercolosi polmonare. In Donner CF, Sanguinetti CM (eds) *Trattato Italiano di Pneumologia*. EDI-AIPO Scientifica, Pisa, pp 969-988
- Mazurek GH, Villarino ME (2003) Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosis latent Mycobacterium Tuberculosis infection. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 52:15-18
- Migliori GB, Ambrosetti M, Besozzi G et al (2000) Microbiological confirmation of tuberculosis cases at diagnosis and the end of treatment in Italy. *Eur J Epidemiol* 16:719-724
- Migliori GB, Ambrosetti M, Fattorini L et al (2000) Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance: results of the 1998/1999 proficiency testing in Italy. SMIRA (Italian Multicentre Study on Antituberculosis Drug Resistance) Study Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 4:940-946
- Ministero della Sanità (1995) Circolare n. 8, 13 aprile 1995 n. 500. 7/TBC/1368
- Ministero della Sanità (1999) Documento di linee guida per il controllo della malattia tubercolare. *Gazzetta Ufficiale S.O. n. 40 del 18 febbraio 1999*
- Mitchinson DA (2000) Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 4:796-806
- Muller NL (1993) Images of the pleura. *Radiology* 186:297-303
- Murray JF (2004) A century of tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 169:1181-1186
- Nardini S, Bazzlerla G, Besozzi G et al (1998) Linee Guida per la gestione del paziente affetto da tubercolosi polmonare. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 13:244-258
- Nutini S, Pasi A, Altieri AM et al (1994) Proposta operativa per la diagnosi, terapia e follow-up del paziente tubercolare. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 9:49-52
- O'Brien RJ, Nunn PP (2001) The need for new drugs against tuberculosis: obstacle, opportunities, and next steps. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1055-1058
- Ormerod LP (1996) Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 51:111-113
- Pape JW, Jean SS, Ho JL et al (1993) Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 342:268-272
- Pertuiset E, Beaudreuil J, Liote F et al (1999) Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 case in a developed country. *Medicine* 78:309-320
- Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr, Olson HK, Pomerantz M (2001) Pulmonary resection for multidrug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:448-453
- Post DJM, Sze G, Quencer RM et al (1990) Gadolinium enhanced MR in spinal infection. *J Comput Assist Tomogr* 145:721-729
- Reichman LB, Hershfield ES (1995) Tuberculosis. A Comprehensive International Approach. Marcel Dekker Inc, New York, Basel, Hong Kong

- Rieder H Snider DE Jr, Cauthen GM (1990) Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 141:347-351
- Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC et al (1994) Tuberculosis control in Europe and international Migration. *Eur Respir J* 7:1545-1553
- Rom W, Harkin T (2003) Linezolid: a promising new agent for multi-drug resistant tuberculosis treatment. 99th International Conference of the American Thoracic Society in Seattle, Abstract P621
- Sahn SA, Iseman MD (1999) Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect* 14:82-87
- Saunders BM, Cooper AM (2000) Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol* 78:334-37
- Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CS, Moro ML et al (2000) Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. *Eur Respir J* 16:364-371
- Sepkowitz KA (1996) How contagious is tuberculosis? *Clin Infect Dis* 23:954-962
- Shinnick TM, King CH, Quinn FD (1995) Molecular biology, virulence and pathogenicity of mycobacteria. *Am J Med Sci* 309:92-98
- Staaaz G, Adam G, Keulers P et al (1998) Spondylodiskitis abscesses: CT guided percutaneous catheter drainage. *Radiology* 208:363-367
- Tam CM, Chan SL, Kam KM et al (2002) Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis final report. *Int J Tuberc Lung Dis* 6:63-70
- Tsugujuchi I (1996) Regulation of the human immune response in tuberculosis. *Infect Ag Diseases* 5:171-175
- Ulrichs T, Kaufmann SHE (2003) Immunology and Persistence. In Kaufmann SHE, Hahn H (eds) *Mycobacteria and TB*. Karger, Basel, pp 112-127
- WHO (1995) Immunization Policy. Global Programme for Vaccines and Immunization. WHO/EPI/GEN/95.03 REV. 1 Geneva
- WHO/IUATLD (2000) Anti-Tuberculosis drug resistance in the world. Report N. 2 WHO/CDS/TB/2000 278, Geneva
- WHO (1993) Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. Geneva
- WHO (1994) WHO Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. WHO/TB/94.179:1-13, Geneva
- WHO (2000) Global Tuberculosis Control. WHO/CDS/TB/2000. 275, Geneva
- WHO (2003) Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning. Financing. WHO/CDS/TB/2003.316, Geneva
- Wilson R (1997) Tuberculosis. European Respiratory Monograph, Sheffield

## Malattie della pleura

C. TERZANO, A. PETROIANNI

### Introduzione

La cavità pleurica è definita da una membrana sierosa che riveste la parete toracica e la superficie dei polmoni: la *pleura parietale* ricopre la superficie interna della parete toracica, il mediastino ed il diaframma, mentre la *pleura viscerale* avvolge la superficie del polmone e ciascun lobo, con relativo ripiegamento e doppio spessore a livello interlobare.

A livello dell'ilo la pleura viscerale riveste per breve tratto il peduncolo polmonare per poi continuare con la parte mediastinica della pleura parietale. Il foglietto viscerale a livello dell'ilo continua con quello parietale, definendo in tal modo la *cavità pleurica*. La pleura di sinistra e quella di destra, pur essendo fra loro in contatto nella regione retrosternale, risultano indipendenti l'una dall'altra.

All'apice polmonare la pleura parietale è fissata alla parete da fasci fibrosi e muscolari che costituiscono l'apparato sospenditore della pleura. Esso comprende il legamento vertebro-pleurico, il legamento costo-pleurico e quello scaleno-pleurico.

A livello diaframmatico la pleura parietale determina la formazione di seni pleurici. L'angolo compreso tra diaframma e parete toracica dà luogo al seno costofrenico, che, di norma, è virtuale ed è occupato parzialmente dal polmone durante l'inspirazione. Il seno costomediastinico a sua volta è presente a livello mediale costituito dall'incontro del tratto mediastinico con quello diaframmatico.

In condizioni normali, i due foglietti pleurici sono separati da uno spazio virtuale che contiene una piccola quantità di liquido, continuamente filtrato e riassorbito tra il compartimento vascolare e quello extravascolare, al fine di facilitare lo scorrimento dei due foglietti durante gli atti respiratori. L'esistenza di una pressione negativa tra i due foglietti pleurici assicura la loro coalescenza e permette la trasmissione delle variazioni di volume del torace al polmone.

La membrana sierosa pleurica presenta una ricca rete vascolo-linfatica e una marcata presenza di terminazioni nervose sensitive.

Ciascun foglietto pleurico è costituito da tessuto connettivo-elastico rivestito in superficie da mesotelio e contenente in profondità numerose reti vascolari, in particolare linfatiche.

La struttura della pleura è rappresentata da una membrana fibrosa posta su una sottosierosa di connettivo lasso e da un rivestimento superficiale di cellule appiattite disposte in un unico strato, munite di un orletto striato che al microscopio elettronico risulta essere costituito da microvilli (mesotelio). Il connettivo lasso sul versante parietale può contenere anche tessuto adiposo.

Le cellule mesoteliali sono caratterizzate funzionalmente da attività istiocitaria, dalla capacità di sintetizzare molte macromolecole presenti nella matrice tissutale della pleura, quali elastina, fibronectina, glicoproteine, proteoglicani, collagene di tipo I, II, IV, e dalla capacità di formare e riassorbire liquido attraverso la membrana sierosa. Infatti risultano evidenti nella loro struttura vacuoli di pinocitosi e microvilli, che ben si sposano con l'attività di trasporto liquido.

Le cellule mesoteliali si adagiano sullo strato continuo della membrana basale e comunicano tra loro mediante giunzioni strette nella porzione apicale e tramite desmosomi nella porzione basale. L'interstizio pleurico parietale è irrorato da capillari di provenienza sistemica, così come la pleura viscerale dai capillari sistemici del circolo bronchiale. Tuttavia la distanza media tra lo strato di cellule mesoteliali e la rete di irrorazione sottomesoteliale è maggiore nella pleura viscerale che in quella parietale. Ciò risulta determinante nella produzione e riassorbimento del liquido pleurico.

I vasi linfatici a livello della pleura parietale sono connessi direttamente alle reti vascolo-linfatiche intercostali, mediastiniche e sottodiaframmatiche, mentre quelli della pleura viscerale risultano legate alle reti polmonari, dei peduncoli polmonari e del mediastino. Tali rapporti possono spiegare l'eventuale disseminazione infettiva o cancerosa alla pleura partendo dalle strutture polmonari, bronchiali, mediastiniche e addominali, e allo stesso modo la diffusione di tali processi dalla pleura verso la parete toracica, pericardio, peritoneo.

Il sistema ortosimpatico toracolombare innerva la pleura viscerale, mentre rami dei nervi intercostali, vago, frenico e ortosimpatico innervano la pleura parietale.

Normalmente il liquido sieroso presente nella cavità pleurica è scarso, sufficiente a lubrificare i foglietti viscerale e parietale che scorrono l'uno sull'altro durante le escursioni respiratorie. Generalmente il volume del liquido pleurico risulta all'incirca 1-2,5 ml per Kg di peso corporeo. La composizione del liquido pleurico, relativamente alla concentrazione ionica, è simile a quella plasmatica, mentre la concentrazione proteica è significativamente inferiore.

In corso di processi reattivi il mesotelio può assumere forma cubica e può proliferare, divenendo pluristratificato.

A tutt'oggi esso è considerato un tipo cellulare con caratteristiche di pluripotenzialità evolutiva, sia verso la forma epiteliale sia verso quella connettivale. Il mesotelio differisce dagli altri tipi di epitelio pavimentoso semplice poiché sembra conservare parte della pluripotenzialità del mesenchima. In effetti alcune recenti osservazioni evidenziano come le cellule mesoteliali possano differenziarsi, in casi particolari, in fibroblasti.

## Fisiologia e fisiopatologia della pleura

Per meglio comprendere la patogenesi e le caratteristiche cliniche delle più frequenti forme di versamento pleurico, è indispensabile prendere in esame i meccanismi fisiologici che regolano la formazione ed il riassorbimento del liquido pleurico.

La pleura parietale è irrorata dai vasi sistemici arteriosi intercostali la cui pressione idrostatica capillare media è relativamente elevata: circa 30 cmH<sub>2</sub>O. La pleura viscerale è essenzialmente vascolarizzata dai rami delle arterie bronchiali. Generalmente, in condizioni normali, si verifica una filtrazione di liquido in corrispondenza della terminazione arteriosa dei capillari e un riassorbimento del liquido in corrispondenza della terminazione venosa dei capillari stessi. In caso di sovraccarico di tale sistema il liquido residuo è riassorbito a livello dei linfatici, sia dalla pleura parietale attraverso un drenaggio superficiale nella catena mammaria interna e nei linfonodi intercostali, sia dalla pleura viscerale attraverso un drenaggio profondo per mezzo dei linfonodi mediastinici.

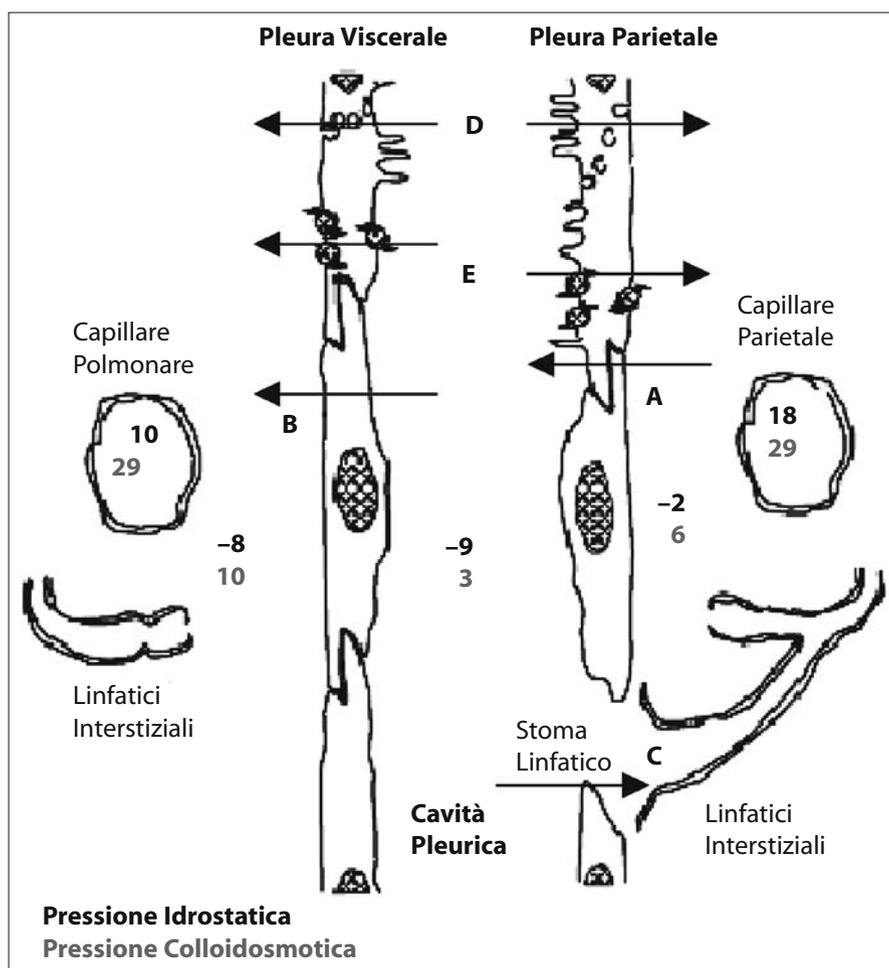
La dinamica di produzione di un liquido tra un versante vascolare ed uno extravascolare è regolata dalla *legge di Starling*. Essa definisce il ruolo svolto in tale processo dalla pressione idrostatica e da quella colloidosmotica delle proteine plasmatiche nei due diversi compartimenti (vascolare ed interstiziale). Generalmente, a livello dell'estremità arteriosa dei capillari, la pressione idrostatica tende a far fuoriuscire liquido dai capillari verso la cavità pleurica, mentre a livello della estremità venosa la pressione colloidosmotica delle proteine plasmatiche, che normalmente è superiore a quella delle proteine presenti nel liquido del cavo pleurico, tende a richiamare liquido verso l'interno dei capillari.

In condizioni normali, nella circolazione sistemica l'entità dei due processi (pressione idrostatica e colloidosmotica) si bilancia e non si osserva trasferimento netto di fluido dal compartimento intravascolare a quello extravascolare. La stessa situazione è presente a livello dei vasi sanguigni che irrorano la pleura parietale e che appartengono alla circolazione sistemica: rami delle arterie intercostali e mammaria interna. La pleura viscerale, invece, è irrorata dal circolo bronchiale-polmonare, nel quale la pressione colloidosmotica delle proteine plasmatiche è identica a quella nel circolo sistemico, mentre la pressione idrostatica presente nei capillari è lievemente più bassa. Pertanto, a questo livello, la tendenza al richiamo di liquido dalla cavità pleurica verso i capillari è superiore alla tendenza della sua fuoriuscita dai capillari. Ne consegue che fisiologicamente la pleura presenta una netta prevalenza delle forze di richiamo di liquido verso il compartimento intravascolare.

Questo meccanismo risulta fisiologicamente utile al fine di ottenere un margine di sicurezza per il possibile accumulo di liquidi all'interno della cavità pleurica.

L'equilibrio produzione/riassorbimento di liquido a livello della pleura deriva dunque da un delicato gioco tra forze di filtrazione e di riassorbimento, dalla permeabilità ai liquidi della parete dei capillari, espressa dal coefficiente di filtrazione, e dalla superficie totale dei due foglietti pleurici (Fig. 1).

Le variazioni di pressione colloidosmotica presente nei capillari e nel cavo pleurico, nonché la pressione idrostatica capillare e pleurica possono spiegare i meccanismi di produzione dei versamenti pleurici patologici.



**Fig. 1.** Rappresentazione schematica dei flussi di filtrazione e assorbimento a livello del liquido pleurico in condizioni fisiologiche. La legge di Starling (rapporti tra pressioni idrostatiche e colloidosmotiche nei diversi compartimenti) determina la filtrazione di liquido a livello della sierosa parietale (A) e assorbimento a livello di quella viscerale (B). Inoltre assorbimento di liquido dalla cavità pleurica è favorito dal drenaggio diretto attraverso gli stomi linfatici (C) e, a livello delle cellule mesoteliali, ulteriormente associato al trasporto vescicolare delle proteine (D) o meccanismi di trasporto attivo degli elettroliti (E)

In tal modo la cavità pleurica, normalmente virtuale, può in caso di lesioni gravi diventare reale, con un versamento che separa i due foglietti: liquido (versamento pleurico), aereo (pneumotorace). Talvolta, lesioni anatomiche post-infiammatorie della pleura si limitano ad un semplice ispessimento o ad una aderenza tra i due foglietti (sinfisi pleurica). Il versamento può essere libero, interessando l'intera cavità, o saccato a causa di aderenze precedenti o contemporanee.

I meccanismi in seguito ai quali possono verificarsi versamenti pleurici, in relazione alla legge di Starling, risultano prevalentemente di tre tipi.

- 1) Il primo meccanismo è legato all'aumento della permeabilità capillare alle proteine plasmatiche, determinando in tal caso un *essudato*. Gli essudati generalmente sono conseguenti a processi infiammatori della pleura o ad interessamento da patologia neoplastica. L'aumento della permeabilità capillare alle proteine del plasma determina il trasferimento di una parte di esse all'interno del cavo pleurico, venendo perciò a diminuire la differenza delle pressioni colloidosmotiche all'interno ed all'esterno dei capillari. In seguito a ciò risulta pertanto ridotta la forza che richiama liquidi dal cavo pleurico verso il sangue capillare, mentre resta invariata quella che agisce in senso opposto. La conseguenza di tale squilibrio dà luogo alla formazione di versamenti pleurici, anche di notevole volume, con un elevato contenuto proteico  $> 3$  g/dl e densità  $> 1,016$  g/cm<sup>3</sup>.
- 2) Altro meccanismo patogenetico è rappresentato dall'aumento della pressione idrostatica nei capillari e/o dalla diminuzione della pressione colloidosmotica delle proteine del plasma, determinandosi così un *trasudato*. L'aumento della pressione idrostatica nei capillari si verifica caratteristicamente in corso di scompenso cardiaco congestizio, quando la pressione capillare è aumentata sia nel circolo polmonare sia in quello sistemico. Inoltre una diminuzione della pressione colloidosmotica delle proteine del plasma, che riduce la forza di riassorbimento di liquido dal cavo pleurico verso il sangue capillare, può verificarsi nella sindrome nefrosica e nelle gravi sindromi da malassorbimento accompagnate da enteropatia protido-disperdente. Una combinazione di questi due fattori si osserva, ad esempio, nella cirrosi epatica, nella quale è presente sia un'ipoalbuminemia, con conseguente diminuzione della pressione colloidosmotica delle proteine del plasma, sia un aumento della pressione idrostatica nei capillari della pleura parietale. Quest'ultimo è determinato dal fatto che tali vasi sono tributari delle vene mammarie interne e della vena azygos, nelle quali si riversano i circoli collaterali venosi formati in seguito all'ipertensione portale. In rari casi i trasudati presentano meccanismi ancora oggi non del tutto definiti, come nella *sindrome di Meigs*, caratterizzata dalla presenza di un trasudato pleurico in donne con un tumore pelvico, frequentemente ovarico e di natura benigna (fibroma, cistoma). Caratteristicamente il trasudato all'analisi chimico-fisica presenta un basso contenuto proteico  $< 3$  g/dl e una densità  $< 1,015$  g/cm<sup>3</sup>.
- 3) Infine, altro meccanismo causa di versamento pleurico, generalmente associato ad eziologia neoplastica o traumatica, è l'accumulo nel cavo pleurico di linfa o sangue, che dà luogo rispettivamente al *chilotorace* e all'*emotorace*.

## Pleuriti e versamenti pleurici

La *pleurite* è un processo infiammatorio della membrana sierosa pleurica, frequentemente responsabile di versamento pleurico essudativo associato a dolore toracico di tipo trafittivo, che si acuisce con la tosse e con gli atti del respiro.

I *versamenti pleurici* sono caratterizzati dalla presenza di un eccesso di liquido nella cavità pleurica.

Normalmente un sottile strato di 10-20 ml di liquido ricopre diffusamente la pleura parietale e viscerale. Tale liquido presenta una composizione simile al plasma ad eccezione di una minore concentrazione di proteine ( $< 1,5$  g/dl).

I versamenti pleurici sono distinti in *trasudati* ed *essudati*. I primi sono legati all'aumento della pressione capillare o alla riduzione della pressione oncotica; gli essudati, invece, sono associati a quadri di infiammazione della pleura, con un aumento della permeabilità dei capillari e della membrana pleurica.

Mentre in passato si faceva ricorso a prove qualitative o semiquantitative per differenziare un essudato da un trasudato, oggi si ricorre a determinazioni quantitative precise e ad indagini più sensibili ed accurate. In passato la metodica più conosciuta era certamente quella di *Rivalta*. Essa consisteva nella precipitazione delle proteine del liquido di versamento in una soluzione acquosa di acido acetico al 5%. La presenza di tale precipitazione visibile come opalescenza (a spirale di fumo) del liquido pleurico versato indirizzava verso il tipo essudato.

Oggi il dosaggio delle proteine totali nel liquido di versamento è il criterio generalmente più adottato. Nel liquido pleurico una concentrazione proteica  $> 3$  g/100 ml, così come un rapporto tra concentrazione proteica nel liquido e concentrazione siero-proteica  $> 0,5$  sono indice di essudato. Altro utile criterio è la determinazione della latticodeidrogenasi (LDH) nel liquido di versamento: un rapporto LDH versamento/LDH sierica  $> 0,6$  è indice di essudato.

Altra caratteristica degli *essudati* è la presenza di numerose cellule infiammatorie: granulociti neutrofili, linfociti, monociti. Queste cellule sono messe in evidenza centrifugando il liquido di versamento ed esaminando microscopicamente il sedimento. Quando esse risultano molto abbondanti, il liquido di versamento può presentarsi opalescente o addirittura torbido, come nel caso di certi versamenti infiammatori che accompagnano polmoniti batteriche da pneumococco, stafilococco aureo, anaerobi, *Klebsiella* e altri batteri gram negativi. In questi casi, infatti, il liquido pleurico è talmente ricco di granulociti neutrofili da assumere un aspetto francamente purulento (*empiema pleurico*).

Nel caso di processi patologici con ostruzione di vasi linfatici a livello dei linfonodi mediastinici inferiori, dei quali sono tributari i vasi linfatici della pleura viscerale, si raccoglie nella cavità pleurica un liquido ricco di proteine, oppure quando risulta interessato il dotto toracico, generalmente in caso di ostruzione neoplastica o traumatica, si può avere fuoriuscita di linfa nel cavo pleurico ed il versamento presenta un aspetto chilososo (*chilotorace*).

Il chilotorace presenta un contenuto in lipidi, grassi neutri e acidi grassi, elevato con caratteristica affinità per la colorazione sudan. Il contenuto in colesterolo è basso, mentre il livello di trigliceridi nel versamento è  $> 110$  mg/dl.

In seguito a traumi, a neoplasia broncopolmonare o pleurica, o secondariamente ad esteso infarto emorragico polmonare può determinarsi un'emorragia nella cavità pleurica con versamento prevalentemente ematico (*emotorace*). In tal

caso le proteine ematiche, riducendo la differenza tra pressione colloidosmotica del plasma e quella del versamento pleurico, favoriscono il trasferimento di liquido all'interno della cavità pleurica. L'emotorace può insorgere, anche se di rado, in seguito alla rottura di un vaso in un'aderenza pleuroparietale nel corso di uno pneumotorace spontaneo o come complicanza di un difetto coagulativo. Il sangue presente nella cavità pleurica spesso non coagula e può essere rimosso facilmente con un ago o con un tubo di drenaggio.

L'aspetto *pseudochiloso* o *colesterolico* del versamento è raro. Il liquido appare dorato a causa della rifrazione dei cristalli di colesterolo visibili al microscopio. Le concentrazioni di colesterolo possono raggiungere fino 1 g/dl, mentre le concentrazioni di grassi neutri e di acidi grassi restano basse. Questo tipo di versamento è caratteristico di essudati pleurici cronici, come può avvenire nella pleurite tubercolare o nel versamento dell'artrite reumatoide.

## Eziopatogenesi

L'eziologia delle pleuriti comprende differenti processi che coinvolgono la membrana sierosa in maniera diretta o secondaria. L'interessamento primario della pleura si osserva in seguito al danno alla pleura parietale da trauma, in particolare fratture costali, ferite della parete toracica, o in corso di pleurite virale epidemica, soprattutto da virus coxsackie del gruppo B, o da quadri di esposizione ad amianto e tumori pleurici (mesoteliomi). La patologia pleurica associata all'esposizione da asbesto, nella quale le particelle di asbesto raggiungono la pleura attraversando le vie aeree di conduzione e il parenchima polmonare, risulta ormai una della più note cause di pleurite a carattere professionale.

Secondariamente la pleura può essere coinvolta da un sottostante processo polmonare infettivo, come avviene in corso di polmonite o in caso di tubercolosi.

La *pleurite* è definita *parapneumonica* quando decorre associata all'infezione polmonare, o *metapneumonica* se insorge successivamente alla polmonite.

Anche patologie cardiovascolari, come lo scompenso cardiaco congestizio, o più frequentemente l'infarto polmonare da patologia tromboembolica, sono associate a coinvolgimento della sierosa pleurica. Numerose patologie infiammatorie sistemiche, come le patologie sistemiche reumatiche, artrite reumatoide, periarterite nodosa, lupus eritematoso sistemico, possono presentare in alcune fasi del loro decorso anche un interessamento pleurico.

Ulteriori cause di pleurite sono legate all'ingresso diretto nello spazio pleurico di batteri o di sostanze irritanti dai tessuti contigui, come si osserva rispettivamente in corso di empiema o rottura esofagea e pancreatite. È possibile osservare un coinvolgimento pleurico anche in seguito al trasporto nella cavità pleurica di un agente infettivo o di una sostanza tossica o di cellule neoplastiche attraverso il circolo ematico o vasi linfatici. Processi localizzati in sede sottodiaframmatica, come ascessi sottodiaframmatici o cirrosi, possono associarsi ad interessamento pleurico (Tabella 1).

**Tabella 1.** Eziologia della pleurite e del versamento pleurico

---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumi (fratture costali, ferite parete toracica)</li> <li>• Infezioni da batteri, funghi, parassiti, virus</li> <li>• Tubercolosi</li> <li>• Infarto polmonare tromboembolico</li> <li>• Insufficienza cardiaca congestizia</li> <li>• Sindrome postinfartuale cardiaca (s. di Dressler)</li> <li>• Asbestosi</li> <li>• Mesotelioma</li> <li>• Tumori polmonari e metastatici</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Accessi sottodiaframmatici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosi epatica</li> <li>• Sindrome nefrosica</li> <li>• Uremia</li> <li>• Pancreatite</li> <li>• Malattie reumatiche (artrite reumatoide, periarterite nodosa, lupus eritematoso sistemico)</li> <li>• Chirurgia toracica ed addominale</li> <li>• Chilotorace</li> <li>• Sindrome di Meigs</li> <li>• Tumori dell'ovaio e utero</li> <li>• Mixedema</li> <li>• Amiloidosi</li> <li>• Farmaci</li> </ul>
--	--

---

### Patologie associate a trasudati pleurici

L'*insufficienza cardiaca congestizia* è la causa più frequente dei versamenti pleurici a carattere trasudativo. Essa determina un aumento della pressione venosa sistemica e dei capillari polmonari, generando un trasudato di solito bilaterale e generalmente più esteso nell'emitorace destro.

L'*lipoalbuminemia*, la *cirrosi* e la *sindrome nefrosica*, a causa della riduzione della pressione colloidosmotica intravascolare, possono favorire versamenti pleurici, abitualmente bilaterali ed associati ad edemi periferici e versamenti in altre sierose.

L'*ascite* può associarsi a trasudato, poiché il liquido presente nella cavità peritoneale può passare nella cavità pleurica attraverso vasi linfatici e lesioni del diaframma. Generalmente il 70% dei versamenti para-ascitici compare a destra, il 15% a sinistra e il 15% è bilaterale. Essi si verificano nel 5% circa dei pazienti con cirrosi e ascite.

Anche i trasudati presenti nella *sindrome di Meigs* (versamento pleurico e ascite associati a fibroma ovarico), in corso di dialisi peritoneale o *pancreatite* acuta presentano un meccanismo simile.

Trasudati pleurici possono essere raramente associati a *mixedema*, o possono essere osservati nelle prime 24 h dopo il *parto*. Questi ultimi normalmente si riassorbono rapidamente.

### Patologie associate ad essudati pleurici

Nei *versamenti parapneumonici*, la pleura viscerale che riveste il tessuto interessato dalla polmonite risulta infiammata accompagnandosi con la produzione di liquido essudativo nella cavità sierosa. Il liquido contiene molti neutrofilii e può contenere batteri responsabili del processo infettivo. I versamenti parapneumonici sono generalmente causati da batteri, anche se versamenti di piccola entità possono verificarsi in corso di polmonite virale o da micoplasma. Le pleuriti

infettive di origine virale sono relativamente rare. La *pleurodinia epidemica* o *sindrome di Bornholm*, causata da virus coxsackie B consiste per lo più in una sintomatologia dolorosa ad interessamento pleurico associata a dolori muscolari a livello toracico. Tale quadro presenta un decorso generalmente benigno e colpisce prevalentemente giovani adulti o bambini sotto forma di piccole epidemie.

La *tubercolosi* può frequentemente associarsi a versamento pleurico essudativo, ed in alcuni casi può costituire una complicanza tardiva di un'infezione primaria, decorrendo in tal caso isolatamente, oppure far parte di un quadro complesso di tubercolosi postprimaria, generalmente nei soggetti con intensa risposta immunitaria tubercolare.

Le pleuriti da *infezioni micotica* possono associarsi ad essudato pleurico. Il 10% circa dei pazienti con blastomicosi presenta versamenti pleurici, abitualmente con un esteso interessamento del sottostante parenchima. Un versamento abbondante ed unilaterale, associato all'eritema nodoso, si verifica di solito nel 7% circa dei pazienti con coccidioidomicosi, mentre il versamento è raro nell'istoplasmosi e nella criptococcosi.

Nel 30-50% dei pazienti con *embolia polmonare* si osserva versamento pleurico essudativo. Il principale meccanismo di formazione del liquido pleurico è l'aumento di permeabilità della pleura viscerale a contatto con il polmone infartuato. Anche le atelettasie dovute ad embolia polmonare possono associarsi ad un versamento pleurico, di solito trasudato.

Le *metastasi polmonari* sono un'ulteriore causa di essudati, soprattutto in soggetti anziani. Le sedi primitive più frequenti del tumore risultano il polmone (adenocarcinoma) e la mammella, anche se tumori di diversa origine possono metastatizzare alla pleura. L'ostruzione dei vasi linfatici da parte delle metastasi pleuriche è il meccanismo principale della formazione del liquido. I versamenti sono spesso di grande entità e causano dispnea. Generalmente si presentano come essudati sieroematici o francamente ematici.

Nella *malattia di Hodgkin* e *nel linfoma non-Hodgkin* il versamento pleurico è comune e può rappresentare un segno di esordio del linfoma.

Il *mesotelioma maligno* è il tumore primitivo della sierosa pleurica. Esso è fortemente correlato all'esposizione all'asbesto. L'incidenza in Italia è attualmente in crescita nonostante le misure legislative preventive, a causa della lunga latenza (20 anni circa) dall'esposizione al manifestarsi del processo di trasformazione neoplastica. Il tumore, che gradualmente incarcera il polmone ed invade la parete toracica, produce versamento pleurico nella maggioranza dei casi. Il liquido pleurico è rappresentato da un essudato sieroso o ematico, con glucosio < 50 mg/dl, e la sua citologia rivela cellule maligne non facilmente differenziabili dall'adenocarcinoma. L'immunoistochimica e la microscopia elettronica rendono possibile la diagnosi differenziale di questo tumore dall'adenocarcinoma.

Anche il *mesotelioma fibroso benigno* può essere associato a essudato con caratteristiche di densità elevata a causa della presenza di acido ialuronico.

Il LES o le *sindromi lupoidi indotte dai farmaci* (idralazina, procainamide, isoniazide, difenilidantoina e clorpromazina) possono causare un versamento pleu-

rico. I farmaci responsabili sono solitamente somministrati per lunghi periodi e i sintomi regrediscono solitamente entro 10 giorni dall'interruzione della terapia. Il liquido pleurico è essudativo, con predominanza di neutrofili all'inizio e di monociti più tardivamente. Il glucosio del liquido pleurico è di solito  $> 80$  mg/dl e il complemento è basso, mentre il titolo di anticorpi anti-nucleo (ANA) tende a essere alto.

I versamenti pleurici *indotti da farmaci* sono rari. La nitrofurantoina a volte si associa ad infiltrati polmonari, versamento pleurico ed eosinofilia periferica. Anche la bromocriptina e altri agonisti della dopamina, l'amiodarone e l'interleuchina-2 causano raramente dei versamenti pleurici, di solito con infiltrati polmonari.

L'*artrite reumatoide*, pur essendo più frequente nelle donne, causa versamento pleurico più spesso negli uomini. I versamenti pleurici si verificano in soggetti affetti da artrite reumatoide da diversi anni e che hanno noduli reumatoidi sottocutanei. Il liquido è un essudato con basso glucosio ( $< 40$  mg/dl), elevata LDH ( $> 700$  U/l), basso complemento e un alto titolo di FR (fatto reumatoide  $> 1:320$ ). Il FR, anticorpo generalmente di isotipo IgM (meno frequentemente IgG), diretto contro self IgG (regione Fx) si riscontra frequentemente, oltre che nell'artrite reumatoide, in malattie respiratorie, quali la tubercolosi, le infezioni micobatteriche atipiche, la sarcoidosi e le malattie interstiziali polmonari. I cristalli di colesterolo sono frequenti (versamento pseudochilosio).

La patogenesi dell'interessamento pleurico nelle collagenopatie viene per lo più associata alla deposizione di immunocomplessi circolanti a livello delle pareti dei piccoli vasi pleurici, con conseguente attivazione del complemento e attivazione della reazione flogistica.

Gli *ascessi sottodiaframmatici* spesso causano un versamento pleurico consensuale, caratterizzato da un essudato sterile con predominanza di neutrofili. Di solito gli ascessi sottodiaframmatici si verificano settimane o mesi dopo un intervento chirurgico addominale.

La *pancreatite acuta* può complicarsi con un versamento pleurico para-ascitico nel 10% dei casi. L'essudato pleurico è ricco di neutrofili e contiene amilasi in maggiore concentrazione rispetto a quella sierica. Il 60% circa dei versamenti da pancreatite interessa l'emitorace sinistro.

La *sindrome postinfartuale* o *sindrome di Dressler*, caratterizzata da febbre, pleuropericardite ed infiltrati polmonari, ha luogo qualche settimana dopo la presenza di lesioni del pericardio o del miocardio. Essa colpisce raramente pazienti che hanno subito un infarto acuto del miocardio, un intervento cardiocirurgico, un trauma chiuso del torace, un impianto di pacemaker o un'angioplastica. I versamenti pleurici sono di solito piccoli, bilaterali e spesso rappresentati da un essudato ematico.

La patogenesi di tale sindrome è da riferirsi ad un processo di autoimmunità diretto contro antigeni di derivazione pericardica, liberatisi durante il processo necrotico che ha interessato miocardio ed epicardio. Il coinvolgimento pleurico sarebbe da attribuire ad una reazione crociata antigenica tra le diverse componenti delle membrane sierose.

L'*uremia* è spesso complicata da un interessamento delle sierose, con versamento pleurico essudativo e pleurite fibrinosa. Il versamento può essere francamente emorragico e di solito contiene poche cellule, per la maggior parte mononucleate.

L'*esposizione all'asbesto* produce un versamento pleurico benigno nel 3% circa dei lavoratori dell'asbesto dopo un periodo di latenza che varia da 5 a oltre 30 anni. Sono comuni le placche pleuriche, generalmente senza calcificazioni e circa la metà dei pazienti presenta una patologia parenchimale associata. Il versamento è un essudato, alcune volte di colore ematico.

## **Anatomia patologica e fisiopatologia**

Il processo flogistico che interessa la membrana sierosa pleurica in corso di pleurite determina inizialmente un aspetto edematoso e congesto della sierosa. A ciò segue, rapidamente, un'infiltrazione cellulare flogistica e formazione sulla superficie pleurica di un caratteristico essudato fibrinoso. L'infiammazione dà luogo ad una iniziale fuoriuscita di proteine dall'interno dei capillari, tra cui il fibrinogeno che viene convertito in fibrina. Se il processo infiammatorio si arresta a questo stadio, la pleurite viene definita *fibrinosa* o *secca*, per l'assenza di un versamento rilevante.

La deposizione di fibrina tra i due foglietti pleurici rende ruvide le superfici, determinando una stimolazione delle terminazioni sensitive che innervano riccamente la pleura parietale. Il *dolore* che ne deriva, esacerbato dai movimenti respiratori, viene riferito alla regione cutanea sovrastante la lesione. Nei casi di interessamento della pleura diaframmatica, invece, poiché quest'ultima è innervata nella regione centrale dal nervo frenico (rami dei nervi C3-C5) e nelle zone periferiche dai nervi intercostali, il dolore riferito si proietta alle spalle o all'addome superiore.

L'essudato può, nel corso di alcuni giorni, essere riassorbito oppure andare incontro ad un processo di organizzazione fibrosa, causando aderenze pleuriche. Talvolta la pleura può presentare, soprattutto dopo esposizione cronica ad asbesto, un marcato ispessimento fibroso o anche calcifico, dando luogo alle caratteristiche placche pleuriche o calcificazioni pleuriche, senza una precedente fase di pleurite acuta.

Generalmente in corso di pleurite si sviluppa un *essudato pleurico* per lo stravasamento di liquido ricco in proteine plasmatiche e cellule provenienti dai capillari danneggiati ed in seguito ai fenomeni infiammatori di chemiotassi. Le caratteristiche chimico-fisiche, microscopiche e citologiche del liquido pleurico risultano particolarmente importanti nel differenziare le diverse eziologie della pleurite e nel raggiungere una diagnosi clinica.

La meccanica ventilatoria polmonare non subisce generalmente alterazioni rilevanti in corso di pleurite con scarso versamento. Nell'evenienza di imponenti versamenti pleurici che esercitino una compressione sul polmone omolaterale, si osserva una riduzione della capacità funzionale, potendo determinare anche quadri di atelettasia, cioè di totale assenza di ventilazione nel distretto parenchimale interessato. In questi casi l'alterato rapporto V/Q a livello dei segmenti ipoventilati può realizzare quadri di *shunt arterovenoso* con ipossiemia arteriosa.

## Diagnosi

Il sintomo principale causato dal processo flogistico che coinvolge la pleura parietale è il *dolore*, di tipo puntorio-trafittivo, riferito ad una regione cutanea circoscritta sovrastante la lesione pleurica. Tipicamente il dolore pleurico è esacerbato dagli atti del respiro e con la tosse. Come già discusso in precedenza, la pleura viscerale non possiede una innervazione sensitiva rilevante, pertanto il dolore deriva dall'infiammazione della pleura parietale, principalmente innervata dai nervi intercostali. Il dolore è generalmente riferito alla regione toracica corrispondente. Il coinvolgimento delle porzioni posteriori e periferiche della pleura diaframmatica, innervate dagli ultimi sei nervi toracici, può dar luogo a dolore riferito alla base del torace o all'addome, simulando una patologia intra-addominale. L'infiammazione della parte centrale della pleura diaframmatica, innervata dai nervi frenici (C3-C5), provoca dolore riferito al collo e alla spalla.

La presenza del dolore condiziona generalmente la dinamica della respirazione, che a scopo antalgico assume caratteri di superficialità e maggiore frequenza. La sintomatologia dolorosa si presenta prevalentemente in corso di pleurite fibrinosa o secca in cui i due foglietti pleurici si trovano ancora a stretto contatto tra loro. Qualora al processo infiammatorio pleurico si aggiunga un cospicuo versamento, il quadro clinico tende ad essere caratterizzato da un modesto o, talora, assenza di dolore toracico, a causa della separazione dei due foglietti pleurici da parte della raccolta liquida. In questi casi compare una *dispnea* anche a riposo, dovuta alla compressione che il versamento esercita sul parenchima polmonare, e che altera la meccanica respiratoria e riduce la capacità ventilatoria.

In alcuni casi, soprattutto nelle pleuriti di tipo fibrinoso, può essere presente *tosse secca*, su base puramente irritativa.

La pleurite può rappresentare una possibile complicanza di una preesistente patologia polmonare o sistemica, per cui andranno ricercati gli eventuali sintomi e segni della patologia di base, sia essa di natura infettiva, infiammatoria o neoplastica.

Il dolore toracico e la dispnea sono pertanto i sintomi più frequenti nel corso di pleurite e versamento pleurico, tuttavia alcuni versamenti pleurici sono per lo più asintomatici e vengono riscontrati solo durante un accurato esame obiettivo o eseguendo un Rx del torace.

L'*esame obiettivo* del torace è particolarmente importante ai fini diagnostici, soprattutto nel caso in cui sia presente un versamento di una certa entità.

All'*ispezione* è possibile osservare, oltre al respiro frequente e superficiale, una ridotta mobilità dell'emitorace interessato. I pazienti con pleurite fibrinosa tendono ad assumere un *decubito* sul lato sano al fine di limitare la stimolazione dolorosa mentre, in presenza di un abbondante versamento, il decubito viene assunto sul lato interessato, al fine di evitare la compressione degli organi mediastinici, la conseguente riduzione del ritorno venoso al cuore e, quindi, l'aumento della dispnea.

Alla *palpazione* del torace la presenza di un versamento cospicuo può essere evidenziata dalla riduzione o abolizione del fremito vocale tattile, a causa della

interposizione di liquido tra i due foglietti. Tale reperto obiettivo è rilevabile nelle zone declivi del torace, per ragioni di gravità, mentre il fremito vocale tattile risulta conservato superiormente al versamento.

La *percussione* del torace può svelare un'ottusità localizzata nella zona interessata, considerato che il versamento ostacola la trasmissione delle vibrazioni generate dalla percussione digito-digitale. Quando il paziente è in posizione seduta, il versamento tende a disporsi verso il basso, mentre il suo limite superiore segue un decorso caratteristico nel caso degli essudati e relativamente orizzontale nei trasudati.

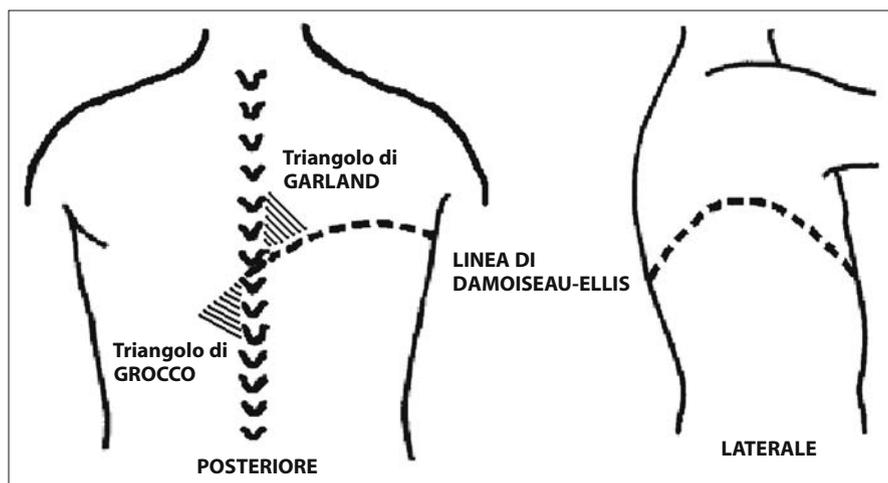
Negli essudati il livello superiore del versamento tende ad assumere una disposizione curvilinea, con convessità superiore, creando una linea di passaggio tra il suono chiaro polmonare e quello ipofonetic o francamente ottuso del versamento. Tale linea è denominata di *Damoiseau-Ellis* (Fig. 2).

Essa presenta un decorso obliquo dal basso verso l'alto e da mediale a laterale.

La particolare disposizione degli essudati viene attribuita alla maggiore viscosità che l'essudato presenta rispetto al trasudato. Il liquido del versamento risale per capillarità tra i foglietti pleurici, favorito anche dalla maggiore irregolarità di superficie dei foglietti pleurici infiammati. Per tale motivo il liquido di versamento riesce più facilmente a scollare i foglietti pleurici in corrispondenza delle pareti laterali del torace, dove le forze elastiche che tendono a ritrarre i polmoni risultano maggiori.

Alcune volte è possibile apprezzare un'area iperfonetica, *triangolo di Garland*, in regione paravertebrale, posta superiormente al versamento, con tendenza al timpanismo, *suono di skoda*, dovuto allo spostamento del parenchima polmonare superiormente al versamento.

La compressione e la dislocazione controlaterale del mediastino da parte del versamento possono dar luogo, obiettivamente, ad un'area paravertebrale controlaterale di ipofonesi, denominata *triangolo di Grocco* (Fig. 2).



**Fig. 2.** Disposizione del liquido di versamento essudativo e reperti obiettivi

Inoltre alla percussione è possibile rilevare lo spostamento gravitario (spostamento del confine della ottusità) del versamento pleurico, in conseguenza di un cambiamento del decubito del paziente, ad es. nel passaggio dalla posizione seduta al decubito laterale dal lato del versamento.

Tuttavia la presenza di *aderenze pleuriche*, dovute a collegamenti connettivali tra pleura parietale e viscerale come esito di pregressi processi pleuritici, può localizzare il versamento, sia essudatizio sia trasudatizio, in definite ed anormali zone pleuriche.

L'*auscultazione* del torace può presentare differenti reperti a seconda che la pleurite sia solo di tipo fibrinoso o che sia accompagnata da un cospicuo versamento. Nel primo caso, infatti, l'attrito dei due foglietti pleurici, resi ruvidi dal processo infiammatorio, genera degli sfregamenti auscultabili nella regione circoscritta interessata.

Nel caso in cui è presente un versamento rilevante, l'auscultazione evidenzierà una riduzione o completa assenza del murmure vescicolare in corrispondenza della regione più declive del versamento, mentre al limite superiore dello stesso è possibile apprezzare un soffio bronchiale caratteristicamente attutito dovuto alla compressione del polmone schiacciato dal versamento.

Quando all'auscultazione il reperto obiettivo è rappresentato solo dalla presenza di *sfregamenti* pleurici, la diagnosi di pleurite, generalmente fibrinosa, è sospettabile soprattutto se associata al caratteristico dolore e segni di malattia infiammatoria: febbre, indici di flogosi positivi. Il reperto isolato di sfregamenti pleurici non è significativo di pleurite in atto, potendo essere l'esito di una pregressa pleurite.

In presenza di versamento pleurico è inoltre importante considerare se è dovuto ad una pleurite di tipo essudativo o se è conseguenza di un idrotorace (trasudato).

Alcuni elementi semeiologici, presentati in precedenza, aiutano a differenziare i due tipi: mentre l'essudato si dispone secondo la linea di Damoiseau-Ellis e si sposta lentamente con le variazioni del decubito, il trasudato mostra un margine superiore più orizzontale e si sposta prontamente con le variazioni del decubito. Tuttavia, in presenza di una pleurite è indispensabile risalire sempre alla eziologia o patologie predisponenti.

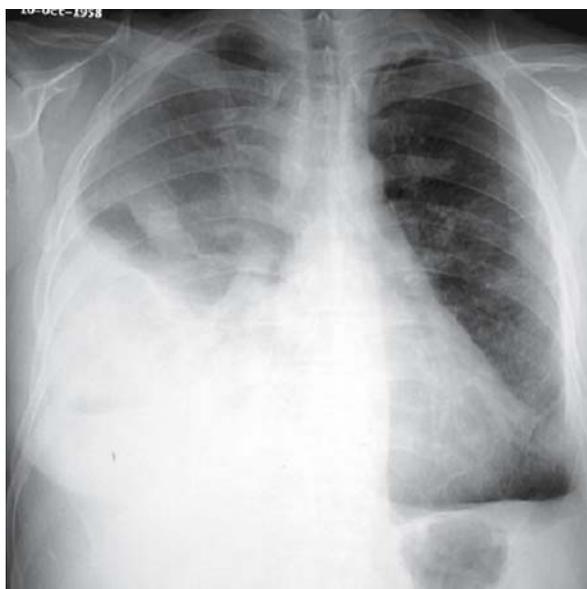
Tra gli esami diagnostici principali, l'*esame radiologico* del torace può essere particolarmente utile nel corso di una pleurite, soprattutto se associata ad un versamento, potendosi apprezzare un'area di opacità la cui estensione è direttamente proporzionale all'entità del versamento: dalla semplice obliterazione dello sfondato costofrenico omolaterale al pressoché totale coinvolgimento dell'intero emitorace.

L'*Rx del torace* è l'indagine di primo impiego per confermare i segni obiettivi e dimostrare la presenza di versamento pleurico. In assenza di aderenze, il liquido si raccoglie nelle zone più declivi del torace. In posizione eretta la quantità minima di liquido evidenziabile varia fra i 200 e i 300 ml. Tuttavia, nella proiezione in decubito laterale, sono facilmente rilevabili anche quantità inferiori a

100 ml. Un abbondante versamento pleurico può determinare la completa opacizzazione dell'emitorace e lo spostamento del mediastino verso il lato opposto (Figg. 3-5).



**Fig. 3.** Rx torace. Versamento pleurico sinistro conseguente ad infezione tubercolare

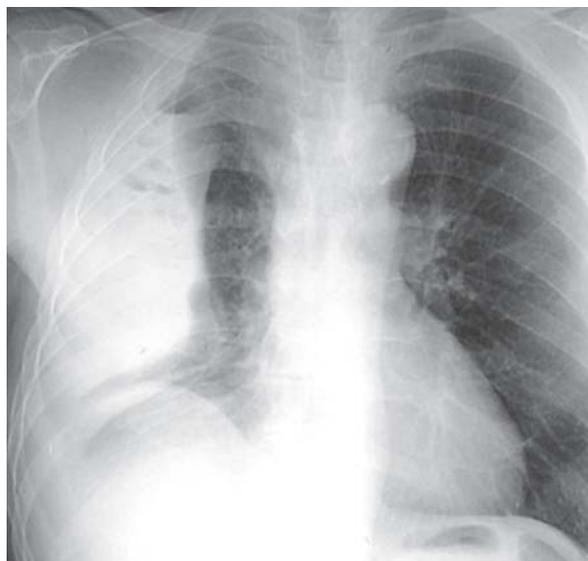


**Fig. 4.** Rx torace. Versamento pleurico parapneumonico in corso di polmonite basale destra a lenta risoluzione. Si osservi anche l'obliterazione del seno costofrenico controlaterale

L'obliterazione del seno costofrenico indica generalmente un processo di organizzazione fibrosa di riparazione e può persistere come esito dopo la completa guarigione. Le *aderenze* fra la pleura viscerale e quella parietale possono dar luogo a raccolte saccate localizzate atipicamente (Fig. 5).

Le placche pleuriche conseguenti ad esposizione all'asbesto si presentano all'Rx come aree localizzate di ispessimento pleurico, a volte calcifiche, di solito localizzate nei 2/3 inferiori del torace.

In alcuni casi la evacuazione del liquido pleurico può consentire di mettere in luce, all'esame radiologico, un processo patologico sottostante di tipo infettivo o neoplastico. La TC risulta di grande aiuto nella valutazione del parenchima polmonare sottostante il versamento (Fig. 6). Infatti, un versamento pleurico saccato



**Fig. 5.** Rx torace. Empiema saccato in corso di polmonite stafilococcica



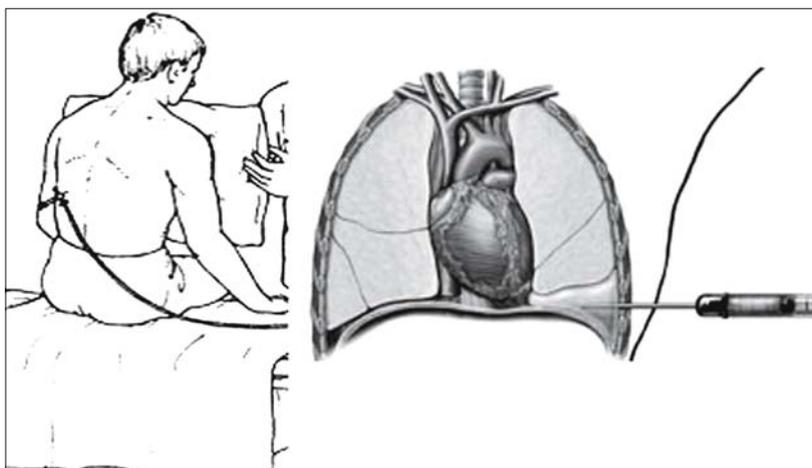
**Fig. 6.** TC torace. Presenza di versamento pleurico in emitorace destro

può frequentemente nascondere un ascesso polmonare, una polmonite o un'opacità dovuta a un carcinoma broncogeno. Un ascesso polmonare può essere differenziato da un empiema con una fistola broncopleurica e un livello idroaereo. Le placche pleuriche si distinguono facilmente dalle lesioni del parenchima e gli addensamenti pleurici del mesotelioma vengono prontamente identificati.

Anche l'*ecografia* della parete toracica può essere utile nel localizzare un versamento pleurico saccato, che presenta caratteristiche anecogene, contrariamente al polmone e alla parete toracica, e aiuta ad eseguire una manovra di toracentesi sotto guida ecografica.

Gli *esami di laboratorio* in corso di pleurite mostrano le alterazioni proprie della malattia di base. Gli indici di flogosi ematici sono ovviamente alterati in presenza di una pleurite su base infiammatoria.

L'analisi del liquido pleurico è un esame fondamentale nel processo diagnostico dei versamenti pleurici. La *toracentesi* è una tecnica che consente di accedere alla cavità pleurica mediante la puntura della parete toracica a livello di uno spazio intercostale, con il fine di aspirare il liquido di versamento a scopo diagnostico o evacuativo (terapeutico). La sede prescelta per l'introduzione dell'ago è nella parete posteriore del torace, qualche centimetro al di sotto del margine superiore del versamento. L'ago da toracentesi viene fatto penetrare subito al di sopra del margine superiore della costa, onde evitare di ledere il fascio vascolonervoso intercostale, che decorre lungo il margine inferiore costale (Fig. 7).



**Fig. 7.** Manovra di esecuzione della toracentesi. La toracentesi viene eseguita in anestesia locale. La metodica prevede l'introduzione di un ago sul margine superiore della costa, in modo da raggiungere il cavo pleurico e drenare il versamento. La percussione (ottusità) permette di determinare il margine superiore del versamento, al fine di stabilire il punto di introduzione dell'ago alcuni centimetri al di sotto di tale margine. La toracentesi può comportare alcuni rischi per il paziente, come il sanguinamento, attraverso la lesione accidentale di un vaso sanguigno, ed il pneumotorace, in seguito alla puntura del polmone durante l'introduzione dell'ago. Se la perforazione è rilevante, l'aria può penetrare nel cavo pleurico e causare il collasso del polmone

Macroscopicamente il liquido di versamento evacuato con la toracentesi può essere giallo chiaro (sieroso), di colore ematico (sieroematico o ematico), lattescente (chiloso con lipidi  $> 5 \text{ g/l}$ ), oppure opaco e denso (purulento).

Una prima valutazione è quella di differenziare i versamenti in trasudati ed essudati, essendo legati a fattori eziologici di varia natura (Tabella 2).

Gli *essudati* presentano un rapporto proteine liquido pleurico/proteine ematiche  $> 0,5$ , con una concentrazione  $> 3,0 \text{ g/dl}$  di proteine nel versamento pleurico. Il rapporto fra LDH nel liquido pleurico e nel siero risulta  $> 0,6$ , mentre il peso specifico è  $> 1016$  con un'elevata presenza di cellule infiammatorie.

I *trasudati* sono per lo più chiari e di color paglierino oppure sieroematici. Il contenuto proteico è  $< 3 \text{ g/dl}$  e la presenza di leucociti è  $< 1000/\text{mm}^3$ .

Durante la toracentesi si prelevano campioni per le indagini chimiche, batteriologiche e citologiche. Per quest'ultime si utilizzano provette addizionate con eparina ( $3 \text{ U/ml}$  di liquido). Dopo la toracentesi si esamina al microscopio un campione di sedimento del liquido pleurico sottoposto a colorazione di gram per la ricerca di batteri e di funghi. Le colture per anaerobi necessitano di recipienti speciali per il trasporto in laboratorio.

I versamenti francamente ematici, con una concentrazione di GR  $> 100000/\text{ml}$  suggeriscono un trauma, una neoplasia o un infarto polmonare.

In alcuni casi in cui è presente una polmonite con versamento parapneumonico, il numero dei neutrofili e dei batteri possono aumentare e il liquido di versamento assume l'aspetto macroscopico del pus (*empiema pleurico*).

L'empiema può verificarsi per rottura di un ascesso polmonare e di solito una fistola broncopleurica complica il processo. Inoltre l'empiema può essere l'esito di una ferita penetrante, di una toracotomia, di un'infezione originata da un ascesso epatico o sottodiaframmatico o di una rottura di un viscere, ad es. l'esofago. Generalmente possono essere considerati degli empiemi i versamenti con neutrofili  $> 100000/\text{ml}$ , batteri osservabili alla colorazione di gram e  $\text{pH} < 7,2$ .

La maggior parte degli empiemi è causata da batteri anaerobi.

La conta totale delle cellule deve essere eseguita di routine nei liquidi pleurici chiari o torbidi. La prevalenza dei leucociti polimorfonucleati (PMN) suggerisce la presenza di una polmonite sottostante e di un versamento pleurico parapneumonico, che di regola è sterile anche nella polmonite batterica. Negli stadi precoci di una flogosi batterica, il liquido non è macroscopicamente purulento, sono

**Tabella 2.** Caratteristiche differenziali chimico-fisiche dei versamenti

	Trasudato	Essudato
Proteine	$< 3 \text{ g/dl}$	$> 3 \text{ g/dl}$
LDH (latticodeidrogenasi)	basso	elevato
LDH pleurico/LDH sierico	$< 0,6$	$> 0,6$
Leucociti	$< 1000/\text{mm}^3$	$> 1000/\text{mm}^3$
Peso specifico	$< 1016$	$> 1016$

presenti molti PMN e i batteri sono evidenziabili con la colorazione di gram. La presenza di numerosi linfociti maturi piccoli, specialmente con poche cellule mesoteliali, è suggestiva di tubercolosi. Nell'infarto polmonare, vi è di solito una miscellanea di linfociti, PMN e cellule mesoteliali; anche i GR possono essere numerosi. La presenza di eosinofili nel liquido pleurico si rileva di rado nella tubercolosi o nei versamenti neoplastici.

Una concentrazione di glucosio < 60 mg/dl in un versamento pleurico essudativo può essere legato a tubercolosi, neoplasia, versamento parapneumonico o artrite reumatoide. Livelli di amilasi molto alti si ritrovano nei versamenti pleurici da pancreatite acuta, nelle fistole pleuropancreatiche croniche e nelle rotture dell'esofago. Il pH dei versamenti pleurici saccati che complicano una polmonite tende a essere < 7,2.

Nella Tabella sono riportati i principali criteri differenziali dei versamenti nelle diverse patologie associate (Tabella 3).

Un'*agobiopsia* della pleura parietale, con un ago a punta ricurva, può essere di ausilio alla toracentesi nella individuazione dell'eziologia della pleurite. In tal caso numerosi campioni di tessuto possono essere inviati per esami istologici e batteriologici.

Nei casi più complessi, ad esempio nel mesotelioma, si possono prelevare maggiori quantità di tessuto pleurico parietale attraverso una piccola incisione (*toracotomia*): biopsia pleurica a cielo aperto. Anche la videotoroscopia (*VATS*), attraverso la sostituzione del liquido con aria e l'esecuzione di una biopsia sotto visione diretta toracoscopica, permette una buona raccolta di materiale pleurico.

**Tabella 3.** Caratteristiche dei versamenti pleurici nelle principali forme eziologiche

	Carattere macroscopico	Cellule prevalenti	Contenuto proteico	Glucosio	Biochimica
Trauma	Sieroematico, ematico	Emazie	> 3 g/dl		
Batterica	Purulento	PMN	> 3 g/dl	< 0,6 g/l	
Virale	Citrino, sieroematico		> 3 g/dl	< 0,6 g/l	
Tubercolare	Citrino	Linfociti	> 3 g/dl	< 0,6 g/l	
Insufficienza cardiaca	Citrino, sieroematico		< 3 g/dl		
Mesotelioma	Citrino sieroematico	Mesotelio	> 3 g/dl	> 0,6 g/l	Acido ialuronico
Cirrosi	Citrino, sieroematico		< 3 g/dl		
Pancreatite	Citrino, sieroematico	Emazia, eosinofili	> 3 g/dl		Amilasi
Artrite reumatoide	Citrino	RA cells	> 3 g/dl	< 0,2 g/l	Fattore reumatoide
Chilotorace	Lattescente	Linfociti	< 3 g/dl	basso	Trigliceridi

Infine, nel caso in cui i segni clinici e le indagini radiologiche suggeriscano la presenza di patologie broncopolmonari è indispensabile eseguire precocemente una *fibrobroncoscopia* per giungere ad una diagnosi.

## Diagnosi differenziale e prognosi

Nella diagnosi differenziale delle pleuriti rientrano prevalentemente tutte le patologie associate a dolore toracico. Generalmente la pleurite fibrinosa viene diagnosticata rapidamente quando è presente il caratteristico dolore pleurico. Il reperto di sfregamento pleurico è patognomonico. La pleurite che interessa la pleura diaframmatica con riferito dolore addominale si differenzia di solito da una malattia acuta dell'addome sia per l'assenza di nausea, vomito e di alterazioni della funzione intestinale, sia in base ai reperti radiologici e sintomi clinici respiratori (aumento del dolore durante le profonde inspirazioni o con la tosse, respiro frequente e superficiale). La nevrite intercostale può essere confusa con la pleurite, anche se raramente il dolore è collegato con gli atti del respiro e non sono obiettivamente auscultabili sfregamenti. Nella dolorosa nevrite erpetica (zoster) è diagnostica la comparsa delle caratteristiche vescicole cutanee. Altre patologie del torace che possono simulare una pleurite comprendono l'infarto acuto del miocardio, lo pneumotorace spontaneo, la pericardite e le lesioni della parete del torace.

Il decorso di una pleurite è strettamente connesso a quello della malattia nel contesto della quale essa si è sviluppata, anche se, in alcuni casi, gli esiti di un processo flogistico a carico della pleura possono persistere per lungo tempo.

Esiti di pleurite comprendono per lo più aderenze cicatriziali visibili radiologicamente, cosiddette "pinzature", in corrispondenza delle quali si possono udire gli sfregamenti. Alcuni esiti fibrotici, per lo più conseguenti a processi tubercolari estesi, cotenne pleuriche, possono gravemente alterare le proprietà meccaniche ed elastiche del polmone, portando a deficit funzionali restrittivi e deformazioni cifoscoliotiche della gabbia toracica.

## Terapia

Il trattamento della malattia di base è l'approccio fondamentale. Il dolore toracico può essere alleviato con l'utilizzo di FANS e antidolorifici. Generalmente la soppressione della tosse non è consigliabile.

La toracentesi evacuativa spesso risolve drasticamente la dispnea determinata da un abbondante versamento pleurico. Essa consente un recupero funzionale del polmone altrimenti compresso dal liquido accumulatosi. Tuttavia, potendosi verificare un collasso cardiocircolatorio nel caso venga evacuato molto liquido troppo rapidamente, l'evacuazione deve essere limitata a 1200-1500 ml per volta. In rari casi uno pneumotorace può complicare la toracentesi, se viene punta la pleura viscerale o se dell'aria penetra nello spazio pleurico per una discontinuità del sistema di drenaggio della toracentesi. Nella maggior parte dei casi di piccola quota di versamento il liquido pleurico si riassorbe spontaneamente.

Le infezioni croniche dello spazio pleurico spesso richiedono un trattamento con una terapia antibiotica prolungata.

A sua volta l'empima viene trattato con antibiotici ad alte dosi per via parenterale e con il drenaggio toracico. Quando la cavità dell'empima è rivestita da un essudato denso e fibrinoso o da una cotenna in via di organizzazione può essere necessario un drenaggio aperto, da mantenere per settimane o mesi, attraverso una resezione costale o un tubo intercostale. Se il polmone risulta parzialmente collassato a causa di una spessa cotenna o se l'empima è saccato, la procedura di scelta per espandere il polmone ed obliterare la cavità è la decorticazione chirurgica per via toracotomica o con VATS.

Il trattamento del versamento pleurico da metastasi pleuriche presenta spesso notevoli difficoltà. Tale tipo di versamento è infatti generalmente recidivante, riformandosi dopo il drenaggio in poco tempo. Quando il versamento si riforma, il trattamento di scelta può essere la pleurodesi. Tale procedura consiste nel riespandere il polmone con l'inserimento di un tubo di drenaggio toracico, quindi si procede all'instillazione di agenti sclerosanti, come il talco, somministrato in una miscela semiliquida, o altri agenti sclerosanti come la doxiciclina. Il risultato è un'intensa pleurite che oblitera lo spazio pleurico, con adesione dei due foglietti, cosicché il versamento non si può riformare.

In caso di emotorace, se il sanguinamento è cessato e le condizioni emodinamiche del paziente sono stabili, è generalmente sufficiente il posizionamento di un tubo di drenaggio. Se un versamento diventa saccato possono essere instillati, attraverso un tubo di drenaggio intercostale per lisare aderenze fibrinose, enzimi fibrinolitici come streptochinasi-streptodornasi o urochinasi. Interventi più complessi utilizzati al fine di far riespandere il polmone e occludere lo spazio pleurico comprendono la toracotomia con decorticazione.

## **Pneumotorace**

### **Introduzione**

Lo *pneumotorace* è la presenza di aria libera all'interno della cavità pleurica. Esso rappresenta una condizione patologica relativamente frequente e potenzialmente di estrema gravità. In condizioni normali la cavità pleurica è costituita da uno spazio virtuale privo d'aria, in cui sono presenti valori negativi di pressione, da -3 a -5 cmH<sub>2</sub>O, determinati dalla forza di ritorno elastico dei polmoni, che tende a far collassare il parenchima, e dalla gabbia toracica, che tende ad espandere il contenuto intratoracico. La massima pressione negativa si raggiunge durante l'inspirazione.

L'aria può penetrare nella cavità pleurica qualora sia presente una soluzione di continuo nel foglietto parietale o viscerale. La condizione è spesso provocata da traumi con ferite penetranti nel torace (*pneumotorace traumatico*) o accidentalmente in seguito a manovre iatrogene (*pneumotorace iatrogeno*), e da rottura

spontanea di alveoli prossimali alla pleura viscerale (pneumotorace *spontaneo*). Alcune volte uno pneumotorace può seguire ad un quadro di pneumomediastino, in cui l'aria raggiunge la cavità pleurica attraverso la pleura mediastinica.

In relazione al meccanismo di formazione dello pneumotorace si riconoscono tre varianti principali. Lo pneumotorace *chiuso* si osserva quando, in seguito all'ingresso di aria nella cavità pleurica, si realizza la rapida chiusura della lesione e l'ingresso di aria si interrompe. Lo pneumotorace *aperto* si verifica nel caso in cui la soluzione di continuo rimane costantemente pervia, con permanente comunicazione con la pressione atmosferica.

Nei casi più gravi si può determinare uno pneumotorace *ipertensivo*, caratterizzato da un meccanismo a *valvola*, in cui generalmente una fistola broncopleurica o un lembo di tessuto pleurico consente l'ingresso dell'aria nella cavità pleurica, ma non la sua fuoriuscita, generando un progressivo aumento della pressione intrapleurica. Le pressioni intrapleuriche in tal caso possono raggiungere valori elevati, +15 o +20 cmH<sub>2</sub>O. Il risultato è il collasso completo del polmone e lo spostamento del mediastino verso il lato opposto, con grave compromissione della funzionalità polmonare e cardiaca.

## Eziologia e patogenesi

L'*incidenza* dello pneumotorace nella popolazione varia, secondo differenti studi epidemiologi, da 15 a 7 casi su 100000 soggetti ogni anno. Il sesso maschile risulta maggiormente colpito con un rapporto di circa 5 : 1 rispetto alle donne. Sono stati riportati situazioni di familiarità per la patologia in questione soprattutto per i soggetti colpiti da deficit di alfa1-antitripsina.

L'*eziologia* dello pneumotorace spontaneo sembra collegata, nella maggior parte dei casi, ad una rottura spontanea di piccole bolle di enfisema congenite in sede sottopleurica. A conferma di questa ipotesi è il frequente riscontro di microbolle sottopleuriche alla TC dei soggetti colpiti e il riscontro occasionale di un deficit di alfa1-antitripsina.

Episodi di pneumotorace possono essere associati a numerosi condizioni patologiche polmonari e sistemiche. Esse determinano il cosiddetto quadro di *pneumotorace spontaneo di tipo secondario*. Tra le cause principali rientrano le malformazioni cistiche dell'albero bronchiale, le patologie connettivali (sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos), le malattie immunologiche con coinvolgimento polmonare (granulomatosi di Wegener, istiocitosi, sarcoidosi, BPCO, pneumoconiosi e tumori polmonari primitivi e metastatici) (Tabella 4).

Episodi di pneumotorace spontaneo possono verificarsi anche in seguito alla rottura di microascessi in corso di polmoniti infettive, per lo più stafilococciche, caratterizzate da fenomeni di escavazione del parenchima polmonare.

Cisti sottopleuriche da tensione possono formarsi anche distalmente ad un bronchiolo che presenta una parziale ostruzione da cause varie, come un processo neoplastico che consente l'ingresso di aria nel distretto alveolare ma non la fuoriuscita.

**Tabella 4.** Principali condizioni associate a pneumotorace spontaneo secondario

- Malformazioni delle vie aeree
- Infezioni polmonari (batteriche, tubercolosi, parassitarie)
- Tumori (carcinoma polmonare, mesotelioma, metastasi pleuropolmonari, sarcoma)
- BPCO (enfisema)
- Asma
- Fibrosi cistica
- Pneumoconiosi (silicosi, asbestosi, berilliosi)
- Malattie del tessuto connettivo (s. di Marfan, s. di Ehlers-Danlos, sclerosi tuberosa, linfangioleiomiomatosi)
- Istiocitosi
- Sarcoidosi
- Granulomatosi di Wegener
- Fibrosi polmonare idiopatica
- Proteinosi alveolare

Aria nella cavità pleurica può inoltre prodursi nel corso di brusche variazioni della pressione intratoracica, come può avvenire in occasione di una rapida decompressione attuata da coloro che scendono in acque profonde.

Allo stesso modo nella manovra di Valsalva, aumentando la pressione intratoracica, si può verificare un episodio di pneumotorace. Tale meccanismo risulta responsabile degli eventi di pneumotorace durante il vomito, la tosse e il travaglio.

Rare condizioni associate a pneumotorace sono il cosiddetto *pneumotorace ex vacuo* e quello *catameniale*. Il primo può essere osservato nei soggetti con atelettasia e collasso lobare da ostruzione bronchiale acuta. Tale collasso determina un improvviso incremento della pressione negativa intrapleurica favorendo l'accumulo di gas dai tessuti e vasi regionali.

Lo pneumotorace catameniale è un raro riscontro che si presenta in relazione ai periodi di mestruazione, presumibilmente legato all'esistenza di una endometriosi pleurica.

Infine, diverse manovre invasive terapeutiche e diagnostiche (biopsie) possono dar luogo, come complicanza, ad uno pneumotorace. Tra le procedure biotiche le principali risultano l'agoaspirato transtoracico, la biopsia transbronchiale, e più raramente la biopsia epatica e l'agoaspirato mammario. Le procedure terapeutiche a rischio di pneumotorace comprendono la toracentesi, la cateterizzazione venosa centrale, la ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva, l'intubazione tracheale, il posizionamento di pacemaker.

## Fisiopatologia

La presenza di una pressione negativa rispetto a quella atmosferica all'interno della cavità pleurica determina, in caso sia presente una soluzione di continuo della membrana pleurica, l'ingresso di aria nel suo interno.

Tale processo, protraendosi nel tempo, può ridurre o addirittura invertire (pneumotorace a valvola) i valori pressori intrapleurici, con gravi conseguenze

funzionali per il polmone omolaterale. Esso, per effetto del proprio ritorno elastico non più controbilanciato dalla pressione negativa intrapleurica, tende a collassare, addossandosi progressivamente all'ilo.

Nel caso di uno pneumotorace traumatico, se la ferita penetrante nel torace produce una comunicazione continua tra l'esterno e la cavità pleurica si determina uno *pneumotorace aperto* con conseguente collasso del polmone. Nello *pneumotorace chiuso*, provocato generalmente da un ago da toracentesi, un catetere venoso centrale, una costola fratturata o una ferita da taglio, la parete del torace ritorna chiusa dopo l'iniziale penetrazione dell'aria. In tal caso la pressione intrapleurica può, se lo pneumotorace è di lieve entità, pian piano riacquistare il valore di negatività rispetto a quella atmosferica, e favorire la riespansione del polmone interessato.

L'aria può raggiungere la cavità pleurica anche attraverso il mediastino, in seguito alla rottura di un bronco o alla perforazione dell'esofago.

Anche il *barotrauma* nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica è una importante causa di pneumomediastino o pneumotorace. Esso insorge prevalentemente nei soggetti colpiti dalla sindrome da distress respiratorio, particolarmente quelli che richiedono alti livelli di pressione inspiratoria e di pressione positiva tele-espironaria (PEEP). In questi casi, l'insorgenza di tale complicanza deve essere sempre sospettata nel caso di un improvviso peggioramento del quadro clinico.

Le patologie polmonari che sono accompagnate nella loro evoluzione patologica da escavazioni e formazioni di cavità parenchimali, come la tubercolosi o altri granulomi infettivi (ascessi scavati), talvolta possono essere complicate da un episodio di pneumotorace.

Un'evenienza relativamente frequente, soprattutto nei soggetti sani, è lo pneumotorace spontaneo. La sua incidenza è maggiore negli uomini longilinei e con età <40 anni. Lo pneumotorace spontaneo è caratterizzato dall'ingresso di aria nella cavità pleurica in assenza di un trauma precedente o concomitante. Abitualmente è causato dalla rottura di una piccola bolla parenchimale subpleurica, localizzata di solito a livello apicale. La maggior parte dei casi insorgono senza una diretta relazione con lo sforzo fisico. Raramente può verificarsi in occasione di tuffi o voli ad alta quota, ed è apparentemente causato da variazioni della pressione ambientale, trasmesse in maniera non omogenea alle varie regioni del polmone. La prognosi dello pneumotorace spontaneo è generalmente molto buona.

Nei soggetti con pneumotorace spontaneo conseguente ad una patologia polmonare diffusa sottostante, quali soggetti con enfisema grave bollosa, asma, granuloma eosinofilo, ascesso polmonare con fistola broncopleurica, empiema e fibrosi cistica, le alterazioni funzionali respiratorie si sommano ai deficit già precedentemente presenti nella patologia di base, e la prognosi risulta peggiore.

Uno pneumotorace indotto era quello proposto da Carlo Forlanini nel 1882 (Fig. 8), non essendo ancora disponibile una terapia farmacologica valida. Attualmente uno pneumotorace indotto, introducendo volontariamente aria nella cavità pleurica, può essere praticato in alcune manovre interventistiche in toracosopia.



**Fig. 8.** Apparato di Carlo Forlanini. La genialità di Forlanini non solo consiste nell'aver suggerito di introdurre aria nel cavo pleurico, ma anche nell'aver concepito la dottrina meccanica che giustifica lo pneumotorace (collassoterapia). L'idea principale è quella di mettere a riposo il polmone malato, al fine di facilitarne la guarigione, comprimendolo mediante l'introduzione nel cavo pleurico di gas inerti (azoto od aria filtrata). L'apparecchio è composto da due cilindri di vetro della capacità di 600 cc riempiti a metà con una soluzione antisettica e comunicanti, nella parte inferiore, per mezzo di un tubo di vetro. Il primo contenitore, graduato e chiuso in alto da un rubinetto a tre vie, è in comunicazione con un manometro ad acqua e con un tubo di gomma che consente l'introduzione del gas e che termina con un porta-ago su cui si innesta l'ago da pneumotorace; l'altro cilindro comunica per mezzo di un rubinetto munito di valvola con una doppia palla di Richardson. C. Forlanini, al pari di altri grandi pneumologi dell'epoca quali R. Tiffeneau, si interessa di aerosolterapia e di apparecchi per le inalazioni medicamentose, delle quali aveva intuito l'avvenire e l'enorme importanza nella terapia delle affezioni dell'apparato respiratorio, nonché di

aeroterapia attraverso lo studio e la realizzazione di apparecchi pneumatici per il trattamento dell'enfisema polmonare. Purtroppo le idee di C. Forlanini non incontrarono, come spesso accade, l'accettabilità dei medici di allora. Solo dopo molti anni il suo metodo venne approvato e adottato in tutto il mondo. Carlo Forlanini venne candidato per due volte al Premio Nobel. Dopo la sua morte numerosi ospedali in tutto il mondo vennero intestati allo scienziato pneumologo italiano

Indubbiamente le conseguenze funzionali e cliniche, in caso di pneumotorace, dipendono in larga misura dalla sua entità e dall'eventuale insorgenza di un meccanismo a valvola. Esso determina la formazione di valori pressori fortemente positivi all'interno della cavità pleurica con conseguente collasso del polmone, che può realizzarsi in tempi molto rapidi. Tale collasso compromette la capacità ventilatoria, determinando uno squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione con relativo deficit ipossiemico.

Di conseguenza si realizza una iperventilazione compensatoria nel polmone controlaterale, che generalmente è efficace nel limitare gli incrementi di  $PCO_2$  arteriosa. Anche i meccanismi riflessi di vasocostrizione ipossica a carico del polmone collassato tendono a ridurre lo squilibrio ventilazione/perfusione iniziale, ripristinando accettabili valori di  $PO_2$  arteriosa.

Nello pneumotorace di piccola entità, che provoca un aumento delle pressioni pleuriche da  $-5$  a circa  $-2$   $cmH_2O$ , i deficit funzionali risultano ben tollerati, essendo caratterizzati da lieve riduzione della capacità vitale e della  $PO_2$  arteriosa.

In uno pneumotorace a valvola, a causa del progressivo incremento dei volumi intrapleurici, le conseguenze sugli organi mediastinici risultano particolarmente importanti dal punto di vista della funzione respiratoria e cardiocircolatoria.

In particolare, le vene cave che afferiscono al cuore, la cui pervietà è assicurata dai valori negativi di pressione normalmente vigenti nel cavo pleurico, presentano un ostacolo al ritorno venoso. La compressione di tali vasi e lo spostamento del mediastino controlateralmente, a seguito della elevata pressione intrapleurica dello pneumotorace, può determinare un inginocchiamento dei grossi vasi afferenti al cuore e in casi estremi condurre ad uno shock cardiogeno.

In alcuni casi l'aria presente nel cavo pleurico può progredire nel tessuto sottocutaneo, verso il collo o la parete toracica, realizzando una condizione definita come *enfisema sottocutaneo*. I reperti obiettivi di tale quadro sono caratteristici per la possibilità di osservare, alla palpazione della regione cutanea interessata, un tipico crepitio sottocutaneo (come a "neve fresca"). Anch'esso presenta, potenzialmente, un certo rischio connesso alla compressione delle strutture vascolari del collo.

## Diagnosi

Lo pneumotorace, in presenza di sintomatologia, va sospettato in tutti i pazienti affetti da malattie broncopolmonari croniche, infettive ed ostruttive, traumi del torace ed in soggetti adulti, di sesso maschile per lo più in buona salute, con improvvisa comparsa di sintomi toracici.

La sintomatologia che accompagna lo pneumotorace può variare in relazione all'entità dell'evento. Essa può spaziare da un minimo disturbo toracico (dolore trafittivo cosiddetto "a pugnolata") fino ad un quadro di grave dispnea, shock e insufficienza respiratoria con collasso circolatorio. Il sintomo principale è il *dolore* toracico. Esso risulta in genere acuto ed improvviso e può essere riferito alla spalla omolaterale, a tutto il torace o a livello addominale. Inoltre il dolore può simulare un infarto acuto del miocardio o un addome acuto.

La *dispnea* accompagna il dolore, talora associata a tosse stizzosa. Questi sintomi tendono a essere meno gravi nello pneumotorace a lenta insorgenza, attenuandosi con il progressivo adattamento alla situazione patologica, come nel caso di pneumotorace chiuso di modesta entità.

Nel caso, invece, si instauri un meccanismo a valvola, i sintomi possono aggravarsi nel volgere di minuti o ore. Nei casi più gravi la dispnea diviene marcata e si associa ad agitazione, polso rapido e filiforme, fino a raggiungere un quadro di shock.

L'*esame obiettivo* del torace può fornire utili e rapide indicazioni in presenza di uno pneumotorace di una certa entità, mentre una piccola raccolta di aria può manifestarsi senza alcun segno obiettivo.

All'*ispezione* uno pneumotorace di una certa entità o ipertensivo è causa di una minore mobilità dell'emitorace colpito, con possibile iperespansione. Si può osservare inoltre una cianosi cutanea marcata con tachipnea.

Alla *palpazione* si evidenzia una riduzione del FVT (fremito vocale tattile) in corrispondenza della falda aerea sottostante. In caso di enfisema sottocutaneo può essere palpabile un crepitio della cute corrispondente, per lo più evidenziabile a livello del collo, della fossa sovraclaveare o della parete toracica.

La *percussione* presenta un caratteristico suono iperfonetico, talora con timbro timpanico, elemento differenziale rispetto al versamento pleurico. Lo spostamento del mediastino può essere evidenziato dal dislocamento dell'ottusità cardiaca controlateralmente.

All'*auscultazione* il murmure vescicolare è fortemente diminuito o assente nella regione interessata.

Un segno semeiologico caratteristico, utilizzato in passato nei casi di grave pneumotorace valvolare, è la positività del *segno della moneta*, ottenuto percuotendo una moneta appoggiata al torace con un'altra posta di taglio ed appoggiando il fonendoscopio dalla parte opposta del torace, dove sarà possibile auscultare il suono metallico. Tutte le manovre semeiologiche relative allo pneumotorace saranno più rivelatrici se eseguite in decubito sul lato sano, consentendo in tal modo alla falda aerea di spostarsi verso l'alto e di essere meglio evidenziabile.

All'emogasanalisi, può osservarsi un quadro di *ipossiemia* con normo o ipercapnia, mentre la *pressione arteriosa*, nei casi tendenti al collasso cardiocircolatorio, può mettere in evidenza un quadro di ipotensione marcata.

Il *quadro radiologico*, essenziale per confermare la diagnosi di pneumotorace, mostra la falda aerea intrapleurica, riconoscibile come un'area di iperdiafania, in cui non è visibile il normale disegno broncovascolare polmonare (Fig. 9).

In genere essa risulta localizzata nelle regioni superiori del torace. In situazioni più gravi il polmone appare collassato ed addossato al proprio ilo (Fig. 10).

Nel caso in cui siano precedentemente presenti aderenze pleuriche, la raccolta di aria può assumere carattere saccato e spesso confinata nei campi polmonari superiori.



**Fig. 9.** Rx torace. Pneumotorace destro con caratteristica dislocazione del mediastino controlaterale. Non risulta visibile nell'emitorace colpito il normale disegno broncovascolare



**Fig. 10.** Rx torace. Pneumotorace destro. Il polmone destro risulta completamente collassato a livello dell'ilo

Uno pneumotorace di piccola entità può essere ben visibile ad un Rx torace eseguito in espirazione, perché la densità radiografica del polmone varia durante l'espirazione. Il mediastino può mostrarsi dislocato al lato controlaterale, specialmente in presenza di uno pneumotorace esteso o a valvola.

La forma del profilo pleurico può risultare determinante nel differenziare una bolla da una raccolta di aria intrapleurica: in genere la linea pleurica che demarca una bolla risulta di forma concava verso la parete toracica laterale, mentre in caso di pneumotorace essa risulta convessa.

Alla radiografia del torace, in presenza di un pneumotorace aperto, è possibile inoltre evidenziare un movimento pendolare del mediastino, verso il lato sano durante la inspirazione e controlateralmente durante la espirazione. Infine, nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica lo pneumotorace può presentarsi in forma saccata in sede basale o paracardiaca.

Nella diagnosi differenziale vanno considerate le bolle enfisematose, gli ascessi polmonari scavati, cavità parenchimali polmonari e l'ernia degli organi addominali come stomaco (ernia iatale) o colon. Altre patologie possono esordire con un quadro simile a quello pneumotoracico, come l'infarto miocardico, l'infarto polmonare o la perforazione di un'ulcera peptica.

L'ECG in caso di pneumotorace può evidenziare uno spostamento a destra dell'asse QRS, con diminuzione del voltaggio e inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali, che possono erroneamente orientare verso un infarto sottoendocardico.

## Prognosi e terapia

La prognosi di uno pneumotorace spontaneo con piccola falda aerea in genere non richiede alcun trattamento invasivo. L'aria presente nel cavo pleurico si riasorbe nel giro di alcuni giorni. Facendo respirare al paziente aria arricchita di O<sub>2</sub> si è osservata un'accelerazione del riassorbimento dell'aria presente nel cavo pleurico.

Nel 25-30% dei casi lo pneumotorace spontaneo può presentare recidive, generalmente sullo stesso lato. Gli intervalli tra una recidiva e l'altra variano in media da 1 a 3 anni e il fumo di sigaretta è risultato fortemente legato a episodi di pneumotorace spontaneo.

Nello pneumotorace spontaneo secondario la mortalità è circa del 15%, essendo associata a complicazioni relative alla patologia di base.

Il riassorbimento di un gran quantità di aria può richiedere fino a 4 settimane. In tali casi è preferibile l'utilizzo di un'aspirazione attraverso una piccola agocannula oppure l'introduzione di un tubo toracico con un drenaggio a valvola d'acqua o con valvola unidirezionale (toracostomia con tubo d'aspirazione).

Una possibile complicanza, in seguito all'applicazione dell'aspirazione, è la comparsa di edema polmonare da riespansione, specialmente se lo pneumotorace è di ampio volume e di lunga durata oppure si utilizzano alte pressioni d'aspirazione.

Gli agenti sclerosanti, come il talco, possono essere utilizzati in caso di pneumotorace recidivante. La manovra prevede l'immissione in cavità pleurica di soluzioni sclerosanti che, saldando le due sierose, impediscono il distacco dei foglietti pleurici ed il conseguente accumulo di aria.

Il trattamento dello pneumotorace spontaneo secondario, presentando una maggiore gravità rispetto a quello spontaneo primitivo, richiede di solito un pronto intervento di toracostomia.

In caso di pneumotorace ipertensivo risulta indispensabile ed urgente eseguire una pronta evacuazione dell'aria attraverso l'introduzione nel torace di un ago di grosso calibro. In tale emergenza l'ago può essere inserito sulla parete anteriore o laterale del torace, in corrispondenza dell'area con assenza di murmure vescicolare e con caratteristico suono iperfonetico.

Lo pneumotorace persistente o ricorrente, oltre a presentare un certo rischio per la vita del paziente, richiede un intervento invasivo con approccio chirurgico.

Particolare attenzione va posta nei soggetti predisposti, durante il trattamento con ventilazione meccanica a pressione positiva, per il conseguente rischio di barotrauma.

La toracotomia a cielo aperto viene eseguita in casi estremi, in cui il polmone non riesce a riespandersi, dopo più di cinque giorni di drenaggio con intubazione toracica. Tuttavia l'esame toracoscopico attualmente ha ridotto notevolmente l'utilizzo di tale intervento a cielo aperto. L'esame toracoscopico, infatti, permette l'eliminazione delle bolle subpleuriche, oltre a consentire la pleurectomia e l'immissione di sostanze sclerosanti per la pleurodesi.

## Tumori primitivi della pleura

I tumori primitivi della pleura sono piuttosto rari ed interessano prevalentemente soggetti oltre il 6° decennio di vita. Il coinvolgimento metastatico della pleura è molto più frequente di quello primitivo. I principali tumori che determinano un interessamento secondario della pleura sono quelli del polmone, della mammella e dell'ovaio. Tali metastasi causano frequentemente un versamento pleurico sieroematico.

I tumori primitivi, denominati *mesoteliomi*, possono essere a carattere benigno o maligno.

Il *mesotelioma* è un tumore che si origina dalle cellule di derivazione mesodermica che rivestono la superficie delle cavità sierose, toracica e addominale: può interessare la pleura, il peritoneo, il pericardio e la tunica *vaginalis testis*.

Il mesotelioma risultava già noto nel secolo scorso, grazie ai casi di *linfadenoma similtubercolare* riportati da Wagner nel 1870, mentre nel 1943 Saccone e Coblenz definivano il tumore come *endotelioma*.

Il *mesotelioma benigno* è istologicamente un *fibroma* e costituisce una massa delimitata, a volte pedunculata, che comprime il polmone senza invaderlo.

Il *mesotelioma maligno* tende ad occupare estesamente il cavo pleurico, comprimendo, ed ad invadere il polmone e altre strutture toraciche. Le sue caratteristiche istologiche esprimono il duplice potenziale evolutivo delle cellule del rivestimento mesoteliale, essendo riconoscibili aree di cellule fusate, di tipo sarcoma, e aree tubulari e papillari, di tipo carcinoma.

## Epidemiologia ed eziologia

Il mesotelioma è un tumore poco frequente, con una incidenza aumentata soprattutto nei paesi industrializzati, nei quali è stato riconosciuto in stretta relazione con l'esposizione pregressa all'asbesto per motivi occupazionali. In Italia il tasso annuale di incidenza è di 3,4 casi per 100000 abitanti per i soggetti al di sopra dei 40 anni, con punte di 10-15% nelle città con maggior impatto industriale (Genova, Trieste, Taranto, Alessandria, Torino). L'età media dei soggetti colpiti è compresa tra i 50 e i 60 anni. Il sesso maschile risulta più colpito, con un rapporto M/F di 2-6/1. Nel 1980, in Italia, sono stati riportati 545 morti per mesotelioma maligno, mentre nel 1992 le morti sono aumentate a 942.

Alcuni studi epidemiologici prospettano nei prossimi vent'anni un aumento dell'incidenza del mesotelioma maligno, a causa dell'ampio utilizzo dell'asbesto avuto nei decenni scorsi ed in relazione al lungo periodo di latenza con cui la malattia si manifesta.

Uno studio prospettico statunitense ha stimato che i casi di mesotelioma annuali negli Stati Uniti (circa 2500-3000) tenderanno ad aumentare nei prossimi anni, fino ad un picco massimo previsto per il 2020.

Oltre alla forma maligna, può essere riscontrata una patologia mesoteliale benigna primitiva della pleura. Questa è conosciuta come mesotelioma fibroso

solitario o anche *mesotelioma fibroso benigno* della pleura. Esso presenta in Italia un'incidenza del 2,8 per 100000 abitanti.

L'asbesto, definito in passato “*magico minerale*”, era conosciuto già dagli antichi egizi e menzionato da Plinio. Tuttavia l'inizio della sua estrazione e l'utilizzo a fini industriali risale al 1890, quando venne adoperato in diverse attività produttive. L'ipotesi che il mesotelioma risultasse legato all'esposizione dell'asbesto fu fatta per la prima volta da Gloyne, in Gran Bretagna, nel 1935.

Nel 1960, Wagner et al dimostrarono la reale associazione di tale forma tumorale con l'attività lavorativa, riportando 33 casi di mesotelioma in minatori di crocidolite in Sud Africa. Ulteriori studi si sono succeduti, tra cui quello del 1987 di Baris et al, in cui si osservava uno straordinario aumento di mortalità per mesotelioma nella popolazione di alcuni villaggi siti in un'area vulcanica della Cappadocia centrale.

Numerose segnalazioni sono state riportate in diversi ambienti lavorativi: miniere, cantieri navali, produzione di materiali isolanti, cemento-amianto, freni e frizioni. Tutto questo ha sollevato una delle più importanti questioni di sanità pubblica, con l'emanazione di speciali decreti (D.P.R. 303 del 1956; Direttiva C.E.E. 83/477; D.lgs. 277 del 1991).

In Italia l'uso dell'asbesto è proibito dal 1992. La legge 27 Marzo 1992 n. 257 stabilisce il divieto dell'estrazione, importazione, commercializzazione e produzione dell'amianto.

L'insorgenza del mesotelioma anche in soggetti non a rischio professionale ha configurato la possibilità di un inquinamento ambientale: suolo, aria e acqua.

Per i rari casi osservati in bambini, a causa della brevità del periodo di latenza, si ipotizza l'esistenza di altre cause o concause legate all'insorgenza della malattia. A tale riguardo fortemente sospettati risultano i metalli pesanti (berillio) e le radiazioni ionizzanti.

Sebbene l'asbesto sia il principale responsabile, attualmente quasi un terzo dei casi di mesotelioma interessa soggetti che non presentano una storia d'esposizione a tale fattore.

## **Patogenesi**

Nel polmone esposto ad asbesto possono essere rinvenute 5 differenti tipi di fibre: crisotilo, amosite, crocidolite, tremolite, antofillite.

La malattia polmonare da asbesto può presentarsi in varie forme: versamento pleurico benigno, placche pleuriche, ispessimento pleurico diffuso e mesotelioma maligno diffuso.

È stato ampiamente dimostrato come la qualità aerodinamica delle diverse fibre di asbesto sia rilevante nella patogenesi delle lesioni pleuriche: un alto rapporto lunghezza/diametro permette una più profonda penetrazione nelle vie aeree, con aumentato rischio di danno polmonare e pleurico. A questo riguardo la crocidolite ed il gruppo degli anfiboli sono certamente quelli con più alta patogenicità. Anche l'esposizione a fibre minerali distinte dall'asbesto,

presenti in ambienti vulcanici, come l'erionite, rientra nell'eziologia del mesotelioma.

Le cellule mesoteliali, considerate in passato come esclusive cellule di rivestimento, giocano un ruolo importante anche nel processo infiammatorio. Ancora non chiari risultano il significato della differenziazione cellulare espressione di un polimorfismo fenotipico non legato alla grande varietà di specificità antigenica (cheratina, vimentina, CEA), e la natura delle numerose anomalie cromosomiche riscontrate all'analisi del cariotipo, comprendenti modificazioni in diversi cromosomi: 5, 7, 20, 22. Le ricorrenti mutazioni di sequenze di DNA suggeriscono che, molto probabilmente, le aree cromosomiali corrispondenti contengono geni importanti per l'iniziazione e per la progressione del tumore.

Un ruolo importante nello sviluppo delle cellule neoplastiche sembra essere svolto dall'azione dei fattori di crescita: in molti studi l'incrementata espressione dei geni per il PDGF (*platelet derived growth factor*, fattori di crescita derivati dalle piastrine) e del suo recettore suggerisce il ruolo che questi può avere come fattore di crescita autocrino nel mesotelioma. La stessa espressione del HGF (fattore di crescita epatocitario) e del suo recettore c-met sembra coinvolta, non solo nella progressione del mesotelioma, ma anche nella sua crescita e nella relativa migrazione.

Anche se nella maggior parte dei casi l'esposizione all'amianto è dovuta a motivi occupazionali, paraoccupazionali o ambientali, l'amianto può essere considerato, ormai, un materiale ubiquitario. Le autopsie eseguite nei grandi centri urbani hanno rilevato la presenza di fibre o corpi di amianto nei polmoni di circa il 30% della popolazione. Negli ultimi anni, il progressivo incremento dell'incidenza di mesotelioma si è osservato anche per i soggetti non a rischio professionale, configurandosi così la possibilità di un inquinamento ambientale.

## Anatomia patologica ed immunoistochimica

Macroscopicamente il mesotelioma ha una apparenza stereotipata ma all'esame microscopico dimostra una spiccata diversificazione della sua strutturazione cito-architettoneca tanto da esprimere vari tipi neoplastici. Malgrado la sua origine da una sola linea cellulare, esistono mesoteliomi che sono di natura esclusivamente epiteliale o completamente mesenchimale od ancora forme da commistione fra tumore sarcomatoide e tumore epiteliale. La classificazione istologica del mesotelioma pleurico considera quattro tipi fondamentali di mesotelioma (Tabella 5).

**Tabella 5.** Classificazione istologica del mesotelioma pleurico

- 
- I) Epiteliale (tubulo-papillare ed epitelioide)
  - II) Sarcomatoso (includente la forma desmoplastica)
  - III) Bifasico (misto)
  - IV) Scarsamente differenziato (o indifferenziato)
-

Il mesotelioma maligno diffuso della pleura è caratterizzato dalla tendenza a diffondere all'interno dell'intera cavità pleurica. Nelle forme iniziali le lesioni appaiono come piccoli noduli multipli sulla pleura viscerale o parietale. In seguito i noduli tumorali si estendono lungo la superficie pleurica, formando un ispessimento a corazza, irregolare, che comprime il polmone sottostante. Il cavo pleurico può essere per lo più completamente oblitterato o, altre volte, presentare i due foglietti separati, almeno in parte, per la presenza di un versamento emorragico.

Con il progredire della crescita la massa tumorale invade il parenchima polmonare, le coste e i tessuti intercostali e sottocutanei e può metastatizzare ai linfonodi regionali, al polmone controlaterale, al fegato, al cervello, alle ossa e altre sedi.

I *mesoteliomi pleurici maligni* presentano spesso aspetti istopatologici polimorfi. Essi sono prevalentemente distinti in tre diversi istotipi: forme epiteliali, forme sarcomatoidi e forme miste o bifasiche.

La *forma epiteliale* è caratterizzata dalla presenza di formazioni pseudoghiandolari, cordoni e papille superficiali di cellule con aspetto epiteliale. Tali cellule mostrano alcune somiglianze con i carcinomi, particolarmente adenocarcinomi, con formazione tubulare. I tubuli sono di solito allineati con un semplice epitelio cubico, supportato da uno stroma fibroso di aspetto benigno, che spesso forma noduli rotondi.

Un pattern tubulopapillare dell'epitelio è comune, ma in tumori poco differenziati sono stati riscontrati strati o trabecole di cellule poligonali. Nella distinzione con l'adenocarcinoma la presenza di mucina epiteliale intracellulare (diastasi PAS-positiva) può essere distinta dalla mucina acida delle cellule mesoteliali (acido ialuronico) mediante la colorazione ialuronidasi-alcian blu. I casi che presentano un incerto inquadramento possono essere supportati dalla microscopia elettronica: le cellule mesoteliali, entrambe benigne e maligne, sono riconoscibili grazie ai loro lunghi microvilli.

La *forma sarcomatoide* presenta cellule fusate con atteggiamenti fibromatosi e sarcomatosi. Fibre collagene e reticolari possono essere trovate tra le cellule tumorali con speciali colorazioni e qualche volta il collagene è presente in grande quantità. I mesoteliomi sarcomatosi sono distinguibili dalle fibrosi pleuriche benigne per la maggiore cellularità, per la presenza di cellule più larghe e per un numero più elevato di mitosi.

La *forma bifasica* presenta aspetti misti e combinati. È la forma di più comune riscontro, tanto che alcuni autori sostengono che se manca la dimostrazione del carattere bifasico la diagnosi di mesotelioma maligno è sempre alquanto incerta. La forma mista si riferisce a quei mesoteliomi che presentano i pattern epiteliali e sarcomatosi, in varia proporzione.

La forma benigna, definita anche *mesotelioma fibroso solitario*, è tipicamente di tipo fibroso (a cellule fusate); in sezione ricorda i fibromi, spesso con spazi cistici ripieni di liquido, delimitati da cellule epiteliali mesoteliali. I tumori benigni si presentano come formazioni polipoidi peduncolate, originanti prevalentemente

dalla pleura viscerale. Possono trovarsi raramente nel mediastino, nella tunica vaginale del testicolo, nelle cavità paranasali e nel fegato.

Le caratteristiche anatomopatologiche determinano un aspetto di massa solitaria ben circoscritta, più o meno lobulata, non infiltrante le strutture vicine, di dimensioni da qualche cm a 20 cm e oltre. Al microscopio la formazione è delimitata da mesotelio appiattito e costituita da tessuto cellulare di elementi in gran parte fusiformi fittamente stipati, disposti disordinatamente o in brevi fasci, intrecciati a formare grossolani accumuli reciprocamente separati da collagene ialino. Le cellule fusate presentano scarso citoplasma, debolmente eosinofilo, e nuclei ovalari normocromici per lo più privi di nucleoli; le mitosi sono molto rare. I tumori fibrosi localizzati mostrano un singolo istologico pattern nella maggioranza dei casi, due pattern differenti in una minoranza e tre o più patterns raramente. Il gruppo più comune presenta una combinazione tra cellule simili ai fibroblasti e tessuto connettivo in varia proporzione e in modo disordinato o casuale; il secondo pattern istologico più comune simil-emangiopericitoma è osservato nel 25% dei tumori.

Dal punto di vista immunoistochimico i tumori solitari sono tipizzati dalla positività alle colorazioni per vimentina e desmina e dalla negatività per cheratina.

Per la diagnosi differenziale con altri tumori mesenchimali può risultare utile la determinazione della proteina S100, dell'actina, dell'antigene leu-7-cd57 e dell'enolasi neurone specifica, la cui negatività permette di escludere l'origine neuronale, vascolare o muscolare della formazione. Tuttavia, non esistono criteri definitivi per determinare il possibile comportamento aggressivo o maligno del tumore. La resezione chirurgica della lesione risulta, quindi, indispensabile sia per chiarire la diagnosi sia per attuare l'unica terapia attualmente proponibile.

Per il mesotelioma maligno, al fine di una corretta diagnosi istologica del tumore, grande ruolo hanno assunto negli ultimi anni le caratteristiche istochimiche, con l'utilizzo della PAS-positività e della colorazione Alcian blu, e le caratteristiche immunoistochimiche, come la positività per cheratina e vimentina. L'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro antigeni di membrana di cellule epiteliali permette una buona discriminazione tra mesotelioma e adenocarcinoma; anche la microscopia elettronica, in casi dubbi, svolge un ruolo significativamente rilevante nella diagnosi differenziale.

Le forme monofasiche a morfologia epiteliale, essendo costituite da elementi cellulari disposti in cordoni solidi, papille o in formazioni pseudoghiandolari, pongono il problema di operare una diagnosi differenziale con le localizzazioni secondarie alla pleura di adenocarcinoma. Analogo problema differenziale esiste con le iperplasie reattive del mesotelio, quando le cellule si dispongono in file che mimano la forma maligna.

La difficoltà diagnostica spinge il patologo ad affidarsi a metodiche aggiuntive: l'istochimica per evidenziare specifici prodotti del tessuto, l'immunoistochimica tramite anticorpi monoclonali per evidenziare eventuali antigeni specifici del tumore, e la microscopia elettronica.

Tra le metodiche istochimiche la dimostrazione dell'acido ialuronico è poco

specifica, in quanto quest'acido può essere sintetizzato anche da elementi mesenchimali immaturi presenti in altri tipi di tumore.

Il mesotelioma produce acido ialuronico, a differenza degli adenocarcinomi metastatici che producono mucosostanze neutre. Entrambe le neoplasie possono reagire positivamente con il PAS, ma dopo trattamento con diastasi, i citoplasmici risultano PAS-negativi nel mesotelioma, mentre rimangono positivi nell'adenocarcinoma.

In molti casi il mesotelioma risulta Alcian blu positivo, essendo l'acido ialuronico una sostanza mucoide acida. Tuttavia un trattamento con ialuronidasi negativizza la reazione. Nei rari casi di adenocarcinoma, in cui siano presenti sostanze Alcian blu positive, la ialuronidasi non ha invece alcun effetto.

La colorazione al mucicarminio, positiva negli adenocarcinomi, è generalmente negativa nei mesoteliomi.

In un quarto dei casi di mesotelioma è possibile evidenziare con il Van Gieson (tricromica) i globi di collagene nel centro di alcuni aggregati cellulari.

Numerosi studi immunoistochimici hanno individuato anticorpi specifici in grado di distinguere, routinariamente su tessuto incluso in paraffina, un mesotelioma da un adenocarcinoma metastatico.

L'intensità di colorazione per la citocheratina CAM 5.2 è uguale in tutti i tipi di mesotelioma, mentre l'intensità con citocheratina AE1/AE3 diminuisce passando dal tipo epiteliale al tipo sarcomatoide. La colorazione con vimentina è più intensa per il tipo sarcomatoide, mentre con l'antigene di membrana epiteliale (EMA) è più intensa la forma epiteliale.

Il tipico pattern per un mesotelioma con un fenotipo epiteliale o prevalentemente epiteliale presenta una reazione negativa o debole per vimentina, una forte reazione per le citocheratine (CAM 5.2, AE1/AE3), e una reazione molto forte per EMA.

Per il tipo sarcomatoide o prevalentemente sarcomatoide il tipico pattern è rappresentato da una forte reazione alla vimentina e citocheratina CAM 5.2, una debole reazione alla citocheratina AE1/AE3, e una negativa o debole all'EMA. Si osserva, in tal modo, che un piccolo pannello di anticorpi può risultare molto utile a definire il profilo immunofenotipico dei differenti mesoteliomi.

Considerando l'intensità media delle colorazioni immunoistochimiche per i differenti tipi istologici di mesotelioma e considerando la forma mista suddivisa in prevalentemente epiteliale e prevalentemente sarcomatoide, il quadro può essere visualizzato dalla Tabella 6.

**Tabella 6.** Caratteristiche immunoistochimiche dei differenti istotipi di mesotelioma

Tipo istologico	Vimentina	CAM 5.2	AE1/AE3	CEA	EMA
Epiteliale	++	++++++	+++++	+/-	++++
Prevalentemente epiteliale	+++	++++++	++++	-	+++
Prevalentemente sarcomatoide	+++	+++++	+++	-	++
Sarcomatoide	++++	+++++	++	-	+

## Stadiazione

L'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) ha sviluppato un sistema di stadiazione, basato sul TNM, per il mesotelioma pleurico maligno. Questo sistema è basato sull'analisi delle informazioni derivate dall'impatto dello stato T ed N sulla sopravvivenza.

La descrizione T (designata come T1, T2, T3, T4) fornisce una precisa definizione anatomica dell'estensione locale del tumore primitivo. Le descrizioni N (designate come N0, N1, N2, N3) definisce l'interessamento delle stazioni linfonodali.

Negli stadi I e II sono classificati i gruppi con migliore prognosi di T1 e N0. La positività dei linfonodi definisce lo stadio III, mentre tumori localmente avanzati non operabili (T4) e interessamento extratoracico (N3 o M1) sono classificati in stadio IV (Tabella 7).

## Diagnosi

Le principali problematiche nella gestione del mesotelioma maligno diffuso della pleura sono legate a una diagnosi spesso effettuata già negli stadi avanzati della malattia. Ciò a causa sia dei limitati ed aspecifici reperti clinico-diagnostici nelle fasi precoci, sia per la difficoltà incontrata nella classificazione istologica delle masse e delle cellule mesoteliali maligne, potendosi esse presentare con diverse varianti cito-istologiche.

La lunga latenza, dal periodo di esposizione a quello di insorgenza della neoplasia, ha favorito l'identificazione di potenziali markers capaci di evidenziare, in soggetti con pregressa esposizione, la neoplasia in uno stadio precoce.

Come tutti i tumori, la vita pre-clinica del mesotelioma è estremamente lunga, se paragonata alla vita clinica, quindi può essere sfruttato un ampio spazio cronologico per l'utilizzo di marcatori tumorali.

L'aumento dell'acido ialuronico sierico e pleurico, dell'antigene peptidico tissutale, uno stato di trombocitosi e di linfocitosi pleurica e alveolare, con aumento dei linfociti CD4 pleurici, sono quadri che possono associarsi alla presenza di un mesotelioma pleurico maligno, anche se con una bassa specificità.

Molte volte la diagnosi di mesotelioma risulta non facile né clinicamente né istologicamente, né tanto meno all'esame citodiagnostico. In tal caso l'anamnesi risulta fondamentale. Se il soggetto non proviene da sedi geografiche ad alto rischio o non presenta un'anamnesi lavorativa positiva all'esposizione ad asbesto, l'esordio clinico è indistinguibile da quello di una pleurite cronica con versamento. Solo l'aspetto recidivante del versamento può indurre il sospetto di mesotelioma. Nella valutazione di una possibile esposizione asbestosica possono risultare di un certo aiuto per il clinico la presenza delle caratteristiche placche pleuriche ialine, che spesso si associano alla malattia da asbesto.

Le diverse forme di mesotelioma (maligno diffuso, maligno localizzato e fibroso benigno) possono presentarsi clinicamente in modo differente, in base al numero e alla gravità delle strutture interessate dalla malattia.

**Tabella 7.** Stadiazione del mesotelioma pleurico maligno

<b>T</b>		<u>Estensione</u>			
<b>T1</b>					
T1a	Tumore limitato alla pleura parietale omolaterale, includendo la pleura mediastinica e diaframmatica. Non coinvolgimento della pleura viscerale.				
T1b	Foci coinvolgenti anche la pleura viscerale.				
<b>T2</b>					
T2	Tumore interessante una delle superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica, viscerale) con almeno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• coinvolgimento del muscolo diaframmatico;</li> <li>• tumore pleurico viscerale confluyente (incluso le fessure) o estensione del tumore dalla pleura viscerale nel sottostante parenchima polmonare.</li> </ul>				
<b>T3</b>					
T3	Tumore descritto localmente avanzato ma potenzialmente resecabile. Tumore interessante tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica, viscerale) con almeno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• coinvolgimento della fascia endotoracica;</li> <li>• estensione nel tessuto adiposo mediastinico;</li> <li>• estensione ai tessuti molli della parete toracica;</li> <li>• coinvolgimento non transmurale del pericardio.</li> </ul>				
<b>T4</b>					
T4	Tumore descritto localmente avanzato tecnicamente non resecabile. Tumore interessante tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, diaframmatica, viscerale) con almeno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• estensione diffusa o masse multifocali di tumore nella parete toracica, con o senza associata distruzione costale;</li> <li>• estensione diretta transdiaframmatica del tumore al peritoneo;</li> <li>• estensione diretta del tumore alla pleura controlaterale;</li> <li>• estensione diretta del tumore a uno o più organi mediastinici;</li> <li>• estensione diretta del tumore alla colonna vertebrale;</li> <li>• tumore esteso attraverso la superficie interna del pericardio con o senza versamento pericardico; tumore coinvolgente il miocardio.</li> </ul>				
<b>N</b>		<u>Linfonodi</u>			
<b>NX</b> Linfonodi regionali non valutabili.					
<b>N0</b> Non metastasi ai linfonodi regionali.					
<b>N1</b> Metastasi ai linfonodi bronchiali o ilari omolaterali.					
<b>N2</b> Metastasi ai linfonodi sottocarenali o mediastinici omolaterali, interessamento dei linfonodi mammari interni omolaterali.					
<b>N3</b> Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, mammari interni controlaterali, sopraclaveari.					
<b>M</b>		<u>Metastasi</u>			
<b>MX</b> Presenza di metastasi a distanza non valutabile.					
<b>M0</b> Non metastasi a distanza.					
<b>M1</b> Presenza di metastasi a distanza.					
<b>Stadio</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	
	<b>Ia</b>	<b>Ib</b>			
<b>Descrizione</b>	T1aN0M0	T1bN0M0	T2N0M0	ogni T3M0 ogni N1M0 ogni N2M0	ogni T4 ogni N3 ogni M1

Il mesotelioma maligno diffuso di *tipo epiteliale* si associa spesso a reperti clinici che richiamano quelli dei carcinomi, piuttosto che dei sarcomi: diffusione del tumore da estensione diretta, ampio versamento pleurico, versamento pleurico controlaterale, ascite, metastasi in linfonodi regionali e occasionale risposta alla radioterapia.

Il tipo sarcomatoso è associato a segni clinici tipici dei sarcomi: più frequenti metastasi a distanza, versamento scarso o assente, ridotto tempo di sopravvivenza.

I mesoteliomi misti presentano caratteristiche cliniche di entrambi: grandi versamenti pleurici come il tipo epiteliale e ridotta sopravvivenza come quello sarcomatoso.

La più comune modalità di presentazione del mesotelioma maligno diffuso della pleura è quella di una pleurite cronica con versamento emorragico e recidivante.

I sintomi più frequentemente associati alla neoplasia sono rappresentati da: dolore toracico (nel 45% circa dei casi) e dispnea progressiva (nel 60% dei casi), che generalmente si sviluppa insidiosamente nel corso di mesi. Il dolore è localizzato nella parte superiore dell'emitorace colpito, e può irradiarsi al braccio, al collo o alla spalla; tende ad essere costante e talvolta, a causa dell'infiltrazione dei nervi intercostali, può assumere carattere nevralgico. Mentre alcuni lamentano solo un lieve disagio, in altri il dolore può limitare le attività quotidiane, diventando uno tra i più invalidanti nella patologia toracica.

Altri sintomi meno frequenti sono rappresentati da: tosse, astenia, calo ponderale, febbre, sudorazione, emottisi. Sporadici casi sono diagnosticati in pazienti asintomatici (5%) o che presentano un esordio acuto di dispnea e dolore da emitorace o pneumotorace.

A causa della presenza del versamento pleurico e della massa tumorale intrapleurica, all'esame obiettivo si riscontra, nell'emitorace coinvolto, una riduzione del fremito vocale tattile e del murmure vescicolare. Una grossa massa tumorale può comprimere fegato o milza portando a un'errata constatazione di epato o splenomegalia. In fase avanzata si può osservare riduzione della motilità dell'emitorace interessato, paralisi delle corde vocali, sindrome di Bernard-Horner, crescita tumorale a livello della sede di toracentesi o di toracotomia.

Il mesotelioma maligno diffuso della pleura è un tumore con evoluzione verso l'invasione di tutte le superfici pleuriche e l'incarceramento del polmone, che inevitabilmente porta a morte entro 2 anni dalla diagnosi, quasi sempre per l'insufficienza cardiopolmonare.

Il reperto di cellule neoplastiche nel liquido pleurico è abituale, ma la diagnosi citologica risulta spesso poco sensibile e specifica.

Sono pertanto raccomandate biopsie pleuriche, toracotomia o toracosopia, nei pazienti in cui si sospetta un mesotelioma maligno e che presentino un esame citologico negativo del liquido pleurico.

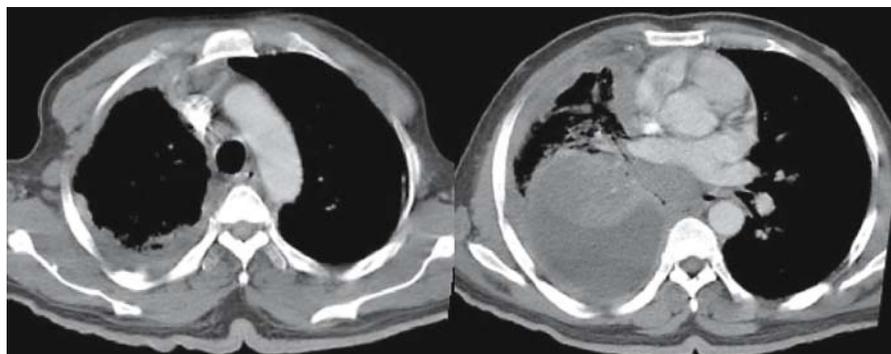
Radiograficamente, è spesso presente un versamento pleurico unilaterale. In alcuni casi può mancare o raramente essere bilaterale. Il mediastino può essere spostato controlateralmente o fissato al centro. Nelle fasi avanzate l'incarcera-

mento polmonare può portare il mediastino verso l'emittoce interessato. La radiografia del torace può mostrare, in assenza di versamento, l'ispessimento nodulare della pleura o la presenza di asbestosi del polmone controlaterale con placche pleuriche. In uno stadio avanzato sono presenti anche distruzione delle coste e allargamento del mediastino, a causa di un versamento pericardico (Fig. 11).

Alla TC risulta più chiaro il quadro di versamento pleurico con ispessimento nodulare della pleura e il grado di interessamento degli organi contigui (Fig. 12).



**Fig. 11.** Rx torace. Opacità in emitorace sinistro da mesotelioma pleurico



**Fig. 12.** TC torace. Mesotelioma pleurico maligno. Crescita del tessuto tumorale all'interno del cavo pleurico con incarceration del polmone destro. Si osserva inoltre la presenza di versamento pleurico emorragico in sede basale destra

I test di funzionalità respiratoria, in genere, evidenziano una malattia restrittiva progressiva mentre l'emogasanalisi, fino alle fasi avanzate, non subisce grosse alterazioni.

Gli esami ematochimici possono mostrare un quadro di trombocitosi, aumentati livelli di proteine nella fase acuta e aumento della VES.

La diagnosi di mesotelioma pleurico richiede, pertanto, una valutazione diagnostica speciale attraverso la toracentesi e, soprattutto, la biopsia pleurica. La toracentesi rivela, nelle fasi iniziali, un versamento color paglierino o sieroematICO o francamente ematico, con carattere di essudato. Alla toracentesi è tipica la sensazione di dura cotenna da superare nell'introduzione dell'ago. Il liquido pleurico è emorragico, comunque a carattere essudatizio, viscoso per la ricchezza di acido ialuronico, riccamente cellulato. Le cellule tumorali sono presenti solo nel 65% dei casi, essendo il tumore poco esfoliativo.

La diagnosi istologica risulta indispensabile. La biopsia pleurica permette di ottenere campioni adeguati per rilevare direttamente le caratteristiche della massa pleurica. I campioni ottenuti attraverso la biopsia percutanea sono spesso insufficienti, essendo in genere piccoli e difficilmente centrati per permettere una corretta diagnosi. Sono da considerare in maggior misura appropriate le biopsie tramite toracosopia o a cielo aperto.

Nella diagnosi differenziale bisogna ricordare che la pleura è frequentemente interessata secondariamente da tumori polmonari (sia per invasione che per via linfatica od ematica), da tumori mammari e da neoplasie di altra origine.

I tumori localizzati della pleura (mesotelioma fibroso benigno) risultano spesso asintomatici.

I sintomi di presentazione includono: dolore toracico, brevità di respiro e dispnea da sforzo, tosse, ipoglicemia, perdita di peso, astenia, emottisi, febbre e sudorazione notturna. Associati alla presenza di questi tumori sono anche alcuni quadri caratteristici: ippocratismo digitale, versamento pleurico, sindrome della vena cava superiore, tumore di Pancoast e sindrome del lobo medio.

I sintomi extratoracici associati sono rappresentati dall'osteartropatia polmonare ipertrofica di Pierre Marie e dall'ippocratismo digitale (dita a bacchetta di tamburo con unghie a vetro smerigliato). I tumori benigni più grandi di 7 cm sono associati con manifestazioni articolari extratoraciche; i siti articolari coinvolti, in ordine di frequenza decrescente, sono: mani, caviglie, spalla, gomiti, polsi, ginocchia. Altri sintomi comprendono pleuriti, perdita di peso, emottisi, polmoniti.

Particolare interesse assumono le crisi di ipoglicemia acuta (4%), che si accompagnano alle forme benigne. Esse sono da riportare alla produzione di fattori umorali o non-umorali. Tali crisi, talora premonitorie, sono dovute ad ipersecrezione ectopica di polipeptidi insulino-simili, come avviene in varie altre localizzazioni tumorali extra-pancreatiche, maligne o benigne.

Il tumore localizzato benigno non presenta associazione ad asbesto o a tabacco ed essendo asintomatico nel 36-53% dei casi spesso è rilevato con una Rx torace di routine.

Quasi il 70% dei tumori risultano attaccati alla pleura viscerale, spesso con un peduncolo, meno frequentemente sono sessili; i rimanenti originano dalla pleura parietale della parete toracica, del diaframma o del mediastino. Le neoplasie in questi siti atipici, insieme con le lesioni scissurali e i tumori “invertiti” nel tessuto polmonare periferico, sono più spesso maligni.

La forma benigna, quando occupa l'intero emitorace, può formare dense adesioni con le strutture adiacenti e il suo esatto sito di origine può non essere ben determinabile; la dimensione della lesione può variare tra 1 e 29 cm.

Inoltre, la forma benigna presenta di solito limiti circoscritti e lobulati, senza segni di invasione; si possono osservare aree di degenerazione mixoide o cistica ed emorragie, con rare calcificazioni; il versamento pleurico in pochi casi (6-8%) è in genere sieroso.

All'esame radiologico, la massa dei tumori fibrosi localizzati si presenta come una lesione solitaria, circoscritta ed omogenea; nella maggior parte dei casi i bordi sono nettamente definiti, raramente oscurati dal versamento, con contorno rotondo o meno frequentemente lobulato e con dimensione alla presentazione di 0-5 cm in 1/3 dei casi, 6-10 cm in quasi la metà dei casi e 11-20 cm nei rimanenti. Quando la lesione è attaccata alla pleura attraverso un peduncolo, è possibile osservare cambiamenti nella posizione della massa all'interno del torace. Nei soggetti con osteoartropatia polmonare ipertrofica le ossa lunghe affette mostrano proliferazione periostale e formazione di osso nuovo.

Nei tumori di grandi dimensioni, superiori ai 7 cm, la sintomatologia extratoracica si risolve, di solito, dopo la rimozione chirurgica del tumore. I pazienti con una lesione avente un lungo peduncolo e di grandi dimensioni possono riferire la sensazione di qualcosa che si muove nel loro torace, quando cambiano posizione.

Il periodo di *follow-up* deve essere molto lungo, anche più di vent'anni; in tale periodo si può rilevare recidiva in pochissimi casi, tra quelli che presentano la forma benigna, mentre in tutti i pazienti con forma maligna è riscontrata recidiva o metastasi, con morte entro due anni.

Data la necessità di un attento *follow-up* in casi di tumore fibroso solitario della pleura, esso deve comprendere in modo ravvicinato Rx torace, esami ematologici di routine e marcatori tumorali, ETG (ecotomografia) addome superiore, TC del torace. La prognosi dopo asportazione chirurgica è in genere ottima, anche se esiste la possibilità di una recidiva locale.

La curva di sopravvivenza di soggetti sottoposti ad intervento chirurgico per tumore fibroso localizzato benigno risulta identica a quella della popolazione generale.

Il mesotelioma fibroso benigno della pleura è, dunque, una patologia dagli aspetti biologici del tutto particolari; essa può essere facilmente confusa con altre entità più gravi, quali sarcomi, mesoteliomi maligni diffusi, lesioni metastatiche, emangiopericitomi verso i quali è richiesta un'attenta diagnosi differenziale. Un'attenta considerazione è richiesta anche per l'eventualità di una localizzazione di questo tumore in sede intraparenchimale, con la necessità di differenziarla dalle neoplasie del tessuto polmonare primitive e secondarie.

## Prognosi

I pazienti con T1 hanno in genere uno spazio pleurico libero che si presenta con un abbondante versamento pleurico. In alcuni studi la sopravvivenza media del gruppo T1a è risultata di 32,7 mesi, mentre quella del T1b di 17 mesi. I pazienti con T2 possono ancora avere uno spazio pleurico libero con versamento, ma le superfici viscerale e parietale hanno spesso iniziato a fondersi. Alla toracosopia può risultare difficile distinguere tra T1b e T2. La differenza tra T1b e T2 è importante ai fini della resezione chirurgica: la resezione di T2 potrebbe richiedere una pneumonectomia extrapleurica, mentre T1b può essere resecato con pleurectomia/decorticazione.

I tumori T3 risultano ancora potenzialmente resecabili, mentre i T4 sono non resecabili. La sopravvivenza media per i tumori T3 è di 13 mesi, per quelli T4 è di 6,5 mesi.

La forma epiteliale spesso raggiunge il T4 prima che siano presenti metastasi a distanza, ma la prognosi, come per i tumori M1, risulta infausta.

Inoltre, i soggetti con mesotelioma epiteliale puro, specialmente quelli con il sottotipo tubulopapillare, presentano una sopravvivenza più lunga di quelli con componente sarcomatoide. Spesso però, con un ampio campione bioptico, chirurgico o autoptico, molti tumori sono classificati come bifasici, per cui può risultare di difficile interpretazione il reale valore prognostico del sottotipo tumorale, se questo non è basato su un affidabile campione bioptico.

Il sottotipo cellulare e il punteggio di performance status (Tabella 8) si sono rivelati i più validi tra i fattori prognostici, associato ad una più alta sopravvivenza media. Il tempo di sopravvivenza media varia da 8 a 12 mesi, con meno di 20% di pazienti vivi a 2 anni dalla diagnosi, dei quali la maggior parte presenta il tipo epiteliale. Sono da riportare, inoltre, quei rari casi di sopravvivenza oltre i 4 anni, che non sembrano legati al tipo di trattamento, trattandosi di casi con e senza trattamento.

Altri fattori prognostici considerati nei diversi studi comprendono, oltre ai già citati sottotipo epiteliale e *performance status*, anche l'età dei soggetti colpiti, il dolore toracico, lo stadio tumorale, l'esposizione all'asbesto e il sesso.

**Tabella 8.** Il *performance status* (PS) o stato di validità è basato su una valutazione del grado di funzionalità del paziente. Esso può essere valutato tramite l'indice di Karnofsky, con grado da 0 a 100, o tramite il più condensato indice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

Performance status ECOG	Grado
Attività normale	0
Sintomatico, in grado di camminare liberamente; accudire a se stesso	1
Sintomatico, allettato per < 50% della giornata; talvolta bisognoso di assistenza	2
Allettato per > 50% del tempo; bisognoso di assistenza	3
Costretto a letto; può essere necessario il ricovero	4

## Terapia

Nel mesotelioma pleurico la terapia chirurgica è raramente attuabile. La terapia medica prevede introduzione di farmaci antitumorali in cavo pleurico e pratiche destinate ad ottenere sinfisi pleurica (tetracicline ed aspirazione).

La malattia è diagnosticata in stadio I (T1 o T2N0M0) in non più del 25% dei casi; è una situazione in cui la terapia di elezione è rappresentata dalla chirurgia; l'intervento chirurgico è però molto demolitivo (*pleuropneumonectomia*).

La sopravvivenza a 2 anni dall'intervento di pleuropneumonectomia è compresa tra il 20% e il 30%, ma meno del 10% dei pazienti è vivo dopo 5 anni. Questo vuol dire che l'intervento chirurgico assicura una sopravvivenza a lungo termine in meno del 2% dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico. La *radioterapia* ha un ruolo esclusivamente palliativo; le dosi efficaci sono però dell'ordine di 40 Gy, e possono quindi comportare notevoli effetti collaterali, anche se il controllo del dolore è raggiunto nella grande maggioranza dei casi. Una radioterapia intracavitaria con isotopi radioattivi ( $^{198}\text{Au}$ ,  $^{32}\text{P}$ ) è stata utilizzata a scopo palliativo, con buoni risultati per quanto riguarda il controllo del versamento pleurico, ma efficacia quasi nulla nella riduzione di masse pleuriche voluminose.

Dal punto di vista terapeutico sono stati presi in considerazione diversi aspetti della malattia. La crescita del mesotelioma in una cavità chiusa e la tendenza a rimanere localizzato può rappresentare diversi vantaggi terapeutici, grazie alla ridotta diffusione sistemica di farmaci tossici, all'alta concentrazione di essi in diretto contatto con le cellule tumorali e ad una possibile stimolazione immunitaria locale. Questi aspetti sono risultati particolarmente adatti per l'immunoterapia con citochine, come IFN o IL-2, difficilmente accessibili alle cavità sierose per via sistemica. Inoltre, un approccio intracavitario è ideale per una possibile terapia fotodinamica e genica.

La mancanza di un'efficace terapia per il mesotelioma maligno ha dato ampio stimolo allo sviluppo di modelli in vitro e con topi nudi o singenici, utili per lo studio degli effetti che sostanze chimiche e immunologiche possono avere sulle cellule mesoteliali e per valutare la resistenza del mesotelioma ai diversi farmaci.

La terapia sistemica o intracavitaria è difficile da valutare perché le casistiche sono numericamente limitate e i mezzi di valutazione della risposta obiettiva sono spesso imprecisi. Solo i dati più recenti della letteratura fanno costantemente riferimento alla TAC e alla risonanza magnetica per la quantificazione dimensionale della risposta. La maggior parte dei farmaci chemioterapici, utilizzati come agenti singoli, ha un'attività inferiore al 20% di risposte obiettive. Il farmaco più utilizzato, a scopo palliativo, è l'*adriamicina*, somministrato a dosi di 60-75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane.

Gli studi di polichemioterapia con adriamicina/cisplatino, mitomicina-C/cisplatino, gemcitabina/ cisplatino hanno mostrato risultati apparentemente superiori a quelle ottenibili con singoli farmaci, ma la sopravvivenza non è sembra generalmente influenzata.

Nonostante alcuni vantaggi teorici, l'instillazione intracavitaria di farmaci chemioterapici e agenti biologici, come l'interferon e l'interleuchina-2, ha fallito in modo pressoché uniforme nell'obiettivo di aumentare i modesti tassi di risposta della terapia sistemica. Tuttavia, sono in corso studi volti a valutare l'efficacia di questa strategia dopo intervento chirurgico anche non radicale.

Nei versamenti che hanno una velocità di formazione piuttosto rapida e provocano dispnea, il primo provvedimento da mettere in atto è una *toracentesi*. Inoltre il versamento tende spesso a concamerarsi, rendendo inattuabili le procedure evacuative. Gli effimeri risultati ottenuti con i drenaggi pleurici a permanenza hanno spinto ad attuare tentativi terapeutici più definitivi, in grado di impedire la riformazione del versamento per mesi. Introducendo nel cavo pleurico agenti di per sé privi di attività antineoplastica, ma fortemente irritanti, o farmaci antiproliferativi (la cui azione antitumorale, in questi casi, sembra però di importanza secondaria), si può ottenere una fibrosi pleurica (*scleroterapia*).

L'instillazione di *talco* è considerata molto efficace, ma richiede l'anestesia generale e una procedura toracoscopica, ed è quindi più indaginosa e costosa e non utilizzabile per pazienti con marcata compromissione delle condizioni generali e della funzione respiratoria.

Essendo la forma benigna indistinguibile dalla maligna localizzata preoperatoriamente, la resezione chirurgica è il trattamento da preferire per entrambe: la resezione delle forme benigne è spesso risolutiva, anche se una recidiva locale può sorgere fino a 17 anni dopo l'intervento; quelli con comportamento maligno presentano una recidiva locale generalmente letale o metastasi a distanza. Il *follow-up* a lungo termine, con Rx del torace annuale, è dunque di notevole importanza.

## Lettere consigliate

- Agostoni E, Zocchi L (1995) Mechanisms involved in pleural liquid turnover. *J Appl Physiol* 78:2329-2330
- Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D (2004) Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 125:1546-1555
- Alifano M, Roth T, Broët SC et al (2003) Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest* 124:1004-1008
- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al (2001) Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 18:402-419
- Antony VB (2003) Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J* 21:539-544
- Baumann MH (2003) Top ten list in pleural disease. *Chest* 124:2352-2355
- Bendjelid K, Pugin J (2004) Is Dressler syndrome dead? *Chest* 126:1680-1682
- Cardy CM, Maskell NA, Handford PA et al (2004) Familial spontaneous pneumothorax and FBN1 mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1260-1262
- Carvalho P, Hilderbrandt J, Charan NB (1996) Changes in bronchial and pulmonary arterial blood flow with progressive tension pneumothorax. *J Appl Physiol* 81:1664-1669
- Castro DJ, Nuevo GD, Pérez-Rodríguez E (2000) Diagnostic utility of eosinophils in pleural fluid. *Eur Respir J* 16:374
- Cugell DW, Kamp DW (2004) Asbestos and the pleura: a review. *Chest* 125:1103-1117
- Devanand A, Koh MS, Ong TH et al (2004) Simple aspiration versus chest-tube insertion in the management of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review. *Respir Med* 98:579-590

- Doelken P, Huggins JT, Pastis NJ, Sahn SA (2004) Pleural manometry: technique and clinical implications. *Chest* 126:1764-1769
- Fridlender ZG, Gotsman I (2002) Pleural effusion. *Engl J Med* 347:1286-7
- Graham RB, Nolasco M, Peterlin B, Garcia CK (2005) Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 172:39-44
- Grogan DR, Irwin RS (1990) Risk of thoracentesis. *Ann Intern Med* 114:431
- Gupta UA, Chhabra SK (2005) Diagnosing tubercular pleural effusions. *Chest* 127:1078
- Hamm H, Light RW (1997) Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 10:1150-1156
- Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El-Morsi AS (2003) Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 124:2105-2111
- Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM (1995) Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1700-1708
- Heffner JE, Highland K, Brown LK (2003) A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1591-1599
- Heffner JE (1999) Infection of the pleural space. *Clin Chest Med* 20:607-622
- Hierholzer J, Luo L, Bittner RC et al (2000) MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 118:604-609
- Huggins JT, Sahn SA (2004) Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 25:141-153
- Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Sueiro A et al (2005) Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration* 72:357-364
- Kinasewitz GT (1997) Transudative effusions. *Eur Respir J* 10:714-718
- Lan RS, Lo SK, Chuang ML et al (1997) Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 126:768-774
- Light RW, Rodriguez RM (1998) Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med* 19:373-382
- Light RW (1997) Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 10:476-481
- Manes N, Hernandez-Rodriguez H, Lopez-Martin S, Sanchez-Gascon F (2002) Pneumothorax-guidelines of action. *Chest* 121:669
- Mikroulis D, Didilis V, Bitzikas G, Bougioukas G (2002) Octreotide in the treatment of chylothorax. *Chest* 121:2079-2080
- Miserocchi G (1997) Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 10:219-225
- Nishimura SL, Broaddus VC (1998) Asbestos-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 19:311-329
- O'Connor AR, Morgan WE (2005) Radiological review of pneumothorax. *BMJ* 330:1493-1497
- Pass HI, Lott D, Lonardo F et al (2005) Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *Engl J Med* 353:1564-1573
- Peek GJ, Morcos S, Cooper G (2000) The pleural cavity. *BMJ* 320:1318-1321
- Petersen WG (2002) Revisiting thoracentesis procedures. *Chest* 121:1008-1009
- Quantrill SJ, Dabal L (2002) Transudates and exudates. *Thorax* 57:657
- Querol JM, Mínguez J, García-Sánchez E et al (1995) Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1977-1981
- Roberts K, Steyn R, Bleetman A (2004) New technique for treating spontaneous pneumothorax. *Thorax* 59:355-356
- Robinson BW, Lake RA (2005) Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 353:1591-1603
- Robinson BW, Musk AW, Lake RA (2005) Malignant mesothelioma. *Lancet* 366:397-408

- Sahn SA (1990) The pathophysiology of pleural effusions. *Annu Rev Med* 41:7-13
- Sahn SA, Heffner JE (2000) Spontaneous pneumothorax. *Engl J Med* 342:868-874
- Schiza SE, Antoniou KM, Economidou FN, Siafakas NM (2005) Pharmacotherapy in complicated parapneumonic pleural effusions and thoracic empyema. *Ulm Pharmacol Ther* 18:381-389
- Simpson G, Roomes D (1997) Treatment of pleural empyema. *Thorax* 52:1099
- Utine GE, Ozcelik U, Yalcin E et al (2005) Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers. *Chest* 128:1436-1441
- Villena V, López-Encuentra A, García-Luján R et al (2004) Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. *Chest* 125:156-159
- Villena V, López-Encuentra A, Pozo F et al (2000) Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1534-1538
- Zocchi L (2002) Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 20:1545-1558

## Editoriale – Fibrosi polmonare idiopatica e pneumopatie interstiziali

C. TERZANO

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rappresenta una forma fatale di interstizio-patia polmonare che colpisce prevalentemente i soggetti fra i 40 e i 70 anni di età con una prevalenza per il sesso maschile ed una sopravvivenza media di 3-5 anni.

La IPF segue infatti un inesorabile decorso nonostante la terapia attualmente disponibile. Nella maggior parte dei casi il decesso avviene per insufficienza respiratoria ipossica, associata a ipertensione polmonare e cuore polmonare.

Bronchiectasie da trazione, scarsa *clearance* delle secrezioni, associate ad una aumentata incidenza di reflusso gastroesofageo, predispongono i pazienti con IPF ad infezioni delle vie aeree inferiori facilitate, a loro volta, dalla concomitante terapia steroidea ed immunomodulatrice. Inoltre il rischio di sviluppare un carcinoma bronchiale è molto alto.

Le fasi finali della malattia sono caratterizzate da grave ipertensione polmonare associata a cor pulmonale che, nella maggior parte dei casi, non migliora in seguito ad ossigenoterapia.

In circa il 10% dei pazienti è presente insufficienza ventricolare sinistra, spesso conseguenza di un'insufficienza cardiaca destra, motivo per il quale le terapie tradizionali, mirate alla riduzione dell'*afterload* (resistenze vascolari arteriolarie sistemiche) non riescono ad essere efficaci in tali pazienti, potendo compromettere addirittura il *preload* (riempimento diastolico).

Definita per la prima volta da Hamman e Rich nel 1935, la fibrosi rapidamente progressiva da essi descritta è attualmente considerata come pneumopatia interstiziale acuta (AIP) piuttosto che come IPF.

Nella nuova classificazione istopatologica la IPF è caratterizzata dalla presenza di UIP (vedi capitolo seguente) e pertanto spesso ci si riferisce alla IPF come IPF/UIP, anche se la UIP da sola non soddisfa la diagnosi di IPF. LA IPF rappresenta pertanto una distinta sindrome clinica associata al quadro istologico tipico della UIP ed è un tipico esempio di disregolazione dei processi di riparazione e rimodellamento del polmone in seguito ad un insulto.

Poiché quotidianamente ogni individuo scambia circa 11000 litri di aria attraverso i suoi polmoni è facile pensare che ognuno di noi, in permanente contatto con polveri, fumi, tossine e microrganismi aerosolizzati, è sottoposto ad episodi ripetuti di danno a livello polmonare che, a sua volta, richiede riparazione e rigenerazione di normale tessuto polmonare. In effetti, gli studi epidemiologici suggeriscono che tali esposizioni contribuiscono all'instaurarsi della fibrosi polmonare e che questa si osserva più frequentemente nei maschi, nei fumatori e nelle persone soggette ad esposizione professionale, quali polveri di

legno e di metalli. È stato inoltre osservato che l'esposizione professionale all'asbesto è in grado di provocare fibrosi polmonare, indistinguibile dalla IPF, e che farmaci citotossici e malattie autoimmuni possono dar luogo ad altre forme di pneumopatie interstiziali. Fattori esogeni ed endogeni possono quindi rappresentare il primo stimolo che conduce al danno polmonare e al conseguente instaurarsi del processo riparativo.

Contrariamente a quanto avviene nei normali processi di riparazione che conducono al rapido recupero dell'integrità tessutale e della funzione, la persistenza dell'infiammazione nelle pneumopatie interstiziali promuove la proliferazione dei fibroblasti e la deposizione di matrice extracellulare, riflettendo disregolazione ed esagerati processi di riparazione dei tessuti. Tali eventi coinvolgono complesse e dinamiche interazioni fra diverse cellule coinvolte nella risposta immunitaria, mediatori dell'infiammazione, costituenti cellulari della membrana alveolo-capillare e dell'interstizio polmonare che culminano nell'infiammazione cronica ed in un'esagerata deposizione di matrice extracellulare, proliferazione di fibroblasti ed angiogenesi.

La IPF è una malattia la cui causa è sconosciuta (motivo per il quale è definita "idiopatica") e che è definita principalmente da verifiche cliniche, radiologiche e fisiologiche.

Esistono oltre 200 cause o associazioni con la fibrosi polmonare. Per alcune di loro la causa è nota, mentre per altre, come la IPF, rimane ancora sconosciuta (Tab. 1 e 2).

Le interstiziopatie polmonari sono caratterizzate da infiammazione cronica e progressiva fibrosi dell'interstizio polmonare, cioè delle pareti alveolari (cellule epiteliali e capillari), setti e tessuto connettivo perivascolare, perilinfatico e peribronchiolare.

Le caratteristiche patologiche comuni sono rappresentate da: a) fibrosi dell'interstizio, coinvolgente gli elementi collagene, elastici e del muscolo liscio; b) rimodellamento dell'interstizio; c) infiammazione cronica dell'interstizio (incremento variabile di macrofagi, plasmacellule, linfociti, eosinofili e mastcellule); d) iperplasia dei pneumociti di II tipo e delle cellule endoteliali.

La maggior parte dei pazienti presenta dispnea, dapprima solo in seguito ad esercizio fisico, cui si può associare tosse secca, fatica muscolare e perdita di peso. Circa il 5% dei pazienti è invece asintomatico nel momento in cui la malattia è diagnosticata. Sono inoltre presenti crepitii tele-inspiratori alle basi, ippocratismo digitale (spesso anche agli arti inferiori) e cianosi da sforzo.

Un coinvolgimento extrapolmonare (articolare, cutaneo, muscolare) può, a sua volta, suggerire una malattia collagene-vascolare associata alla fibrosi polmonare.

I test di funzionalità respiratoria evidenziano un deficit ventilatorio di tipo restrittivo mentre la  $DL_{CO}$  e i livelli ematici di ossigeno tendono a ridursi progressivamente con l'aggravarsi della malattia.

Da un punto di vista istologico si evidenziano notevoli variazioni da una zona del polmone all'altra. Non è infatti infrequente la rilevazione di aree di polmone

**Tabella 1.** Cause note di pneumopatie interstiziali

---

**Pneumoconiosi**

Inalazione di polveri inorganiche:

- asbestosi (polveri di amianto: lavoratori dell'amianto, guarnizioni, eternit)
- silicosi (polveri di silice: lavoratori delle pietre)
- berilliosi (polveri di berillio: manifattura di luci fluorescenti, aviazione, industrie ad energia nucleare)
- carbone ( polveri di grafite e carbone: manifattura di elettrodi a carbone, minatori)

**Inalazione di polveri organiche**

- Polmone del contadino (actinomiceti, presenti nel fieno ammuffito)
- Polmone dell'allevatore di piccioni (proteine sieriche, presenti nelle deiezioni di piccioni, polli, uccelli)
- Polmone dei lavoratori del malto (*Aspergillus fumigatus*, presente nel malto)
- Polmone dei lavoratori del formaggio (*Penicillium casei*, presente nel formaggio)
- Polmone dei lavoratori del legno (polvere di legni esotici, cedro, mogano, oak)
- Bissinosi (lavoratori del cotone, lino, canapa)
- Polmonite da condizionatori e umidificatori d'aria (aureobasidium)

**Infezioni**

- M. tuberculosis*
- H. capsulatum*
- C. immitis*
- P. carinii*
- Parassiti
- Protozoi

**Iatrogene**

- Farmaci (amiodarone, bleomicina, busulfan,  $\beta$ -bloccanti, FANS, cefalosporine, nitrofurantoina, antidepressivi, ecc.)
- Radiazioni
- Ossigeno

**Altre**

- Insufficienza renale
  - ARDS
  - Trapianto del polmone
  - Inalazione di paraquat, erbicidi
  - Inalazione di gas (Cloro, acetilene, fosgene o cloruro di carbonile), vapori, fumi, spray per capelli ecc.
  - Cloruri
  - Biossido di zolfo
  - Ossidi di zinco
  - Manganese
  - Carminio
  - Ferro
  - Nichel
  - Mercurio
  - Resine termoindurenti
  - Diisocianato di toluetene
  - Lipidi
  - Acidi gastrici
  - Piretro
- 

sano affiancate da aree di ispessimento delle pareti alveolari composte da numerosi alveoli collassati in seguito alla distruzione della parete epiteliale associata ad un aumento di fibre collagene (fibrosi), il che spiega la rapida perdita di volume che si verifica con la IPF.

**Tabella 2.** Pneumopatie interstiziali da cause sconosciute

---

• Lupus eritematoso sistemico	• Istiocitosi X
• Artrite reumatoide	• Linfangioleiomiomatosi
• Sclerodermia	• Proteinosi alveolare
• Spondilite anchilosante	• Fibrosi polmonare idiopatica
• Sarcoidosi	

---

La prima fase, precoce, della IPF è nota come polmonite interstiziale desquamativa (DIP: *desquamative interstitial pneumonitis*) ed è caratterizzata dalla presenza di numerose cellule mononucleate all'interno degli alveoli associate a scarsi infiltrati interstiziali. All'opposto, la UIP (*usual interstitial pneumonitis*) rappresenta una fase più tardiva ed è caratterizzata da una maggior presenza di fibre collagene a livello interstiziale associata ad ispessimento delle pareti alveolari.

La DIP e la UIP rappresentano, verosimilmente, fasi diverse della stessa malattia. Non è infatti insolito ritrovare, alla biopsia, caratteristiche istologiche di ambedue le fasi della malattia.

L'esame Rx standard e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) evidenziano un fine quadro reticolare simmetrico e maggiormente evidente alle basi polmonari. Con la progressione della fibrosi si nota un ispessimento del quadro reticolare associato a perdita di volume polmonare nonché distorsione ed ectasia delle vie aeree (bronchiectasie). Nelle fasi terminali è infine possibile rilevare aspetto a "vetro smerigliato" associato ad alterazioni determinate da fenomeni fibrotici cicatriziali "a favo d'api".

Maggiori informazioni, tuttavia, si possono ottenere con la HRCT, le cui rilevazioni correlano maggiormente, rispetto all'esame Rx tradizionale, sia con la gravità della dispnea sia con la riduzione della  $DL_{CO}$ .

La scintigrafia polmonare con  $Ga^{67}$  può rivelare un processo alveolare attivo. Tuttavia i risultati ottenuti con tale metodica non sono specifici e sono inferiori alla HRCT per quanto riguarda le informazioni sull'estensione della malattia.

Il lavaggio broncoalveolare, pur non essendo utile per la diagnosi, può tuttavia escludere infezioni, proteinosi alveolare, polmonite eosinofila, tumori, ed evidenziare l'eventuale aumento dei leucociti polimorfonucleati, dei macrofagi alveolari e delle citochine.

A sua volta la biopsia polmonare può essere utile nella diagnosi differenziale, per escludere granulomi, vasculiti, infezioni e tumori.

La combinazione HRCT/toracosopia video-assistita con biopsia polmonare può fornire interessanti informazioni circa l'estensione dell'infiammazione cellulare e della fibrosi.

Per una corretta diagnosi clinica di fibrosi polmonare idiopatica è necessario che: 1) siano escluse altre cause note di pneumopatia interstiziale (ad esempio, esposizione ambientale, tossicità da farmaci, malattie del tessuto connettivo); 2) sia presente un deficit ventilatorio di tipo restrittivo (riduzione della capacità vitale e della TLC) e una riduzione della  $DL_{CO}$ ; 3) siano presenti anomalie reti-

colari ad entrambe le basi polmonari associate ad opacità a “vetro smerigliato” alla HRCT; 4) il lavaggio broncoalveolare e la biopsia transbronchiale non suggeriscano diagnosi alternative; 5) il paziente abbia un’età superiore ai 50 anni; 6) sia presente dispnea da sforzo; 7) siano presenti crepitii inspiratori alle basi.

I soggetti con IPF presentano una *compliance* polmonare ridotta in seguito alla perdita di volume polmonare, alla ridotta distensibilità degli alveoli, all’aumento della tensione superficiale alveolare e alle modificazioni delle proprietà elastiche. Essi sono inoltre tachipnoici. Il respiro rapido e superficiale rappresenta un meccanismo di compensazione adottato per contrastare l’aumentato carico elastico in quanto il lavoro inspiratorio, già aumentato a riposo, è ulteriormente incrementato durante l’esercizio fisico. Pertanto, al fine di soddisfare l’accresciuta richiesta ventilatoria, i pazienti intensificano la frequenza respiratoria, essendo limitata la capacità di aumentare il volume corrente. A loro volta i recettori juxtracapillari, localizzati a livello delle pareti alveolari in prossimità dei capillari polmonari, possono rivestire un ruolo importante nella genesi della dispnea. La loro stimolazione, indotta dalla flogosi, dall’edema e dalla distorsione meccanica è infatti causa di respirazione rapida e superficiale (tachipnea).

I flussi espiratori (FEFs), il  $FEV_1$  e la FVC sono spesso ridotti a causa della riduzione dei volumi polmonari (TLC, FRC, RV). Il rapporto  $FEV_1/FVC$  è  $\geq 1$ . In alcuni casi si può osservare un coinvolgimento delle piccole vie aeree. In tal caso si osserva una riduzione del PEF ed un aspetto concavo della porzione espiratoria della curva flusso-volume.

La riduzione della  $DL_{CO}$  può precedere la riduzione del volume polmonare ed è conseguenza, verosimilmente, della contrazione del volume capillare polmonare e delle anomalie della ventilazione e della perfusione. Durante l’esercizio si osserva riduzione della  $PO_2$  e della  $SaO_2$ . Il gradiente alveolo-arterioso di  $O_2$  ( $AaPO_2$ ), invece, aumenta. Può essere inoltre presente ipertensione polmonare e cuore polmonare.

Le complicanze della IPF sono riportate nella Tabella 3.

Gli obiettivi della terapia sono: a) l’eliminazione dell’alveolite, della bronchiolite e della vasculite e b) la prevenzione della fibrosi e della progressiva distruzione del parenchima polmonare.

La completa remissione della malattia avviene raramente. Il farmaco di prima scelta, al quale tuttavia risponde solo il 20% dei pazienti, è rappresentato dai glucocorticoidi (ad esempio, prednisone) i quali, sopprimendo l’attività dei polimorfonucleati e l’aumento della permeabilità capillare, possono ridurre l’infiam-

**Tabella 3.** Complicanze della fibrosi polmonare idiopatica

- 
- |                          |  |
|--------------------------|--|
| • Ipertensione polmonare | • Tromboembolia  |
| • Cuore polmonare        | • Reazioni avverse conseguenti all’uso di farmaci citotossici, antifibrotici e glucocorticoidi |
| • Pneumotorace           |  |
| • Infezioni              |  |
| • Carcinoma              |  |
-

mazione. Da soli, o in associazione ai glucocorticoidi, particolarmente utili risultano anche gli agenti citotossici, che sopprimono la funzione dei linfociti B e T (azatioprina, ciclofosfamide), gli antifibrotici che inibiscono la sintesi di collagene (colchicina), e le citochine antivirali. Per quanto riguarda queste ultime, l'interferone gamma e l'interferone beta hanno dimostrato di inibire la proliferazione dei fibroblasti e di sopprimere la produzione di tessuto connettivo.

Poiché in associazione alla dispnea può essere presente una riduzione della  $SpO_2$ , in tal caso sarà necessario eseguire una emogasanalisi per confermare un'eventuale insufficienza respiratoria da riduzione della  $PO_2$  e considerare l'eventuale ossigenoterapia.

L'ossigenoterapia, effettuata sia a riposo sia durante l'esercizio migliora l'emodinamica polmonare e, di conseguenza, la tolleranza allo sforzo e la prognosi.

Il trapianto di un polmone può essere considerato nei soggetti giovani (< 60 anni) che non rispondono alla terapia farmacologica. In tal caso la sopravvivenza a distanza di due anni è di circa il 70%.

Il trasferimento ad un centro di riabilitazione respiratoria si rivela infine particolarmente utile, soprattutto nei pazienti affetti da grave dispnea.

## Pneumopatie interstiziali

A. RICCI, S. MARIOTTA

Le pneumopatie interstiziali (PI) comprendono un gruppo di malattie diffuse del parenchima polmonare definite come malattie interstiziali del polmone. Rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini non neoplastici e non infettivi che determinano un danno parenchimale a causa di una varietà di quadri infiammatori e susseguente fibrosi. Possono esordire come episodi acuti, sebbene hanno frequentemente un esordio insidioso con tendenza alla cronicizzazione. La sede iniziale del danno nelle pneumopatie interstiziali è l'interstizio, lo spazio anatomico compreso tra le membrane basali che sostengono l'epitelio e l'endotelio. In tale sede si manifesta la risposta dell'ospite caratterizzata da una reazione infiammatoria negli spazi alveolari (alveolite). La cronicizzazione del processo infiammatorio coinvolge il tessuto interstiziale ed i vasi con la comparsa della fibrosi interstiziale.

Il rimodellamento del tessuto polmonare dovuto alla deposizione di tessuto cicatriziale determina alterazioni funzionali con compromissione degli scambi gassosi.

È necessario sottolineare che l'attuale classificazione delle malattie interstiziali è basata sull'integrazione di criteri clinici, radiologici ed anatomo-patologici allo scopo di identificare correttamente la malattia ed instaurare il trattamento più idoneo.

Le PI possono presentare comuni caratteristiche cliniche, funzionali, radiologiche ed istologiche. Queste ultime sono determinate da una combinazione di infiltrati infiammatori a livello alveolare, aree fibro-cicatriziali e nelle fasi avanzate aree cistiche (alterazioni a nido d'ape). Le caratteristiche dell'infiltrato infiammatorio, la cronologia degli eventi patologici può permettere di distinguere differenti entità nosografiche.

Le PI sono malattie difficili da classificare. Numerose malattie, a carattere primitivo o secondario ad altre malattie multisistemiche, possono determinare un coinvolgimento simile dell'interstizio polmonare. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) ha notevolmente migliorato l'accuratezza diagnostica.

Utile, da un punto di vista didattico, distinguere le PI in due grandi gruppi: La PI ad eziologia nota e ad eziologia sconosciuta (PI idiopatiche). Tali gruppi possono essere ulteriormente distinti sulla base del rilievo istologico di granulomi nelle aree interstiziali o vascolari.

Tra le forme ad eziologia nota un ampio gruppo comprende le interstiziopatie correlate a fattori ambientali o professionali. Anche le forme ad eziologia ignota comprendono un gruppo eterogeneo di disturbi che inducono danno parenchimale coinvolgendo non solo l'interstizio, ma anche gli spazi alveolari, le

vie aeree periferiche ed i vasi. La recente classificazione definisce differenti entità clinico patologiche: l'interstiziopatia idiopatica (IPF-UIP), la non specifica (NSIP), la pneumopatia organizzante criptogenetica (COP), la pneumopatia interstiziale acuta (AIP), la bronchiolite associata all'interstiziopatia (RB-ILD) la pneumopatia interstiziale desquamativa (DIP) e la pneumopatia interstiziale linfocitaria (LIP).

Tra le forme idiopatiche granulomatosi occorre menzionare per il ruolo clinico che rivestono, la sarcoidosi e le granulomatosi con interessamento vascolare.

La complessità delle patologie descritte che riconosce una varietà di fattori eziopatogenetici si accompagna però a risposte immunopatogenetiche spesso sovrapponibili, per cui i meccanismi dell'alveolite ed i tentativi di riparazione del tessuto che portano verso lo sviluppo della fibrosi, presentano spesso caratteristiche simili.

Una descrizione sistematica delle caratteristiche clinico radiologiche delle differenti entità morbose risulterebbe complessa e si rimanda a testi più specifici. Verranno pertanto analizzate le caratteristiche della pneumopatia interstiziale idiopatica che rappresenta la forma più rappresentativa tra le pneumopatie interstiziali croniche idiopatiche ad esclusivo interessamento polmonare.

## **Pneumopatia interstiziale idiopatica (PII)**

La PII rappresenta una patologia dell'interstizio polmonare la cui causa risulta ancora ignota nonostante il crescente sviluppo della ricerca.

### **Epidemiologia**

I pazienti affetti da PII hanno un'età compresa tra 50 e 70 anni alla presentazione dei sintomi. Due terzi hanno un'età superiore a 60 anni. L'incidenza è di circa 7 casi per 100000 abitanti l'anno. Con una leggera prevalenza nel sesso maschile. Differenti fattori sono stati presi in considerazione quali possibili fattori di rischio, come per esempio il fumo, le infezioni virali. L'esistenza di casi familiari rende ragione di un possibile coinvolgimento di fattori genetici.

### **Caratteristiche cliniche**

I sintomi possono comparire anche prima della diagnosi clinica. La tosse non produttiva e la dispnea ingravescente possono comparire anche molti mesi prima della diagnosi. In aggiunta possono essere presenti crepitazioni inspiratorie, dita a bacchetta di tamburo all'osservazione clinica. La radiografia del torace e la TAC ad alta risoluzione (HRCT) evidenziano opacità reticolari "a vetro smerigliato" a prevalente localizzazione subpleurica e basale, come alterazioni determinate da fenomeni fibrotici cicatriziali "a favo d'api".

I test funzionali evidenziano un deficit di tipo restrittivo, un deficit della diffusione alveolo-capillare ed una ipossiemia che si esacerba con l'esercizio.

## **Immunopatogenesi**

Differenti strutture del parenchima polmonare risultano coinvolte nel processo morboso: le pareti alveolari con i pneumoniti di I e II tipo; i fibroblasti, i miofibroblasti, monoliti-macrofagi, linfociti, matrice extracellulare, l'endotelio vascolare. Generalmente non sono apprezzabili alterazioni delle prime vie aeree e l'albero tracheo-bronchiale.

L'alveolite, che rappresenta un evento clinico tipico della malattia, è caratterizzata dalla comparsa di numerose cellule immunitarie che vengono richiamate negli alveoli stessi: in particolare i macrofagi alveolari e dendritici, i monociti interstiziali, i linfociti, i leucociti polimorfonucleati e gli eosinofili. Tali eventi si ripercuotono sulla formula cellulare ottenuta mediante broncolavaggio alveolare che rappresenta pertanto un importante esame diagnostico. Durante le fasi iniziali dell'alveolite, si possono osservare alterazioni ancora reversibili come la perdita di cellule alveolari in particolare quelle di tipo I, danno endoteliale con conseguente edema interstiziale e formazione di membrane ialine. Nelle fasi più avanzate le alterazioni appaiono caratterizzate da desquamazione delle cellule intra-alveolari, flogosi e fibrosi interstiziale. Le alterazioni descritte appaiono caratteristicamente rappresentate da lesioni disomogenee con diverso grado di evoluzione quindi alterazioni in fase acuta ed aree di fibrosi interstiziale in fase avanzata con un tipico reperto "a chiazze". L'evoluzione in fibrosi è legata alla attivazione dei fibroblasti sottostanti all'epitelio che proliferano e producono matrice extracellulare. Il processo cicatriziale determina la comparsa di spazi cistici nel parenchima polmonare.

I meccanismi immunologici che si sviluppano a livello alveolare ed interstiziale appaiono ancora estremamente complessi e sembrano ricondursi ad un antigene non identificato in grado di attivare i macrofagi, che sembrano essere l'elemento centrale della successiva attivazione, mediante la liberazione di specifici mediatori, dei leucociti, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce.

## **Manifestazioni cliniche delle pneumopatie interstiziali**

In genere tali malattie compaiono in età adulta. Sono stati descritti casi familiari sebbene una chiara correlazione con fattori genetici non sia stata documentata. I sintomi iniziali sono rappresentati da una dispnea ingravescente, astenia, tosse non produttiva resistente alla terapia sintomatica, calo ponderale, artralgie. Obbiettivamente, con la progressione della malattia è possibile apprezzare crepitazioni nelle porzioni medio-basali polmonari bilaterali. In associazione, in relazione al grado di gravità e di evoluzione della malattia, gradi differenti di dispnea, cianosi, dita a bacchetta di tamburo, fino al cuore polmonare cronico. Alla radiografia del torace è possibile evidenziare alterazioni reticolo nodulari particolarmente nei campi polmonari inferiori. Le immagini ottenute mediate tomografia computerizzata ad alta definizione (HRTC) appaiono particolarmente utili sia ai fini diagnostici sia per la valutazione dell'evoluzione della malattia. Con tale metodica è possibile visualizza-

re differenti quadri radiologici che possono essere correlati a differenti alterazioni parenchimali: aree con aspetto a “vetro smerigliato” rappresentano zone di parenchima polmonare sede di intensa flogosi (alveolite); aree con aspetto a “nido d’ape” determinate da alterazioni cistiche o bronchiectasiche associate al processo fibrotico. Di un certo interesse diagnostico sebbene difficilmente quantificabile è la scintigrafia con gallio marcato che viene captato dai macrofagi attivati nei pazienti con pneumopatia interstiziale. L’utilizzo di altre tecniche che utilizzano radionuclidi appare limitata ad un uso esclusivamente sperimentale.

Tra gli esami di laboratorio, la velocità di eritrosedimentazione appare a volte aumentata, utile la ricerca degli auto-anticorpi per la diagnosi delle malattie autoimmuni, la ricerca sierologica di anticorpi precipitanti contro gli antigeni micotici.

Nelle fasi conclamate della malattia, i test di funzionalità respiratoria evidenziano un quadro di tipo restrittivo con una riduzione della capacità polmonare totale, della capacità vitale e del volume residuo. Il rapporto tra volume espiratorio forzato nel primo secondo ( $FEV_1$ ) e capacità vitale ( $FEV_1/VC$ ) (indice di Tiffenau) è normale od aumentato. Tale alterazione funzionale riflette la rigidità del parenchima con una ridotta *compliance* polmonare. Particolarmente compromessa, anche nelle fasi precoci del processo morboso, la diffusione al CO ( $DL_{CO}$ ).

L'emogasanalisi evidenzia in genere ipossiemia a riposo con normali o ridotti valori di  $PaCO_2$  e normalità dell'equilibrio acido base. Con lo sforzo si osserva un incremento dell'ipossiemia con incremento della dispnea.

Gli indici di funzionalità sono utilizzati di routine nella diagnosi e nella valutazione della progressione della malattia sia sul monitoraggio dell'efficacia terapeutica.

È utile ricordare che l'abitudine al fumo antecedente al disturbo interstiziale e la coesistenza di sindromi ostruttive può complicare il quadro funzionale creando quadri funzionali che possono sottostimare la gravità della restrizione.

La broncoscopia a fibre ottiche rappresenta un esame utile per lo studio delle pneumopatie interstiziali. Con tale tecnica è possibile eseguire prelievi biotici (biopsie transbronchiali) per lo studio istopatologico. In alcune patologie granulomatose come per esempio la sarcoidosi la diagnosi si può ottenere in circa l'80% dei casi. Con la broncoscopia è possibile eseguire un lavaggio broncoalveolare con il quale le cellule alveolari possono essere raccolte ed analizzate. Una conferma istologica delle lesioni polmonari viene ottenuta mediante la biopsia polmonare. Attualmente la biopsia polmonare sotto guida videotoracoscopica (VATS) rappresenta l'esame di scelta per la facilità di esecuzione, per la ridotta invasività rispetto alle procedure biotiche per via toracotomia a cielo aperto e per la bassa morbilità.

## Diagnosi

L'anamnesi occupa un posto chiave nella diagnostica delle patologie interstiziali. Non si deve sottovalutare l'importanza dei fattori occupazionali e dell'esposizione ambientale e delle eventuali terapie praticate dal paziente. Sempre utile il riesame della storia radiologica del paziente.

Dopo la valutazione clinico radiologica (Rx torace, HRTC, scintigrafia) e funzionale (spirometria,  $DL_{CO}$ ) del paziente utile la valutazione cito istologica per una corretta diagnosi definitiva. La broncoscopia a fibre ottiche rappresenta un ausilio importante e poco invasivo per escludere altre patologie come infezioni, tumori o altre specifiche malattie o in alcuni casi, vedi per esempio nella sarcoidosi, un esame a volte determinante per la diagnosi per la possibilità di eseguire biopsie transbronchiali o il lavaggio bronco alveolare per lo studio del citogramma alveolare. Ciò nonostante, la biopsia transbronchiale trova la sua indicazione anche nelle fibrosi interstiziali idiopatiche e nelle malattie granulomatose dove è possibile ottenere una percentuale di successi diagnostici del 20-30%. In aggiunta il lavaggio bronco alveolare permette di studiare le risposte immunitarie e cellulari alveolari fornendo sempre utili informazioni diagnostiche.

Nel caso di fallimento delle procedure descritte, si dovrebbe prendere in considerazione l'utilizzo della biopsia polmonare per via video toracoscopia. In tal caso particolarmente importante la determinazione dell'area polmonare più rappresentativa da biopsiare. Oltre al controllo istologico, il preparato dovrebbe essere allestito per colture microbiologiche e per studi immunologici.

La stadiazione dell'attività della malattia ha un importante significato anche ai fini terapeutici. L'importanza risiede nella possibilità di distinguere patologie reversibili, per le quali è utile un trattamento aggressivo, dalle patologie irreversibili. Sotto questo punto di vista l'analisi del pattern ottenuto con HRTC (vetro smerigliato o lesioni reticolare o misto) fornisce utili indicazioni sia da un punto di vista prognostico che di valutazione terapeutica.

La valutazione della gravità della patologia è altrettanto importante in quanto influisce sulla decisione di istituire una terapia e sul *follow-up*. Gli indici di funzionalità polmonare mostrano questa caratteristica permettendo di monitorizzare nel tempo ed in maniera non invasiva la gravità del processo morboso, la sua evoluzione e l'efficacia della terapia instaurata. Di recente è stato dimostrato che i valori della diffusione alveolo capillare ( $DL_{CO}$ ) e la desaturazione dell' $O_2$  nello sforzo massimale sono correlati con il danno parenchimale valutato mediante HRTC. Per tale motivo i livelli di  $DL_{CO}$  vengono routinariamente utilizzati per la valutazione dei pazienti con pneumopatia interstiziale.

## **Terapia**

L'approccio terapeutico alle pneumopatie interstiziali risulta complesso per la diversità dei quadri clinici che convergono in tali alterazioni strutturali e per la difficoltà di trattare quadri clinici in cui sono presenti ampie alterazioni degenerative irreversibili del parenchima polmonare. Utile quindi che la decisione terapeutica venga presa di comune accordo tra il medico ed il paziente il quale deve essere consapevole della difficoltà a volte di poter ottenere una guarigione clinica completa.

In aggiunta occorre spiegare al paziente il rationale di una terapia a volta a lungo termine e non priva di effetti collaterali al fine di ottenere il più delle volte stabilità del quadro clinico più che un miglioramento.

In genere, nonostante la notevole quantità di dati riguardanti l'azione dei corticosteroidi e degli immunosoppressori (aziotiprina, ciclofosfamide, metotrexate) nel trattamento delle pneumopatie interstiziali non sono presenti prove decisive sull'efficacia di uno tali approcci terapeutici ne della loro possibile associazione.

### **Corticosteroidi**

Il trattamento con corticosteroidi rappresenta un utile possibilità anche nei casi di fibrosi idiopatica in fase avanzata. In genere è possibile riscontrare un miglioramento soggettivo, in circa il 50% ed un miglioramento obbiettivo (Rx torace e test di funzionalità respiratoria) in circa il 25% dei pazienti trattati. L'efficacia dei corticosteroidi appare più elevata in quei soggetti con minore compromissione del quadro clinico, radiologico e funzionale.

È possibile iniziare un trattamento con dosi elevate per circa 6-8 settimane di prednisone (0,75-1 mg/Kg/die, fino ad un massimo di 80 mg/die). In caso di miglioramento la dose viene gradualmente ridotta ad un livello di mantenimento (circa 0,25 mg/Kg/die) per circa 4-6 mesi. In genere tale trattamento può essere proseguito per circa 1 anno. In caso di mancata risposta alla terapia o in caso di progressione si può considerare l'opportunità di un trattamento combinato con immunosoppressori o il passaggio ad un trattamento con i soli immunosoppressori.

### **Terapia combinata**

Due trattamenti che associano corticosteroidi ad immunosoppressori vengono comunemente adottati: 1) ciclofosfamide (125 mg/die) in combinazione con il prednisone (20 mg/die o a giorni alterni) mostra caratteristiche di risposta simile a quelle ottenute con il solo prednisone (circa 20% di risposte positive) sebbene è possibile ottenere risposte in quei soggetti che non hanno risposto alla sola terapia con corticosteroidi; 2) analoghi considerazioni si applicano al trattamento con aziotiprina (200 mg/die) in associazione con prednisone. L'utilizzazione di tali combinazioni va riservata a quei pazienti con risposta ridotta o assente ai corticosteroidi o in presenza di fattori di rischio per il trattamento cortisonico ad alto dosaggio (ipertensione, diabete, osteoporosi grave).

Il trattamento va monitorizzato con esami ematochimici completi con cadenza settimanale per il primo mese poi ogni 4-6 settimane. Il più elevato rischio di comparsa di patologie maligne è stato riportato solo durante il trattamenti immunosoppressivi a lungo termine.

### **Altri trattamenti**

L'uso di farmaci come la colchicina, penicillamina e ciclosporina è ancora in discussione vista l'esiguità di *trials* controllati che attestino la validità di tale approccio terapeutico. Sono in studio trattamenti alternativi con pentossifillina, un farmaco in grado di intervenire sui meccanismi dell'infiammazione, o con anti citochine.

La decisione della durata del trattamento rimane correlata alle risposte individuali. In genere si cerca di raggiungere una condizione stabile di malattia e quindi continuare il trattamento alla dose minima in grado di mantenere la stabilità clinica per circa un anno prima di provare a sospendere il trattamento. Tale approccio è valido in alcune interstiziopatie ma non nella pneumopatia interstiziale idiopatica dove la progressione è la regola.

Un problema terapeutico è la decisione di quando iniziare a trattare il soggetto. È opportuno ricordare che la comparsa dei sintomi, in primo luogo la dispnea, rappresenta un indice importante perché indica che il polmone ha ridotto le proprie potenzialità di riserva. Importantissimo è l'esame HRTC che può evidenziare alterazioni strutturali del parenchima polmonare ancora reversibili. Un dilemma è invece rappresentato dai pazienti asintomatici, ma con iniziali segni di interessamento interstiziale e lieve deficit degli indici funzionali. Attualmente si ritiene utile trattare tutti i pazienti sintomatici, i pazienti con quadro HRTC a vetro smerigliato, i pazienti con deficit moderato degli indici di funzionalità respiratoria, quelli con deficit progressivo degli indici di funzionalità respiratoria.

### **Trattamento chirurgico**

Il trapianto di polmone, in genere di un singolo polmone, rappresenta un importante approccio terapeutico particolarmente per la pneumopatia interstiziale idiopatica, con indici di sopravvivenza a tre anni confortanti. Uno dei problemi legati a tale trattamento è rappresentato dall'età avanzata dei soggetti, e più spesso l'evoluzione tumultuosa della malattia che non lascia spiragli di tempo sufficienti.

### **Trattamento delle complicanze**

L'evoluzione della malattia interstiziale, particolarmente nelle fasi avanzate, richiede un approccio terapeutico che preveda l'insorgenza di complicazioni. Prima tra tutte la comparsa dell'insufficienza respiratoria. Le complicanze cardiache in particolare l'insufficienza cardiaca e l'ipertensione polmonare sono le più frequenti cause di morte. Si consiglia l'impiego prudente dei diuretici e la somministrazione di digitale, sebbene in caso di insufficienza ventricolare destra la migliore misura terapeutica sia probabilmente l'adeguata ossigenazione. Nelle fasi avanzate della malattia frequente l'embolia polmonare ed infezioni delle basse vie respiratorie.

## **Forme particolari di pneumopatia interstiziale**

### **Fibrosi polmonare in corso di collagenopatie**

Il polmone può essere coinvolto in corso di patologie del collagene. Questi eventi rappresentano manifestazioni intratoraciche di patologie a carattere multiorganico.

### **Sclerosi sistemica**

L'interessamento polmonare in corso di sclerodermia è secondario solo a quello dell'esofago nelle complicanze viscerali della malattia. Le due principali manifestazioni possono essere rappresentate dall'ipertensione polmonare e dalla pneumopatia interstiziale. In un numero elevato di pazienti affetti da sclerosi sistemica progressiva si rilevano molto precocemente evidenze radiologiche di coinvolgimento polmonare sebbene l'evoluzione dei quadri clinici possa variare da soggetto a soggetto. È opportuno ricordare che la presenza di disturbi della deglutizione come spasmi e discinesie esofagee possono facilitare episodi ricorrenti di reflusso ed aspirazione cronica di materiale nelle vie aeree. La sclerodermia della parete toracica può interferire con l'attività respiratoria andando a limitare la motilità della gabbia toracica.

### **Lupus eritematoso sistemico (LES)**

Il LES è una malattia autoimmune sistemica ad eziologia ignota caratterizzata da un coinvolgimento di numerosi organi ed apparati e quindi caratterizzata da quadri clinici eterogenei. Le manifestazioni cliniche possono essere a carattere sistemico od interessare singoli organi od apparati. Sebbene il coinvolgimento polmonare in corso di LES non sia particolarmente severo, può comunque costituire un fattore di rischio per la vita del paziente. Il coinvolgimento polmonare, secondo le diverse casistiche sembra essere presente in circa il 50% dei casi sebbene il dati su base autoptica riportino frequenze più alte. Le forme frequenti di interessamento polmonare sono rappresentate dalle pleuriti, i versamenti pleurici, le polmoniti (polmonite lupica acuta e cronica), l'emorragia alveolare diffusa, l'ipertensione polmonare e la malattia tromboembolica.

Più raro, ma spesso presente anche in forma sub clinica lo sviluppo di una pneumopatia interstiziale cronica e progressiva. In genere i test di funzionalità polmonare possono evidenziare alterazioni di tipo restrittivo con una capacità di diffusione del monossido di carbonio precocemente compromessa. Lo studio del citogramma alveolare ottenuto mediante BAL può evidenziare un'alveolite linfocitaria che, di solito, si associa a una migliore risposta alla terapia immunosoppressiva.

### **Artrite reumatoide**

Al pari del LES, l'artrite reumatoide è una malattia autoimmune con interessamento prevalentemente articolare ma anche extra-articolare. Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio in corso di malattia è dovuto all'andamento sistemico della malattia ed è presente in circa il 20% dei pazienti sebbene le osservazioni autoptiche rivelano un interessamento polmonare decisamente superiore. Le alterazioni polmonari possono presentarsi in forma di malattia pleurica (versamenti con noduli sottopleurici), noduli polmonari isolati o multipli associati a pneumoconiosi nei minatori (sindrome di Caplan), emorragia polmonare e fibrosi interstiziale diffusa. La pneumopatia interstiziale può svilupparsi anche prima del coinvolgimento articolare e si accompagna ad alti titoli di fattore reumatoide. I pazienti trattati con metotrexate o sali d'oro possono sviluppare una

pneumopatia interstiziale da ipersensibilità ai farmaci. L'impiego della penicillamina nei pazienti affetti da artrite reumatoide è stato chiamato in causa nello sviluppo di una bronchiolite obliterante.

### **Sindrome di Sjögren**

In corso di tale connettivopatia le alterazioni polmonari possono essere determinate da una generale diminuzione delle secrezioni con conseguente lesione delle mucose. Il citogramma alveolare evidenzia una tipica infiltrazione linfocitaria. In genere, il processo morboso coinvolge le vie aeree superiori e di conduzione. Le piccole vie aeree possono essere colpite da una bronchiolite obliterante. L'incidenza delle localizzazioni a carico del parenchima polmonare non è esattamente valutabile con oscillazioni molto ampie in diversi studi.

### **Polimiosite e dermatomiosite**

In tale patologia il coinvolgimento polmonare interstiziale è stato evidenziato in solo il 5-10% dei pazienti affetti. Sono spesso riscontrabili alterazioni della funzione dei muscoli respiratori che alterano la dinamica respiratoria e possono determinare la comparsa di polmoniti da aspirazione.

### **Proteinosi alveolare polmonare**

La proteinosi alveolare è una rara condizione morbosa ad eziologia ignota caratterizzata dall'accumulo negli alveoli di materiale amorfo, eosinofilo, PAS positivo senza segni concomitanti di infiammazione e con conservazione delle strutture anatomiche polmonari. È una condizione morbosa eterogenea che si riflette sulla storia naturale della malattia. È un processo intra-alveolare che presenta aspetti clinici di pneumopatia interstiziale e con un quadro radiologico di consolidazione alveolare diffuso con ombre nodulari che si irradiano dalle regioni ilari. Tale malattia può manifestarsi come forma isolata su base genetica (assenza ereditaria di proteina B del surfattante), come forma idiopatica primitiva (circa il 50% dei casi di proteinosi alveolare) o comparire in corso di altre patologie quali esposizione a polveri, neoplasie maligne, infezioni croniche (proteinosi secondaria). Il materiale ritrovato è composto principalmente da una combinazione delle componenti fosfolipidica e proteica del surfattante prodotto dai pneumoniti di II tipo ed altre proteine ed immunoglobuline che vengono prodotte a livello alveolare. I macrofagi prelevati da tali alveoli risultano caratteristicamente infarciti di lipidi (corpi lamellari) e mostrano una ridotta capacità fagocitica in vitro. Utile come trattamento il lavaggio polmonare in grado, anche per lungo tempo, di migliorare la funzione polmonare compromessa.

### **Emolinfopatie polmonari e complicanze polmonari**

Le emolinfopatie possono determinare pneumopatie diffuse. Queste possono determinare danno polmonare per la diffusione del processo stesso, primitivo o

secondario, a livello polmonare, per l'azione di farmaci citotossici e/o radiazioni, per la ricorrenza di episodi flogistici polmonari (batteri, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*, micosi), reazioni da trapianto allogenico di midollo osseo. Questo gruppo di patologie si caratterizza per la presenza di un infiltrato linfocitario e plasmacellulare a carico del parenchima polmonare. Il quadro clinico è spesso aspecifico con sintomi respiratori come tosse secca, dispnea, emoftoe, broncospasmo. La polmonite interstiziale linfocitica è stata riscontrata in pazienti, soprattutto bambini, affetti da AIDS.

### **Eosinofili polmonari**

Le eosinofilie polmonari rappresentano un gruppo di patologie ad eziologia spesso ignota caratterizzate da infiltrazione infiammatoria del parenchima polmonare nella quale è possibile evidenziare polimorfonucleati eosinofili. Tali alterazioni possono essere accompagnate da eosinofilia nel sangue e nell'escreato. Sul piano clinico, è possibile individuare forme ad eziologia nota, che necessitano quindi di trattamenti specifici, e forme ad eziologia ignota o idiopatiche che possono avere una localizzazione esclusivamente polmonare o avere carattere sistemico che in genere mostrano una prognosi più severa ed un trattamento più complesso. Indipendentemente dalla causa, le eosinofilie polmonari possono manifestarsi con differenti quadri clinici riconducibili alla sindrome di Loffler (o polmonite eosinofila semplice), la polmonite eosinofila acuta e cronica.

### **Sindrome di Loffler**

È caratterizzata da infiltrati polmonari multipli, migranti e fugaci spesso associata ad eosinofilia ematica con sintomi clinici lievi o addirittura assenti. Tale disturbo può essere associato a numerosi agenti infettivi batterici o parassitari, farmaci, inalazione di pollini o sostanze vegetali. È stata descritta una forma simile in corso di neoplasie polmonari, di asma bronchiale allergico, nella sarcoidosi. In un terzo dei casi rimane idiopatica. Da un punto di vista eziopatogenetico, sembra essere determinata da una reazione allergica IgE o IgG (sottoclasse IgG4) che si manifesta a livello alveolare. La prognosi è eccellente.

### **Polmonite eosinofila acuta**

È una malattia acuta febbrile della durata di alcuni giorni accompagnata da mialgie, dolore toracico insufficienza respiratoria con ipossiemia. La malattia può presentare un decorso severo ed in alcuni casi può essere mortale. La terapia steroidea risulta particolarmente efficace.

### **Polmonite eosinofila cronica**

La polmonite eosinofila cronica è un'affezione cronica idiopatica ad evoluzione severa. Una storia anamnestica di patologia allergica è presente in circa il 50% dei soggetti. L'insorgenza della malattia è subdola e la diagnosi di conseguenza tardi-

va. Sintomi frequenti sono la tosse, dispnea, espettorazione, dolore toracico. L'esame radiologico evidenzia opacità sfumate a prevalente localizzazione periferica. Le sedi più interessate sono gli apici polmonari e le regioni ascellari. L'eosinofilia ematica è spesso documentabile e più frequente nelle forme severe. La polmonite eosinofila cronica ha caratteristiche che la rendono difficilmente differenziabile da altre pneumopatie interstiziali idiopatiche. La diagnosi trova conferma con la biopsia del polmone, che dimostra la presenza di un processo infiammatorio eosinofilo. È necessario ricordare, tuttavia, che molti pazienti con altre patologie possono presentare nel tessuto polmonare o nelle secrezioni respiratorie sia eosinofilia periferica che granulociti eosinofili; tra queste malattie vi sono l'asma bronchiale, la fibrosi polmonare idiopatica (come menzionato in precedenza) e alcune forme di vasculite granulomatosa. Il trattamento corticosteroidico appare particolarmente efficace sebbene frequenti le recidive alla sospensione del trattamento.

### **Sindrome di Churg-Strauss (granulomatosi allergica)**

Rappresenta una rara sindrome ad eziologia ignota caratterizzata da asma e/o rinite con marcata eosinofilia ematica, vasculite necrotizzante con granulomi eosinofili extravascolari. Compare in genere in soggetti giovani adulti. La vasculite a cellule giganti interessa principalmente le piccole arterie e le vene. Le alterazioni possono comparire in altri organi oltre il polmone. Frequente il versamento pleurico e pericardio. Alla radiografia del torace si evidenziano infiltrati polmonari, fugaci e migranti. Sono positivi gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) in più del 60% dei pazienti. La sindrome di Churg-Strauss, la granulomatosi di Wegener e la poliangite microscopica rappresentano le vasculiti polmonari ANCA associate.

### **Aspergillosi broncopolmonare allergica**

Rappresenta una condizione morbosa che si sviluppa secondariamente ad una reazione immunologica in presenza di spore di *Aspergillus fumigatus* e di altri miceti a distribuzione ubiquitaria. Tale reazione a livello polmonare genera un'alterazione polmonare cronica. Il meccanismo eziopatogenetico risiede nell'inalazione, intrappolamento e germinazione di spore fungine. La germinazione delle spore porta alla liberazione di elevati livelli di antigene nel lume bronchiale. Questo evento induce la produzione di IgE e/o IgG che porta allo sviluppo di una reazione antigene anticorpo in seno alle strutture bronchiali con rilascio di mediatori chimici e richiamo di cellule infiammatorie, in particolare eosinofili, con conseguente danno della parete bronchiale e sviluppo di bronchiectasie. Il decorso clinico può essere distinto in cinque fasi. Lo stadio acuto, un stadio di remissione in cui non sono evidenzibili segni clinici di malattia, uno stadio di esacerbazione caratterizzato da episodi di riacutizzazione con componente broncospastica più o meno accentuata ed uno stadio di rimodellamento del parenchima polmonare fino alla fibrosi irreversibile.

## **Linfoangioliomiomatosi**

La linfoangioliomiomatosi è una malattia rara che colpisce esclusivamente il sesso femminile in età fertile ad eziologia ignota. L'organo bersaglio è il polmone ove avviene una proliferazione non neoplastica di cellule muscolari lisce atipiche che interessa i bronchioli, le vene polmonari ed i linfatici. Le fibrocellule muscolari lisce immature possono proliferare nel tessuto polmonare attorno e nell'ambito delle strutture bronchiali, vascolari e linfatiche, determinando ostruzione locale o dando luogo a lesioni costrittive che si trasformano in cisti. Questo processo interessa anche i vasi linfatici e i linfonodi di altri distretti. In relazione alla comparsa dei sintomi nelle donne in età fertile grande interesse è stato attribuito a possibili squilibri estrogenici. La sintomatologia è dominata da dispnea, tosse ed emottisi, pneumotorace spontaneo, versamento chiloso. L'esame radiografico del torace evidenzia infiltrati reticolo-nodulari ed aree cistiche diffuse a nido d'ape su tutti i campi polmonari. A differenza delle altre pneumopatie interstiziali, i volumi polmonari sono normali o aumentati. La terapia per questa malattia polmonare progressiva non si è dimostrata particolarmente efficace la manipolazione ormonale effettuata mediante ovariectomia o somministrazione di tamoxifene non si è dimostrata di alcuna utilità, anche se il trattamento con medrossiprogesterone acetato (da 400 a 800 mg al mese da somministrare per via intramuscolare per circa 1 anno) ha determinato, in alcune pazienti, un miglioramento della sintomatologia dispnoica e potrebbe quindi essere preso in considerazione. In alcuni casi può essere indicato il trapianto polmonare.

## **Pneumopatia interstiziale associata a reazioni granulomatose**

### **Inalazione di polveri organiche ed inorganiche**

L'inalazione di polveri organiche può determinare polmoniti da ipersensibilità, o di particelle inorganiche come la silice, che provoca alveolite e innescare una reazione flogistica granulomatosa che porta alla pneumopatia interstiziale, sono responsabili di malattie granulomatose a eziologia nota (Tabella 1).

### **Sarcoidosi**

È la più importante tra le malattie granulomatose multisistemiche a eziologia ignota in cui la pneumopatia interstiziale costituisce un aspetto significativo. La lesione istologica fondamentale è rappresentata dal granuloma sarcoideo costituito da cellule epitelioidi cellule giganti multinucleate disposte radicalmente rispetto ad un nucleo pallido, con la presenza di cellule giganti multinucleate con uno scarso infiltrato linfocitario. Tale granuloma non è caseificante. Il quadro clinico è condizionato dall'interessamento multiviscerale dalla durata della malattia, dall'attività del processo granulomatoso. È possibile osservare quadri asintomatici e quadri da interessamento di organi specifici. Circa 1/3 dei pazienti presenta sintomi specifici come febbre, astenia, brividi e sudorazione notturna. I polmoni sono coinvolti in circa il 90% dei casi con sintomi associa-

**Tabella 1.** Principali forme di pneumopatie interstiziali

Eziologia nota	Eziologia ignota
	Non granulomatose
Agenti chimici: metalli (amianto) gas, farmaci	Interstiziopatia idiopatica criptogenetica (UIP)
Agenti fisici: radiazioni	Collagenopatie (sclerodermia, lupus eritematoso, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, polimiosite-dermatomiosite, emoderosi polmonare)
Agenti infettivi: polmonite da aspirazione, ARDS	Proteinosi alveolare Polmonite eosinofila Linfangioleiomiomatosi Amiloidosi Malattie ereditarie Malattie gastrointestinali croniche Epatopatie croniche Malattie trapianto contro ospite
	Granulomatose
Polveri inorganiche (berillio, silice)	Sarcoidosi Granulomatosi a cellule di Langerhans Granulomatosi di Wegener Granulomatosi allergica (Churg-Strauss)

ti quali tosse, dolore toracico. Si riconoscono 4 stadi del coinvolgimento polmonare il primo è caratterizzato da una linfadenopatia ilare bilaterale, il secondo è caratterizzato della linfadenopatia ilare con coinvolgimento parenchimale, il terzo è costituito da infiltrati polmonari interstiziali senza adenopatia il quarto da fibrosi interstiziale. I criteri diagnostici prevedono la valutazione clinica, radiologica ed istologica. La diagnosi istologica può essere ottenuta mediante biopsia transbronchiale in corso di broncoscopia. Lo studio istologico dei linfonodi può rappresentare una valida alternativa per la facile accessibilità di tali strutture. Il BAL ha un ruolo importante per le caratteristiche immunologiche precipue di tale processo morboso. L'incremento dei linfociti T-helper CD4 e l'aumento del rapporto endoalveolare dei CD4/CD8 rispetto al valore ottenuto nel sangue rappresenta un utile aiuto diagnostico. Di minore importanza il dosaggio dell'enzima sierico di conversione dell'angiotensina che può risultare aumentato nei pazienti con sarcoidosi, come ipercalcemia e l'ipercalciuria che possono essere aumentate in circa il 10% dei pazienti. La scintigrafia polmonare con gallio marcato non è diagnostica per sarcoidosi sebbene la fissazione del tracciante a livello delle ghiandole salivari e lacrimali presenta aspetti particolari (immagine a panda) ma può essere utile nell'analisi longitudinale dei pazienti. La malattia in alcuni casi si autolimita ed un miglioramento radiografico senza terapia si è osservato in circa il 70% dei soggetti con localizzazione linfonodale e nel 50% di quelli con iniziale interessamento parenchimale. I corticosteroidi rappresentano il trattamento di elezione.

### **Granulomatosi a cellule di Langerhans (granuloma eosinofilo o istiocitosi X)**

È una patologia interstiziale del polmone rara legata al fumo che colpisce prevalentemente i giovani adulti. Viene chiamata in causa per 1-5% delle pneumopatie interstiziali a eziologia ignota. Il tipo di cellula indicativo della malattia è rappresentato dalla cellula di Langerhans di derivazione monocito macrofagica. Al microscopio elettronico è evidente una classica inclusione citoplasmatica pentalaminare definita granulo di Birbeck (corpo X). Sebbene tali elementi cellulari possano essere evidenziati in altre pneumopatie interstiziali o nei soggetti fumatori, nella istiocitosi X tali cellule appaiono ammassate in grappoli ed aumentano significativamente di numero. In questa condizione patologica la percentuale di cellule di Langerhans rinvenute nel BAL è notevolmente superiore a quella riscontrata in qualsiasi altra patologia, essendo pari a circa il 3%. Tali cellule sembrano derivare dalla cellula dendritica, che è dotata di uno specifico antigene di superficie CD1a che è possibile localizzare mediante anticorpi specifici.

Nelle fasi iniziali le lesioni sono localizzate prevalentemente a livello dei bronchioli più piccoli ed a livello dei piccoli vasi arteriosi e venosi con una distribuzione broncovascolare. Nelle fasi avanzate le lesioni sono localizzate nel parenchima polmonare con aspetto tipicamente stellato. Nelle fasi finali compare la fibrosi con formazione di spazi cistici.

La malattia può rimanere confinata al polmone o interessare uno o più distretti ossei (ossa lunghe, colonna vertebrale, cranio o mandibola). In una piccola percentuale di pazienti è possibile avere un interessamento endocrino con coinvolgimento ipofisario ed il reperto di diabete insipido, nella sindrome nota come *malattia di Hand-Schüller-Christian*. In età pediatrica il quadro clinico a volte fulminate rappresenta la forma viscerale ed è denominata malattia di Letterer-Siwe.

I sintomi clinici sono aspecifici. La diagnosi può essere occasionale per la comparsa di un pneumotorace spontaneo. Nei casi sintomatici, la tosse, la dispnea ed il dolore toracico, astenia, febbre e calo ponderale rappresentano sintomi frequenti. La diagnosi è semplificata nel caso di presenza contemporanea di lesioni ossee. Il reperto radiografico è caratterizzato da un infiltrato reticolo-nodulare e spazi cistici che risparmiano gli angoli costofrenici e non alterano i volumi polmonari. I test di funzionalità polmonare possono segnalare la coesistenza di alterazioni ostruttive e restrittive. Con il progredire della malattia, può svilupparsi un quadro ostruttivo sempre maggiore, con reperti radiografici simili a quelli della broncopneumopatia cronica ostruttiva in fase avanzata. È riferita regressione della malattia nei pazienti che avevano smesso di fumare mentre non è dimostrato alcun significato degli steroidi nella gestione terapeutica della malattia.

### **Amiloidosi**

Deposizione di sostanza amiloide nel polmone si può rinvenire in corso di un'amiloidosi primitiva sistemica o di una discrasia plasmacellulare. L'amiloide si

depone nei setti e nei capillari alveolari. Il sintomo principale è rappresentato dalla dispnea. Lo studio radiologico del torace evidenzia infiltrati reticolo-nodulari. Lo studio funzionale rileva la presenza di un deficit ventilatorio di tipo restrittivo.

### **Malattia del trapianto contro l'ospite**

In una percentuale elevata di pazienti sottoposti ad un trapianto di midollo osseo ed in una percentuale variabile dal 20 al 50% dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare o cardiopolmonare è possibile evidenziare la comparsa di una bronchiolite obliterante con interessamento dei bronchioli terminali con un deficit ostruttivo ingravescente. Tale reazione rappresenta una reazione immunologica di aggressione del trapianto nei confronti dell'ospite (*graft versus host disease*). La malattia compare come un'infezione durante una crisi di rigetto. A volte può avere un esordio insidioso con la comparsa di tosse, dispnea ingravescente, sindrome ostruttiva. Il quadro istologico risulta caratterizzato da infiltrati infiammatori diffusi costituiti da linfociti e polimorfonucleati.

### **Vasculiti granulomatose**

Alcune forme di vasculite associate a lesioni di tipo granulomatoso possono interessare il solo polmone o coinvolgerlo come parte di un processo morboso a carattere multisistemico.

### **Granulomatosi di Wegener**

È una vasculite granulomatosa necrotizzante ad eziologia ignota delle vie aeree con glomerulonefrite e vasculite sistemica. Gli organi coinvolti sono il tratto respiratorio superiore, i polmoni e il rene. Altri organi frequentemente interessati dalla malattia sono l'occhio, la cute e i nervi periferici. Sono descritte forme acute, subacute e casi ad esordio insidioso. Sono colpiti prevalentemente soggetti adulti di entrambi i sessi con eguale frequenza.

Il quadro istologico è caratterizzato da una vasculite, dalla necrosi, e dall'infiammazione. In particolare la vasculite interessa principalmente le arterie, le venule e non risparmia i capillari (capillarite). I neutrofilii più spesso sono gli elementi principali della reazione infiammatoria insieme a cellule giganti tipo Langhans. La necrosi è irregolare ("a carta geografica"). È possibile evidenziare un'estesa alveolite con essudato fibrinoso ed aspetti di polmonite in via di organizzazione (BOOP). A livello renale frequente il riscontro di una glomerulonefrite necrotizzante focale o diffusa. I disturbi a carico dell'albero respiratorio superiore sono molto frequenti (90% dei casi): rinorrea sieropurulenta od ematica, sinusite, ulcerazioni della mucosa orale e nasale, perforazione del setto nasale, otite media per chiusura della tuba di Eustachio e secondaria ipoacusia di trasmissione. Parallelamente la tosse, l'emottisi, la pleurite, la dispnea ingravescente indicano l'interessamento del tratto respiratorio inferiore. La stenosi subglottica è più frequente in soggetti giovani. Le complicazioni renali vanno da lievi deficit della

funzione renale fino ad insufficienza renale conclamata. Il marker sierologico della granulatosi di Wegener è rappresentato dagli ANCA, in particolare con pattern citoplasmatico (c-ANCA), presenti nel 90% dei pazienti con malattia attiva. La diagnosi di granulatosi di Wegener si basa sulla dimostrazione di vasculite granulomatosa necrotizzante in campioni ottenuti da biopsie polmonari e renali. La malattia se non trattata ha prognosi severa con una mortalità superiore all'80%. Utili trattamenti immunosoppressivi (ciclofosfamide 2 mg/Kg/die) e cortisonici (prednisone 1 mg/kg/die). L'uso del metotrexate (10-20 mg/settimana) può essere efficace.

### **Sindrome di Churg-Strauss (granulatosi allergica)**

Già trattata nel gruppo delle eosinofilie polmonari.

### **Lecture consigliate**

- Allen IN, Davis WB (1994) Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1423-1438
- American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304
- Corris PA (2003) Lung transplantation. Bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest Surg Clin N Am* 13:543-557
- Costabel U, Guzman J (2001) Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7:255-261
- Fujimoto K, Kubo K, Yamaguchi S et al (1995) Eosinophil activation in patients with pulmonary fibrosis. *Chest* 48-54
- Glassberg MK (2004) Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 25:573-582
- Gross TJ, Hunninghake GW (2001) Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 345:517-525
- Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R (1995) Changes in pulmonary function test results after one year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 305-310
- Helmert R, Galvin J, Hunninghake GW (1991) Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest* 100:235-238
- Hoffman RM, Rogers RM (1991) Serum and lavage lactate dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 143:42-46
- Hunninghake GW, Kalica AR (1995) Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:915-918
- Kallenberg CG, Rarok A, Stegeman CA, Limburg PC (2002) New insights into the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 1:61-66
- Lacasse Y, Israel Assayag E, Laviolette M, Cormier Y (2004) Clinical and immunopathological aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Rev Mal Respir* 21:769-781
- Lahdensuo A, Korpela M (1995) Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Chest* 108:316-319
- Latsi PI, Wells AU (2003) Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 15:748-755
- Peters SG, McDougall JC, Douglas WW et al (1993) Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 103:101-104

- Phillips RJ, Burdick MD, Hong K et al (2004) Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 114:438-446
- Raghu G (1995) Interstitial lung disease: A diagnostic approach (are CT scan and lung biopsy indicated in every patient?) *Am J Respir Crit Care Med* 151:909-914
- Reynolds HY (1987) Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 135:250-263
- Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA et al (1995) Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar haemorrhage - a primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:2037-2040
- Selman M, King TE, Pardo A et al (2001) Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implication for therapy. *Ann Intern Med* 134:136-151
- Soler P, Kambouchner M, Valeyre D, Hance AJ (1992) Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Annu Rev Med* 43:105-115
- Venkateshiah SB, Thomassen MJ, Kavuru MS (2004) Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical manifestations and optimal treatment strategies. *Treat Respir Med* 3:217-227

## I tumori del polmone

L. PORTALONE, A. SUCCU

### Epidemiologia

Il carcinoma polmonare è definito dall'Organizzazione Mondiale di Sanità una malattia dalle proporzioni epidemiche: nel 1985 i nuovi casi sono stati 896000 (11,8% di tutti i casi di tumore), mentre nel 1990 sono saliti a 1040000 (12,8% di tutti i nuovi casi di tumore) ed il numero è in continua crescita (al tasso di 0,5% all'anno).

A livello mondiale, è il tumore più frequente nel sesso maschile (17,6% di tutti i nuovi casi); in Europa tale percentuale sale al 21%, essendo responsabile del 29% di tutte le morti per neoplasia nell'uomo. Nella Comunità Europea i tassi d'incidenza più bassi si registrano in Portogallo, Spagna, Francia, mentre i più elevati sono stati segnalati fra i maschi del Regno Unito, Belgio, Olanda. Nel sesso femminile, le corrispondenti percentuali sono sensibilmente inferiori essendo rispettivamente pari al 4 e 8%. Anche se negli ultimi decenni, a causa del diffondersi nel sesso femminile dell'abitudine tabagica, l'incidenza della malattia fra le donne è andata progressivamente aumentando, così che il rapporto tra maschi e femmine è passato dal 5:1 di circa 20 anni fa all'attuale 2,1:1. Nel mondo, il carcinoma polmonare rappresenta per frequenza, nel sesso femminile, il quinto tipo di neoplasia.

In Italia, si hanno percentuali che si collocano ai livelli medio-alti europei; il numero di nuovi casi di carcinoma polmonare continua ad aumentare, rappresentando la prima causa di morte (nel 1998 rappresentava il 9% della mortalità generale negli uomini), con un picco d'incidenza che si colloca tra la quinta e la sesta decade di vita. Oltre un terzo dei nuovi casi è diagnosticato in soggetti con età superiore a 70 anni. Essendo la letalità del carcinoma polmonare molto alta, intorno al 90%, i tassi di mortalità rispecchiano fedelmente i tassi d'incidenza. In recenti studi si è osservato che, sia l'incidenza che la mortalità del tumore polmonare nel sesso maschile tendono a decrescere, mentre nel sesso femminile il trend è in ascesa (EAPC -1,4 e -1,6%).

### Fattori di rischio

#### Fumo di sigaretta

Diversi studi hanno dimostrato inequivocabilmente che il fumo di sigaretta aumenta il rischio per carcinoma polmonare sino a 22 volte nell'uomo e a 12 vol-

te nella donna. Vi è una grande quantità di prove a sostegno di tale affermazione:

1. Numerosi studi epidemiologici sono concordi nel confermare la stretta relazione di causalità esistente tra fumo ed insorgenza di neoplasie polmonari.
2. Nella fase corpuscolata e gassosa del fumo di tabacco sono contenute centinaia di sostanze chimiche, molte delle quali hanno proprietà cancerogene per le cellule in coltura e per gli animali di laboratorio. Tra di esse, gli idrocarburi policiclici (ad es. benzopirene, benzoantracene), le nitrosamine, i composti contenenti nickel e cromo, e i radicali liberi dell'ossigeno.
3. Il fumo di sigaretta è in grado di modificare l'equilibrio tra le diverse attività enzimatiche presenti nel tessuto polmonare, potenziando quelle che facilitano la carcinogenesi (aril-idrocarburo idrossilasi) o inibendone altre ad azione protettiva (glutazione transferasi).
4. In un soggetto fumatore il rischio di contrarre il carcinoma polmonare nell'arco della propria vita è del 18%. Il rischio è correlato con le sigarette fumate (pacchetti/anno), con l'età d'inizio, con la quota di nicotina presente nelle sigarette, con la profondità d'inalazione del fumo e con la presenza/assenza di filtro. Negli ex fumatori il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi alla cessazione del fumo. Anche i fumatori di pipa e di sigaro presentano un rischio aumentato, sebbene questo sia inferiore a quello dei fumatori di sigarette con un rapporto di 1:3. Svatiati studi epidemiologici hanno inoltre attribuito al fumo passivo un rischio relativo di decesso per carcinoma polmonare a 1,19. Gli istotipi maggiormente correlati al fumo di sigaretta sono il carcinoma squamoso e quello indifferenziato a piccole cellule, mentre l'associazione risulta più debole per l'adenocarcinoma e il carcinoma indifferenziato a grandi cellule.

## Esposizione professionale

La percentuale dei carcinomi polmonari attribuibile all'esposizione a carcinogeni professionali varia dall'1 al 40% dei casi. Per alcune sostanze l'associazione causale è stata accertata, per altre è fortemente sospetta (Tabella 1).

**Tabella 1.** Associazione fra carcinogeni di tipo professionale e carcinoma polmonare

Associazione accertata	Associazione fortemente sospetta	Associazione dubbia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asbesto</li> <li>• Clororometilere</li> <li>• Radiazioni</li> <li>• Mostarde azotate</li> <li>• Idrocarburi aromatici</li> <li>• Sali di cromo</li> <li>• Cadmio</li> <li>• Arsenico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloro vinile</li> <li>• Alluminio</li> <li>• Acronitrile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Silice</li> <li>• Berillio</li> <li>• Fibre minerali</li> <li>• Isopropanolo</li> </ul>

Molte di queste sostanze chimiche, benché di origine lavorativa sono normali inquinanti ambientali. L'asbesto (amianto) è un minerale naturale costituito da magnesio e silicato di calcio, usato nell'industria (ad es. nella fabbricazione di materiale isolante, produzione di freni e frizioni, prodotti per l'edilizia, plastiche, vernici) è noto per la capacità di indurre il mesotelioma della pleura e di aumentare notevolmente il rischio di contrarre il carcinoma bronco-polmonare.

### **Predisposizione genetica**

Diversi studi di genetica molecolare hanno documentato l'acquisizione, da parte delle cellule tumorali polmonari, di un gran numero di lesioni genetiche, quali l'attivazione di oncogeni dominanti e l'inattivazione di soppressori tumorali o oncogeni recessivi. Famiglie di oncogeni responsabili della crescita del tumore polmonare sono il k-ras, presente soprattutto negli adenocarcinomi, l'erB-B, di più frequente riscontro nei tumori polmonari non a piccole cellule, l'amplificazione del gene c-myc e l'inattivazione del gene oncosoppressore p53. La mutazione di questo gene che fisiologicamente inibisce la divisione cellulare, proteggendo le cellule dall'accumulo delle mutazioni e quindi favorendo l'evoluzione verso l'apoptosi, è stata la più comunemente osservata in particolare nei tumori polmonari a piccole cellule.

Lo sviluppo del carcinoma polmonare rappresenta il risultato dell'accumulo di anomalie genetiche che, in gran parte, conseguono all'esposizione a fattori mutageni ambientali. Tuttavia, il rischio di sviluppare questa neoplasia potrebbe anche dipendere da anomalie, trasmesse ereditariamente, di "geni" coinvolti nel metabolismo dei composti chimici ad attività mutagena e nel controllo della crescita cellulare. L'identificazione di tali geni, ha portato al riconoscimento, in alcuni pazienti affetti da neoplasia polmonare, di una maggiore attività dell'enzima aril-idrocarburo idrossilasi e dell'enzima 4-debrisoquina idrossilasi. Entrambi questi enzimi metabolizzano gli idrocarburi policiclici di provenienza ambientale in composti ad attività cancerogena più elevata. I soggetti con maggiore attività enzimatica di aril-idrocarburo idrossilasi presentano un maggior rischio di sviluppare una neoplasia polmonare.

### **Inquinamento atmosferico**

Anche l'inquinamento atmosferico urbano e industriale svolge un ruolo, anche se certamente meno rilevante rispetto a quello del fumo di tabacco. Per contro è accertato che fumo e inquinamento atmosferico esercitano un ruolo sinergico. Un importante fattore ambientale è il radon, un gas radioattivo, che si ottiene dal decadimento dell'uranio ed è capace di indurre mutazioni nel DNA. In alcune zone geografiche il radon è emesso dal suolo e dall'acqua, oltre che da materiali da costruzione; l'effetto cancerogeno è accertato nel caso delle esposizioni intense, come accade nei lavoratori delle miniere.

Nella popolazione urbana si registra un lieve incremento dell'incidenza del carcinoma polmonare rispetto a quello rurale, anche dopo normalizzazione del-

l'abitudine tabagica; questo è da porre in relazione alla concentrazione atmosferica in benzopireni e idrocarburi contenuti nelle fuliggini, derivati dai residui incombusti del carbon fossile.

### **Patologia pregressa**

Il carcinoma polmonare, più frequentemente l'adenocarcinoma, può insorgere su un'area cicatriziale, esito di un pregresso processo infiammatorio cronico. Inoltre, patologie, quali fibrosi polmonare, sarcoidosi, sclerodermia, asbestosi, silicosi, tubercolosi, BPCO, si associano con modesti aumenti del rischio relativo di carcinoma polmonare.

### **Prevenzione**

Nel campo dell'oncologia polmonare particolare importanza assumono la prevenzione primaria, che consiste nell'attuazione di tutte quelle misure che preven- gono la carcinogenesi, e la prevenzione secondaria o *screening* che identifica la lesione tumorale in fase preclinica soprattutto nei soggetti a rischio.

La *prevenzione primaria* è indirizzata ai soggetti sani. La strategia è quella di minimizzare l'esposizione ad agenti riconosciuti o sospetti di essere cancerogeni polmonari nell'uomo. Per i cancerogeni legati allo stile di vita ed a comportamenti individuali l'unica possibilità è l'educazione sanitaria della popolazione. Accertato il ruolo preponderante del fumo di tabacco nell'eziologia del carcinoma polmonare, il provvedimento di prevenzione primaria più efficace è la semplice abolizione dell'uso del tabacco. Sfortunatamente, il problema della lotta al fumo di tabacco presenta notevolissime difficoltà, sia a livello sociale per le sue implicazioni economiche, sia a livello individuale. Attualmente si preferisce porre attenzione a prevenire il diffondersi dell'abitudine tabagica nei giovani, mediante opportuni programmi di educazione scolastica, e al proibire il fumo di tabacco in ambienti pubblici e in aree lavorative.

La *prevenzione secondaria* consiste nella diagnosi precoce, possibilmente nella fase preclinica e nel conseguente trattamento tempestivo. A riguardo, negli Stati Uniti agli inizi degli anni '70, furono avviati tre importanti progetti di "diagnosi precoce", che miravano a verificare il possibile incremento di diagnosi presintomatiche, mediante una radiografia del torace associata o meno alla ricerca di cellule neoplastiche nell'espettorato. I risultati vennero interpretati in senso negativo e sulla scorta di tali rilievi l'OMS stabilì che l'anticipo diagnostico non modificava la storia naturale della malattia.

In seguito, gli studi vennero rivalutati ma un passo molto importante venne fatto con l'introduzione delle innovazioni tecnologiche di *imaging* toracico portate dall'uso della tomografia assiale computerizzata (TAC). Le prime segnalazioni di impiego della TAC spirale per lo *screening* della neoplasia polmonare risalgono agli inizi degli anni '90. Recentemente uno studio americano (ELCAP)

ha confrontato l'impiego della TAC spirale a basso dosaggio e del radiogramma standard del torace, dimostrando che la TAC possiede una netta superiorità rispetto al radiogramma, nel riconoscimento di noduli non calcifici con una frequenza 3 volte maggiore ha inoltre una sensibilità diagnostica per neoplasia 4 volte maggiore ed è in grado di evidenziare neoplasie allo stadio iniziale con una frequenza 6 volte maggiore. In realtà, l'opportunità di promuovere un programma di screening con TAC spirale per il carcinoma del polmone è ancora controversa, poiché non tutti sono d'accordo nel ritenere che la diagnosi precoce sia in grado di modificare favorevolmente la mortalità; inoltre è molto elevato il rischio di falsi positivi e, in misura minore, negativi. Incide, infine, l'alto costo della metodica che condiziona anche la ricerca e la sperimentazione allargata. Manca attualmente un marcatore affidabile che permetta di identificare la presenza della neoplasia precocemente, attraverso una ricerca nel sangue o nell'espettorato; ad esempio, per questo assume la massima importanza una corretta attenzione alla sintomatologia d'esordio ed una sollecita vigilanza nelle categorie a rischio.

## Anatomia patologica

Il carcinoma polmonare nel 90% dei casi si sviluppa dall'epitelio bronchiale, da un clone maligno che, in base al grado di differenziazione ed alla progressiva trasformazione, assume una propria eterogeneità da un punto di vista sia biologico che morfologico. È accertato che il periodo che intercorre fra l'esposizione agli agenti cancerogeni e lo sviluppo della neoplasia clinicamente evidente può durare diverse decadi. Questo periodo comprende classicamente quattro fasi principali: iniziazione, promozione, conversione e progressione. Durante la fase di iniziazione si ha una precoce, rapida e in gran parte irreversibile trasformazione cellulare caratterizzata da mutazioni del materiale genetico conseguenti all'esposizione ai carcinogeni. La promozione è un processo più graduale durante il quale una cellula iniziata acquista caratteristiche sempre più maligne. Nella conversione e progressione si hanno ulteriori mutazioni in virtù delle quali la lesione acquista una tendenza all'invasione dei tessuti contigui ed alla metastatizzazione. Secondo la classificazione istopatologica dell'OMS, oltre il 95% delle neoplasie polmonari sono riconducibili a quattro istotipi principali: a) carcinoma squamoso o epidermoide; b) adenocarcinoma (con la variante bronchioloalveolare); c) carcinoma indifferenziato a grandi cellule d) carcinoma indifferenziato a piccole cellule o microcitoma (SCLC) (Tabella 2).

In base a criteri topografici, il carcinoma squamoso e il carcinoma indifferenziato a piccole cellule hanno un'insorgenza generalmente centrale, mentre l'adenocarcinoma, il carcinoma a grandi cellule ed il carcinoma bronchioloalveolare hanno un'origine generalmente periferica.

In relazione all'uniformità terapeutica, per le caratteristiche biologiche e per la prognosi, il carcinoma squamoso, l'adenocarcinoma e il carcinoma indifferenzia-

**Tabella 2.** Classificazione istologica dei tumori polmonari epiteliali (WHO/IASLC 1999)

Benigni	
Papilloma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• squamoso</li> <li>• ghiandolare</li> <li>• misto</li> </ul>
Adenomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adenoma alveolare</li> <li>• adenoma papillare</li> <li>• adenomi di tipo salivare</li> <li>• cistoadenoma mucinoso</li> </ul>
Lesioni preinvasive	
Displasia squamosa/carcinoma in situ	
Iperplasia adenomatosa atipica	
Iperplasia neuroendocrina idiomatica diffusa	
Lesioni invasive	
Carcinoma squamoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• papillare</li> <li>• a cellule chiare</li> <li>• a piccole cellule</li> <li>• basaloide</li> </ul>
Carcinoma a piccole cellule	
Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acinare</li> <li>• papillare</li> <li>• bronchiolo-alveolare               <ul style="list-style-type: none"> <li>- non mucinoso (a cellule di Clara)</li> <li>- mucinoso</li> <li>- misto</li> </ul> </li> <li>• solido con produzione di muco</li> <li>• misto</li> </ul>
Carcinoma a grandi cellule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroendocrino</li> <li>• basaloide</li> <li>• linfoepiteliale</li> <li>• a cellule chiare</li> <li>• a fenotipo rabdoide</li> </ul>
Carcinoma adenosquamoso	
Carcinoma con elementi pleiomorfi, sarcomatoidi o sarcomatosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a cellule fusate</li> <li>• carcinoma pleomorfo</li> <li>• carcinoma a cellule giganti</li> <li>• blastoma</li> <li>• carcinosarcoma</li> </ul>
Carcinoidi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tipico</li> <li>• atipico</li> </ul>
Carcinoma di tipo salivare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma mucoepidermoide</li> <li>• carcinoma adenoidocistico</li> </ul>

to a grandi cellule sono raggruppati sotto la dizione comune “carcinoma polmonare non a piccole cellule” (NSCLC).

Il *carcinoma squamoso* origina dalle cellule basali dell’epitelio bronchiale, attraverso vari gradi di displasia, evolve fino alla forma di carcinoma *in situ* e successivamente verso quella di carcinoma invasivo. È l’istotipo più frequente nei fumatori; interessa prevalentemente le vie aeree di maggior calibro e si presenta

come massa infiltrante le regioni ilari. A causa della localizzazione centrale è facilmente diagnosticabile, sia per una ricca sintomatologia broncopolmonare che per la semplice accessibilità fibrobroncoscopica. Inoltre, l'efoliazione spontanea delle cellule consente talvolta una diagnosi precoce già attraverso l'esame citologico dell'espettorato. La prognosi migliore di questo istotipo è rapportabile alla sua tendenza a rimanere intratoracico sino a una fase relativamente tardiva della sua storia naturale.

L'*adenocarcinoma* origina dall'epitelio di bronchi di calibro inferiore quindi più distali, insorge più frequentemente in sede periferica e per tale motivo non dà spesso sintomatologia polmonare: la presentazione radiologica più comune è quella di una lesione parenchimale isolata. Ha un'elevata tendenza alla metastatizzazione. Nell'ambito dei tumori ghiandolari il sottotipo bronchiolo-alveolare (a cellule mucinose, a cellule di Clara, del tipo misto) presenta un'elevata tendenza alla diffusione locale della malattia, ma una minore incidenza di metastasi a distanza. Nel 75% dei casi si manifesta radiologicamente come nodulo polmonare o come isolato addensamento pneumonico, nel restante 25% la neoplasia è multicentrica, bilaterale, simulando quadri di tipo reticolo-nodulare o pseudoinfiammatorio. In alcuni casi si manifesta policentricamente avvalorando l'ipotesi di una genesi contemporanea multipla.

Il *carcinoma indifferenziato a piccole cellule* o *microcitoma* ha una prevalente localizzazione centrale, costituisce circa il 20% dei carcinomi polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. È la neoplasia a più alto grado di malignità, dotata di notevole capacità di diffusione a distanza per via ematica e linfatica con un esordio clinico che può essere riferito a metastatizzazione precoce.

Il *carcinoma indifferenziato a grandi cellule* è considerato come una singola entità per il quale la diagnosi è di esclusione dagli altri istotipi. Tuttavia sia l'andamento biologico che la risposta alla terapia di questo istotipo sono molto simili a quelli dell'adenocarcinoma.

## Inquadramento clinico

Al momento della diagnosi, soltanto il 6% dei soggetti è asintomatico e la malattia viene individuata occasionalmente, mentre la maggioranza dei pazienti alla diagnosi presenta uno o più sintomi aspecifici (astenia, tosse, dispnea, perdita di peso, emoftoe, dolore, anoressia) in relazione alla sede, dimensione, estensione, istotipo. Nelle *forme centrali*, la sintomatologia è legata a una lesione endobronchiale con tosse secca o produttiva, sibili bronchiali fissi, polmonite ostruttiva accompagnata da febbre, brividi e ristagno di secrezioni con comparsa di espettorato mucopurulento.

Nelle *forme periferiche* possono manifestarsi algie toraciche come semplice irritazione pleurica (pleurodinia) o come dolore per interessamento metastatico della pleura o per infiltrazione diretta della parete toracica. La dispnea è un sintomo frequente e comune sia nelle forme centrali che periferiche. La sintomato-

logia inoltre può essere legata alla diffusione intratoracica del tumore con altri organi e tessuti:

- *Sindrome di Pancoast*, determinata da tumori subpleurici dell'apice polmonare che si localizzano nelle vicinanze del plesso brachiale e possono infiltrare le radici nervose C8, T1, T2, provocano dolore alla spalla, al lato ulnare dell'avambraccio e atrofia muscolare.
- *Sindrome di Bernard-Horner*. Il tumore può attraversare la pleura ed estendersi alla parete toracica causando distruzione della I e II costa, oppure estendersi verso i corpi vertebrali con il coinvolgimento della catena dell'ortosimpatico e del ganglio stellato da parte del tumore ed è caratterizzata da enoftalmo, ptosi palpebrale, miosi. All'esame obiettivo si può valutare un aumento del dolore nell'abduzione delle braccia, atrofia dei muscoli delle mani e perdita del riflesso tricipitale.
- *Sindrome della vena cava superiore*. È dovuta alla compressione della vena omologa da parte del tumore: il paziente presenta edema del collo, palpebrale e facciale associato a dilatazione delle vene del collo della spalla e degli arti superiori.
- *Paralisi del nervo laringeo ricorrente e del frenico*. La prima si osserva frequentemente nelle neoplasie che originano dal lobo superiore sinistro, determinando disфония da paralisi della corda vocale sinistra, per infiltrazione diretta o da parte dei linfonodi mediastinici interessati, del nervo laringeo ricorrente che decorre al di sotto dell'arco aortico a sinistra; la seconda, che può essere bilaterale, determina l'innalzamento dell'emidiaframma interessato.
- *Versamento pleurico*. È conseguente di solito all'invasione della pleura viscerale e/o parietale da parte della neoplasia o, più raramente, a drenaggio difficoltoso del liquido pleurico da ostruzione linfoghiandola.

La sintomatologia legata alla diffusione extratoracica del tumore polmonare include sintomi da metastasi cerebrali, ossee, epatiche, linfonodali, surrenali. La frequenza di tali metastasi varia in rapporto al tipo cellulare e alla differenziazione istopatologica, risultando più elevata nei tumori polmonari a piccole cellule e nelle forme poco differenziate. Nei tumori polmonari non a piccole cellule le metastasi a distanza sono predominanti negli adenocarcinomi, seguiti dai carcinomi a grandi cellule e da quelli a cellule squamose. Il carcinoma polmonare può quindi esordire con sintomi legati a:

- *Metastasi cerebrali*. Sono frequenti all'autopsia nel 38% dei casi; i sintomi sono rappresentati da sintomi non focali: cefalea, nausea, vomito. La cefalea è il sintomo più frequente, inizialmente remittente e si presenta tipicamente al mattino; gradualmente, aumenta di durata e frequenza per aumento della pressione endocranica. I sintomi focali, meno frequenti, sono rappresentati da emiparesi, deficit di nervi cranici, perdita del campo visivo. Tipica è la comparsa di crisi di epilessia Jacksoniana, caratterizzata da una vera e propria crisi epilettica scuotente localizzata ad un distretto periferico (un arto o un emisoma), generalmente senza perdita di coscienza, seguita talvolta dalla persistenza di paresi della parte.
- *Metastasi ossee*. La presenza di metastasi ossee (frequenti nel 25% dei casi al riscontro autoptico) può provocare dolore osseo, fratture patologiche, ipercal-

cemia, deficit neurologici e immobilità. Le sedi più comuni sono la colonna vertebrale, la pelvi, le coste e il femore.

- *Metastasi epatiche.* Sono presenti all'autopsia nel 30% dei pazienti con carcinoma a cellule squamose ed nel 60% dei pazienti con tumore polmonare a piccole cellule; possono determinare disfunzioni biochimiche epatiche (aumento ALT, AST, fosfatasi alcalina, LDH), anoressia, ostruzione biliare.
- *Metastasi surrenaliche.* Sono presenti nel 25-40% dei pazienti con carcinoma polmonare, clinicamente silenti, la diagnosi è posta mediante TC addominale e biopsia.

I tumori broncopolmonari sono anche responsabili di sintomi non direttamente correlati all'invasione bronchiale o alla presenza di metastasi a distanza. Questi sintomi sono determinati dalla produzione da parte delle cellule tumorali di ormoni o sostanze simil-ormonali responsabili di quadri clinici noti come sindromi paraneoplastiche (Tabella 3). La loro frequenza varia a seconda del tipo istologico, prevalendo nel SCLC e nell'adenocarcinoma. I quadri paraneoplastici più frequenti sono l'osteopatia ipertrofica, l'inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH), l'iperparatiroidismo (sindrome simil-cushingoide), l'ipercalcemia non metastatica e le sindromi neuromuscolari.

- L'osteopatia ipertrofica è caratterizzata dalla formazione di tessuto osseo del periostio a carico delle ossa lunghe con o senza clubbing digitale e dolore di tipo artrosico asimmetrico.
- L'inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH) è solitamente diagnosticata nei pazienti con SCLC. Tale sindrome nella metà dei pazienti è attribuibile a una secrezione ectopica di ADH, nella restante metà è dovuta a un alterato rilascio del peptide da parte dell'ipofisi posteriore. Il quadro clinico può essere caratterizzato da anoressia, nausea, vomito, confusione fino al coma, in rapporto al rapido decremento della sodiemia.

**Tabella 3.** Sindromi paraneoplastiche associate a tumore polmonare

<p>Endocrine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S. di Cushing</li> <li>• Ipercalcemia non metastatica</li> <li>• S. da inappropriata secrezione di ADH</li> <li>• Ginecomastia</li> </ul>	<p>Cutanee</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertricosi lanuginosa acquisita</li> <li>• Eritema gyratum</li> <li>• Eritrodermia</li> <li>• Iperpigmentazione</li> </ul>
<p>Neurologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia subacuta sensoriale</li> <li>• Mononeuriti</li> <li>• Encefalomieliti</li> <li>• S. Lambert-Eaton</li> <li>• Retinopatia</li> </ul>	<p>Ematologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Policitemia</li> <li>• Coagulopatie</li> <li>• Tromboflebite</li> </ul>
<p>Scheletriche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clubbing</li> <li>• Osteopatia ipertrofica</li> </ul>	<p>Sistemiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre</li> <li>• Anoressia, cachessia</li> </ul>

- **Sindrome da secrezione ectopica di ormone adrenocorticotropo (ACTH).** Circa il 5% dei pazienti con tumore a piccole cellule (SCLC) sviluppa la sindrome di Cushing. I pazienti si presentano con iperpigmentazione della cute, edema, ipertensione, iperglicemia, alcalosi metabolica. La presenza di tale sindrome rappresenta un fattore prognostico negativo, che si correla a una scarsa risposta alla chemioterapia e con un'aumentata suscettibilità alle infezioni.
- **L'ipercalcemia** consegue solitamente a metastasi ossee, ma può derivare anche dal rilascio di peptidi strutturalmente e biologicamente analoghi al paratormone. I sintomi dell'ipercalcemia sono: vomito nausea, anoressia, costipazione, stato confusionale, disidratazione.

Sindromi neuromuscolari sono riscontrate in meno del 2% dei pazienti, per lo più affetti da SCLC. Tali manifestazioni sono da attribuire a reazioni autoimmuni in cui il tumore condivide antigeni con il tessuto nervoso normale. Le manifestazioni cliniche paraneoplastiche più comuni sono: la neuropatia periferica sensitivo-motoria, l'encefalomielite, la vescica neurogena, la retinopatia, sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton. Quest'ultima è caratterizzata da un disordine autoimmune con autoanticorpi diretti contro il canali del calcio, bloccando l'escrezione dell'acetilcolina e quindi della trasmissione neuromuscolare. Si manifesta con debolezza e fatica muscolare fino alla paralisi.

## Diagnosi

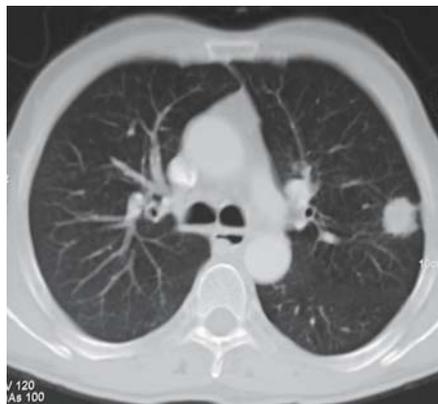
### Diagnosi di presenza

Per una corretta impostazione diagnostica risultano essere essenziali l'anamnesi, l'esame obiettivo e la radiografia del torace in proiezione postero-anteriore e laterale. Indispensabili all'atto diagnostico sono: la definizione dell'istotipo, mediante indagini *citologiche* (esame citologico dell'escreato, dell'aspirato bronchiale in corso di fibrobroncosopia, del liquido pleurico mediante toracentesi, del materiale di citoaspirazione transtoracica mediante ago sottile) o *biotiche* (biopsia bronchiale o transbronchiale, pleurica, mediastinica, linfonodale) e la *stadiazione clinico-patologica* che scaturisce dall'integrazione delle indagini radiologiche, endoscopiche e cito-istologiche.

La radiografia del torace e la tomografia assiale computerizzata (TAC) sono indagini impiegate di routine nella diagnosi del carcinoma polmonare. In particolari circostanze cliniche (i tumori del solco superiore, l'interessamento secondario della parete toracica e dei vasi mediastinici) trova applicazione la risonanza magnetica nucleare (RMN). Nella valutazione dell'interessamento linfonodale è utile la tomografia a emissione di positroni (PET). Questa indagine sfrutta il tropismo da parte delle cellule in spiccata attività metabolica di un derivato fluorurato radioattivo del glucosio (il 18 deossi-fluoro glucosio) che non essendo utilizzabile dalla cellula ristagna nel citoplasma ed è rilevabile con la scansio-

ne scintigrafica. Gli apparecchi più moderni associano l'indagine scintigrafica con quella topografica utilizzando direttamente la TAC associata in un unico apparecchio (TAC-PET) in cui l'immagine viene poi rielaborata da un calcolatore. In fase diagnostica iniziale la PET trova impiego soprattutto nei noduli periferici di dimensioni superiori al centimetro e nello studio preoperatorio del mediastino.

Il carcinoma polmonare insorge più frequentemente nei lobi superiori che in quelli inferiori e nel polmone destro più spesso che in quello sinistro. La sede più comune del carcinoma polmonare è nel segmento anteriore del lobo superiore destro. In fase d'identificazione il ruolo della radiologia varia in modo significativo in rapporto alla sede (centrale o periferica) della neoplasia, essendo più importante per le lesioni periferiche. Le *lesioni centrali*, prevalentemente carcinomi squamosi e SCLC, possono essere diagnosticate con la fibrobroncoscopia, indipendentemente dal riscontro radiologico, che può risultare negativo nelle varietà a sviluppo primariamente endobronchiale, che determinano l'ostruzione parziale o totale del lume bronchiale. L'atelettasia, la polmonite o l'*air trapping* post-ostruttivo che ne conseguono, sono spesso gli unici segni radiologici di una neoplasia clinicamente ancora silente. Nelle *lesioni periferiche*, prevalentemente adenocarcinomi e carcinomi indifferenziati a grandi cellule, l'indagine radiologica assume un rilievo maggiore in relazione alla sede e alle dimensioni. La diagnostica differenziale è innanzitutto legata alle caratteristiche dell'immagine radiologica: l'aspetto a "corona raggiata" dei contorni (espressione dell'infiltrazione degli spazi linfatici peritumorali) è prova certa di malignità della lesione, mentre una formazione nodulare a contorni netti presenta difficoltà discriminative (Fig. 1). Un ulteriore criterio di valutazione può essere rappresentato dalla variazione di volume nel tempo: la stazionarietà dimensionale nel corso di due anni consente con sufficiente sicurezza la diagnosi di benignità della lesione. Comunque, per le lesioni nodulari si impone il prelievo bioptico in quanto nessuna indicazione terapeutica è perseguibile senza una diagnosi di natura e di tipo della neoplasia.



**Fig. 1.** Immagine nodulare periferica, adenocarcinoma

## Diagnosi differenziale del nodulo polmonare solitario

Il nodulo polmonare solitario è una lesione rotondeggiante o ovalare di diametro uguale o inferiore a 4 cm circondata per almeno due terzi da parenchima polmonare (Fig. 1). Rappresenta uno dei più comuni problemi diagnostici nella radiologia polmonare. Il quesito più comune è se un nodulo sia o non sia un carcinoma bronchiale. La diagnosi differenziale include infezioni granulomatose (tubercolotiche, fungine), tumori benigni, lesioni metastatiche. Non vi sono caratteristiche radiologiche specifiche per il carcinoma bronchiale, ma alcuni aspetti radiologici possono escludere tale diagnosi: il riscontro di calcificazioni (periferiche od a pop corn) depone per una lesione benigna; una velocità di crescita troppo rapida orienta verso un processo flogistico; precedenti radiogrammi che documentano come il nodulo sia un esito cicatriziale di un pregresso processo benigno (infarto, granuloma). In questo ultimo caso si deve sempre ricordare che l'adenocarcinoma può insorgere su lesioni cicatriziali (cancro su cicatrice).

## Diagnosi di natura

Stabilita la presenza della neoplasia è indispensabile ai fini clinici e terapeutici, la diagnosi di natura. Il tipo di metodica per la conferma istologica o citologica di malignità viene deciso in base al quadro clinico e alla localizzazione centrale o periferica:

- *Esame citologico dell'escreato*, è una metodica non invasiva, ripetibile la cui accuratezza diagnostica dipende dalla sede centrale o periferica della neoplasia e dalla sua tendenza alla esfoliazione. Va eseguito su più campioni di espettorato raccolto durante l'arco di una intera giornata.
- *Broncoscopia*: con biopsia e/o *brushing* della lesione e/o broncolavaggio del bronco tributario. Per le lesioni periferiche la possibilità di una diagnosi patologica è funzione del diametro della lesione e della localizzazione topografica.
- *Biopsia transbronchiale*: è anche usata nella diagnosi dei tumori periferici.
- *Agoaspirato o agobiopsia transtoracica*: viene eseguita sotto guida TAC, se la lesione è periferica o, nel caso di massa a contatto con la parete toracica, sotto guida ecografica. Può comportare il rischio di pneumotorace.
- *Mediastinoscopia e mediastinotomia anteriore*. La mediastinoscopia è l'indagine che consente di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici (paratracheali, pretracheali, carenali). La mediastinotomia anteriore è indicata nei pazienti con linfoadenopatie preaortiche o sottoaortiche non raggiungibili con la mediastinoscopia.
- *Toracentesi*: la puntura esplorativa del cavo pleurico ne permette l'evacuazione e l'esame citologico del versamento se presente.
- *Videotoracosopia*: consente di esplorare noduli periferici emergenti sulla superficie del polmone e di accertare la presenza di eventuali metastasi pleuriche diffuse.

## Indagini di laboratorio

Oltre i comuni esami ematochimici per la valutazione della funzionalità renale, epatica, midollare è importante la valutazione della funzionalità respiratoria in

pazienti selezionati all'eresi chirurgica con lo scopo di identificare pazienti a elevato rischio respiratorio e prevedere la funzionalità polmonare residua che consenta una normale vita di relazione. La *performance status*, la perdita di peso, l'estensione di malattia nei sei mesi precedenti la diagnosi sono considerati parametri clinici prognosticamente validi. Inoltre, il riscontro dell'iposodiemia, ipoalbuminemia, ipercalcemia, elevati livelli di lattico-deidrogenasi e fosfatasi alcalina sono correlati a una prognosi sfavorevole. Le neoplasie polmonari, come altri tumori, esprimono diverse molecole che possono essere impiegate come indicatori biochimici della malattia. Questi marcatori appartengono a famiglie di glicoproteine, proteine, mucine ad attività enzimatica od ormonale. Tali indicatori biologici dovrebbero teoricamente rappresentare un utile ausilio clinico sia in fase diagnostica che di monitoraggio del trattamento attuato e in fase di *follow-up*. I più utilizzati per il NSCLC sono: il CEA (*carcinoembryonic antigen*), il CYFRA 21.1 (*cytokeratin fragment 21.1*), per il SCLC è l'NSE (enolasi neurono-specifica).

## Stadiazione

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è una metodica universalmente accettata per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e valutarne i risultati. Il sistema classificativo TNM consente una descrizione dell'estensione anatomica della neoplasia, mediante la valutazione di tre parametri (Tabella 4):

**Tabella 4.** Classificazione TNM del carcinoma polmonare

---

T	Tumore primitivo
T <sub>x</sub>	Tumore che non può essere identificato, né è provata l'esistenza
T <sub>0</sub>	Nessuna evidenza di tumore primitivo
T <sub>is</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumore fino a 3 cm nella sua dimensione massima, senza segni di invasione prossimale del bronco lobare
T <sub>2</sub>	Tumore di dimensioni superiore ai 3 cm o interessamento del bronco principale a più di 2 cm dalla carena o invasione della pleura viscerale
T <sub>3</sub>	Tumore di qualsiasi dimensione, che invade le seguenti strutture: parete toracica diaframma, pleura mediastinica, pericardio; tumore del bronco principale a meno di 2 cm distalmente alla carena, ma senza interessare la carena stessa
T <sub>4</sub>	Tumore di qualsiasi dimensione che invade alcune strutture: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, carena
N	Linfonodi regionali
N <sub>x</sub>	Non può essere definita la presenza di linfonodi regionali
N <sub>0</sub>	Senza metastasi linfonodali
N <sub>1</sub>	Metastasi nei linfonodi omolaterali peribronchiali e/o ilari
N <sub>2</sub>	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o subcarenali omolaterali
N <sub>3</sub>	Metastasi nei linfonodi ilari e mediastinici controlaterali, scalenici o sovraclavari ipsi- o controlaterali
M	Metastasi a distanza
M <sub>x</sub>	Non può essere definita la presenza di metastasi a distanza
M <sub>0</sub>	Nessuna evidenza di metastasi a distanza
M <sub>1</sub>	Metastasi a distanza

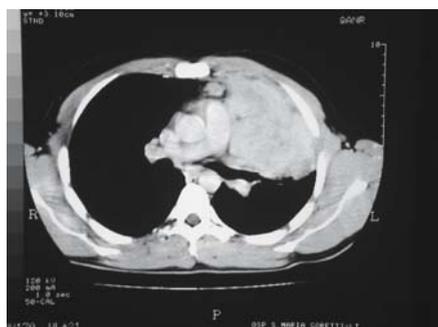
---

1. Fattore T: indica l'estensione del tumore primitivo e i suffissi numerici descrivono l'aumento delle dimensioni e l'interessamento di strutture
2. Fattore N: indica il coinvolgimento linfonodale regionale e i suffissi descrivono l'entità della diffusione neoplastica
3. Fattore M: indica metastasi a distanza.

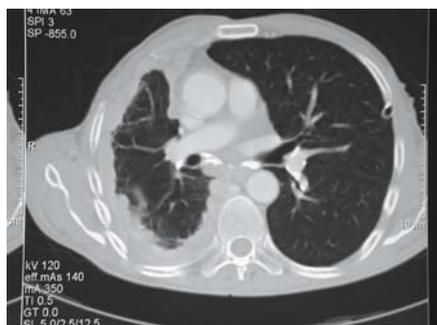
Accertata la diagnosi istologica occorre stabilire l'estensione intratoracica ed extratoracica della neoplasia al fine di definire la stadiazione clinica con l'intento primario di scegliere il trattamento più efficace (Tabella 5). La definizione di estensione del tumore primitivo si ottiene mediante radiografia toracica, TC torace, risonanza magnetica nucleare e fibrobroncoscopia (Fig. 2). La valutazione del coinvolgimento linfonodale richiede un'attenta analisi della TC del torace. Nei casi dubbi si ricorre a tecniche più invasive come agobiopsia transbronchiale, mediastinoscopia, mediastinostomia e videotoracosopia. L'accurata determinazione dell'estensione dell'interessamento linfonodale costituisce il più importante fattore per la scelta terapeutica e per la sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia radicale. La stadiazione deve essere completata dalla ricerca di localizzazioni metastatiche extratoraciche tramite TC addominale ed encefalica e scintigrafia ossea con tecnezio. Anche per quanto riguarda il SCLC, la stadiazione pre-

**Tabella 5.** Suddivisione in stadi del carcinoma polmonare

Stadio	TNM
0	Carcinoma in situ
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T3N2M0
IIIB	ogni TN e M0
IV	ogni TN e M1



**Fig. 2.** Neoplasia del lobo superiore sinistro che invade le pleure la gabbia toracica e sconfinava nel tessuto muscolare toracico, carcinoma squamoso



**Fig. 3.** Ispessimento diffuso della pleura che circonda e soffoca il polmone, mesotelioma pleurico

vede l'effettuazione di una TC torace-addome superiore, TC cranio e scintigrafia ossea. Per tali tumori, in relazione all'elevata malignità e alla conseguente precoce capacità di diffusione, il sistema classificativo, oltre al TNM già ricordato, è stato semplificato nella distinzione fra malattia limitata e malattia estesa. Nel primo gruppo sono compresi i tumori confinati a un emitorace con metastasi solo ai linfonodi mediastinici e sovraclaveari omo e controlaterali, i casi con versamento pleurico, con coinvolgimento del nervo laringeo sinistro e con ostruzione della vena cava superiore. Il secondo gruppo comprende le forme che hanno superato il distretto toracico interessando i linfonodi a distanza, l'encefalo, le ossa, il fegato e i tessuti molli.

**Tabella 6.** Classificazione TNM del mesotelioma pleurico primitivo

---

<b>T</b>	<b>Tumore primitivo</b>
$T_x$	Il tumore primitivo non può essere definito
$T_0$	Nessuna evidenza di tumore primitivo
$T_1$	Tumore limitato alla pleura parietale o viscerale omolaterale
$T_2$	Tumore che invade una delle seguenti strutture: polmone, fascia endotoracica, diaframma o pericardio omolaterali
$T_3$	Tumore che invade una delle seguenti strutture: muscolatura della parete toracica, coste, organi e tessuti del mediastino omolaterali
$T_4$	Tumore esteso direttamente a una o più delle seguenti strutture: pleura controlaterale, polmone, peritoneo, organi intra-addominali o tessuti cervicali
<b>N</b>	<b>Linfonodi</b>
$N_x$	Linfonodi regionali non sono definibili
$N_0$	Non metastasi ai linfonodi regionali
$N_1$	Metastasi ai linfonodi peribronchiali o ilari omolaterali
$N_2$	Metastasi ai linfonodi mediastinici e/o sottocarenali omolaterali
$N_3$	Metastasi mediastiniche, ilari controlaterali, scaleniche omo e controlaterali o ai linfonodi sovraclaveari
<b>M</b>	<b>Metastasi</b>
$M_x$	Metastasi a distanza non accertabili
$M_0$	Non evidenza di metastasi a distanza
$M_1$	Presenza di metastasi a distanza

---

**Tabella 7.** Suddivisione in stadi del mesotelioma pleurico primitivo

Stadio	TNM
I	T1N0M0 T2N0M0
II	T1N1M0 T2N1M0
III	T1N2M0 T2N2M0 T3N0M0 T3N1M0 T3N2M0
IV	Ogni T e N3M0 T4 ogni N e M0 Ogni T ogni N e M1

## Terapia

La terapia più efficace del tumore del polmone è essenzialmente chirurgica. L'intervento deve essere condotto con criteri di radicalità assoluta. Per tale motivo solo circa il 20% dei casi può essere trattato con tale metodica. La maggior parte delle neoplasie polmonari infatti all'esordio presenta caratteri di invasività o addirittura di diffusione metastatica che ne controindicano l'exeresi. Recentemente sono stati ottenuti risultati incoraggianti sulla sopravvivenza, sottoponendo lesioni localmente avanzate non operabili per l'invasione del mediastino, a terapia antitumorale prechirurgica (terapia neoadiuvante) allo scopo di ridurre il volume della massa e consentirne l'asportazione. La chemioterapia viene utilizzata dopo un intervento chirurgico allo scopo di sterilizzare l'organismo da eventuali foci tumorali residui all'intervento anche se non tutti gli autori concordano sull'opportunità di tale trattamento (terapia adiuvante). La maggior parte delle neoplasie polmonari viene diagnosticata in fase avanzata o metastatica inoperabile. In questo caso il trattamento di scelta è quello chemioterapico allo scopo di rallentare l'evoluzione della malattia, prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita. Il ruolo della radioterapia si è andato modificando nel tempo ed oggi si preferisce utilizzarla in modo integrato alla chemioterapia o con applicazioni concomitanti o sequenziali. Un altro uso della radioterapia è quello palliativo su foci metastatici strategici come le metastasi ossee o cerebrali. Nel caso del microcitoma, malattia ad alta percentuale di metastatizzazione precoce, l'intervento chirurgico viene riservato a lesioni molto piccole. In generale viene sempre considerato inoperabile e trattato con terapia integrata chemio- e radioterapia nella forma limitata, farmacologia solo nella forma estesa.

## Tumori primitivi della pleura

Il mesotelioma maligno della pleura, neoplasia rara nella popolazione generale, è il tumore più frequente e caratteristico della pleura.

Deriva dalle cellule mesoteliali che ricoprono la sierosa pleurica ed è spesso associato con l'esposizione all'asbesto. I soggetti maggiormente a rischio di sviluppare questa neoplasia sono i lavoratori nelle miniere di asbesto o delle industrie che ne hanno fatto uso, in particolare cantieri navali, industrie tessili, automobilistiche (produzione di freni e frizioni), industrie edili per la produzione di isolanti e ricoprenti (eternit). È stata notata, inoltre, una maggiore frequenza di mesoteliomi anche nei familiari dei soggetti esposti professionalmente, perché venuti a contatto con gli indumenti indossati sul lavoro, contaminati dalle particelle di asbesto. Oggi si ritiene possibile una condizione di predisposizione genetica al danno da asbesto. Fra i vari tipi d'asbesto la crocidolite sembra la più cancerogena. La patogenicità delle fibre è stata messa in relazione alla loro forma e struttura; quelle lunghe e sottili, inalate, arrivano più facilmente alla pleura parietale, dove si ritrovano associate ad aggregati di cellule macrofagiche che sono in grado di trasformare gli idrocarburi policiclici in cancerogeni attivi. Altri fattori di rischio che possono promuovere l'insorgenza del mesotelioma maligno sono le infezioni polmonari croniche, la tubercolosi polmonare e le irradiazioni.

## Anatomia patologica

Il mesotelioma macroscopicamente può assumere nelle sue forme circoscritte l'aspetto di una massa solitaria o di noduli di consistenza variabile e dimensioni anche notevoli, mentre nelle forme diffuse la pleura si presenta ispessita, ricoperta da tessuto neoplastico formante una cotenna che incarcera il polmone (Imm. 3). In genere il tumore rimane circoscritto alla pleura, ma può diffondere alle strutture circostanti, polmone, cuore, mediastino, diaframma. Dal punto di vista istologico viene classificato in tre forme: epiteliale, mesenchimale (sarcomatoide), misto. L'istotipo più frequente è l'epiteliale e si manifesta in forma diffusa, mentre l'istotipo mesenchimale si manifesta in forma circoscritta.

## Aspetti clinici

Il mesotelioma maligno colpisce per lo più pazienti di sesso maschile e di età superiore a 60 anni. Il dolore è il sintomo prevalente che può variare d'intensità in relazione alla sede e alla presenza di versamento pleurico. Spesso sono presenti tosse, dispnea, astenia, perdita di peso. In relazione al tipo istologico si hanno quadri clinici diversi; la forma epiteliale e quella mista danno più frequentemente versamento pleurico e più difficilmente metastasi a distanza, rispetto al tipo sarcomatoide. Il quadro clinico d'esordio può essere rappresentato solo dal ver-

samento pleurico. Il quadro radiologico è caratterizzato dalla presenza di marcato ispessimento pleurico, in genere monolaterale, nodulare, che può avvolgere tutto il polmone. La TC e ancor più la RMN permettono di valutare l'estensione del mesotelioma, fornendo indicazioni utili per la diagnosi e l'operabilità. Anche per il mesotelioma è stato messo a punto un sistema classificativo di stadiazione TNM (Tab.6) che prevede la distinzione in quattro stadi, in relazione all'estensione, alle dimensioni, all'interessamento linfonodale e alla metastasi a distanza.

## Diagnosi

Di fondamentale importanza è il rilievo anamnestico di esposizione al rischio ambientale e professionale. La citologia del liquido pleurico prelevato con la toracentesi difficilmente consente una diagnosi di certezza. Infatti, spesso è difficile distinguere le cellule del mesotelioma dalle cellule mesoteliali reattive e dalle cellule neoplastiche dell'adenocarcinoma. Nel liquido pleurico l'acido ialuronico elevato è più frequentemente associato con il mesotelioma, mentre il CEA con l'adenocarcinoma, ma non può essere loro attribuito un valore diagnostico. La diagnosi si basa sulla biopsia effettuata in videotoracosopia o in toracotomia.

È importante eseguire la diagnosi differenziale con la pleurite acuta infiammatoria, con il carcinoma broncopolmonare in particolare con il carcinoma bronchiolo-alveolare e con le localizzazioni metastatiche alla pleura da tumore primitivo extratoracico.

## Terapia

Il trattamento del mesotelioma maligno si basa essenzialmente sull'asportazione chirurgica mediante la pleuropneumectomia extrapleurica o la pleurectomia, in associazione con la terapia combinata (radioterapia + chemioterapia). Delle due procedure chirurgiche utilizzate, la pleurectomia è un intervento di tipo palliativo, che comporta minori rischi intraoperatori e può essere effettuata nella maggior parte dei pazienti; in associazione con la radioterapia e chemioterapia.

Il mesotelioma della pleura resta una neoplasia maligna ad andamento rapido e fatale. Attualmente più del 75% dei pazienti muore entro l'anno. Ciò è dovuto in parte al ritardo con cui si arriva alla diagnosi ed in parte all'inadeguatezza dei presidi terapeutici a disposizione. Risultati incoraggianti, sembrerebbero legati al trattamento combinato il più precocemente possibile evitando di affrontare la malattia in fase avanzata.

## Letture consigliate

Antman KH (1981) Clinical presentation and malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 8:313-320

Antman KH (1993) Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 103:373S-376S

- Arcasoy SM, Jett JR (1997) Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. *New Engl J Med* 337:1370-1375
- Attanoos RL, Gibbs AR (1997) Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 30:403-418
- Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR (1975) Histologic types of lung cancer in relation to smoking habit, year of diagnosis and sites of metastases. *Chest* 64:382-387
- Bach P, Ginsberg RJ (2002) Epidemiology of lung cancer. In Ginsberg RJ (ed) *Lung cancer*. BC Decker, Hamilton, pp 1-10
- Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ (2005) Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 79:375-381
- Chiappino G, Mensi C (2003) Asbestos risk in the textile industry: final confirmation of data from Lombardy Mesothelioma Register. *Med Lav* 94:524-530
- Craighead JE, Mossman BT (1982) The pathogenesis of asbestos associated disease. *N Engl J Med* 306:1446-1455
- Crocetti E, Capocaccia R, Casella C et al (2004) Population-based incidence and mortality cancer trends (1986-1997) from the network of Italian cancer registries. *Eur J Cancer Prev* 13:287-295
- Doll R, Hill AB (1950) Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* 2:739-748
- Ferrigno D, Buccheri G (1995) Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med* 89:587-597
- Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al (1984) Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev respir Dis* 130:561-565.
- Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML et al (1984) Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the John Hopkins study. *Am Rev respir Dis* 130:549-554
- Garfinkel L, Auerbach O, Joubert L (1985) Involuntary smoke and lung cancer: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 74:463-469
- Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB et al (1995) Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. *Chest* 108:131-137
- Godwin JD (1983) The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 21:709-719
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al (1999) Early lung cancer Action Project: overall design and findings from Vaseline screening. *Lancet* 354:99-105
- Hughes JM, Weill H (1991) Asbestosis as a precursor of asbestos-related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 48:229-233
- Jensen OM, Estève J, Moller H, Renard H (1990) Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 26:1167-1256
- Johnson BE, Kelley MJ (1993) Overview of genetic and molecular events in the pathogenesis of lung cancer. *Chest* 103:1S-3S
- Johnston WW (1985) The malignant pleural effusion. A un review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 56:905-909
- Károlyi P (1990) Do adrenal metastases from lung cancer develop by lymphogenous or hematogenous route? *J Surg Oncol* 43:154-156
- Lubin JH, Boice JD (1997) Lung cancer risk from residential radon: Meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 89:49-57
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB et al (1984) Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 86:44-53
- Merchut MP (1989) Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasm. *Arch Intern Med* 149:1076-1080

- Mirvis SE, Whitley NO, Aisner J et al (1987) Abdominal CT in the staging of small cell carcinoma of the lung: incidence of metastases and effect on prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 148:845-847
- Mountain CF (1997) Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:710-717
- Odell WD, Appleton WS (1992) Humoral manifestations of cancer. In Wilson JD, Foster DW (eds) *Williams' Textbook of endocrinology*. 8th ed. Saunders, Orlando, pp 1599-1617
- Olsen JH (1995) Epidemiology of lung cancer. In Spiro SG (ed) *Carcinoma of the lung*. European Respiratory Monograph, vol 1, pp 1-17
- Papi A, Casoni G, Caramori G et al (2004) COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 59:679-681
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1993) Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54:594-606
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al (2003) American Society of Clinical Oncology: Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Onc* 22:330-353
- Renshaw AA, Dean BR, Antman KH et al (1997) The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 111:106-109
- Sahn SA (1998) Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 19:351-361
- Sasco AJ, Secretan MB, Straif K (2004) Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 45:S3-S9
- Scagliotti GV (1995) Symptoms and signs and staging of lung cancer. In Spiro SG (ed) *Carcinoma of the lung*. Eur Respir Monograph
- Rodin SN, Rodin AS (2005) Origins and selection of p53 mutations in lung carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 15:103-112
- Sobin LH, Fleming ID (1997) TNM classification of malignant tumors. Wiley-Liss, New York
- Stewart JG, MacMahon H, Vyborny CJ, Pollak ER (1987) Dystrophic calcification in carcinoma of the lung: Demonstration by CT. *AJR Am J Roentgenol* 148:29-30
- Sugarbaker DJ, Norberto JJ (1997) Current therapy for mesothelioma. *Cancer Control* 2:326-334
- Swain J (1987) Surgical techniques in the diagnosis of pulmonary disease. *Clin Chest Med* 8:43-51
- The ATS and ERS (1997) Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 156:320-332
- Travis WD, Colby TV (1999) *Histological typing of lung and pleural tumours*. Springer, Berlin
- Wynder EL (1998) The past, present, and future of the prevention of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:735-748

## Embolia polmonare

C. TERZANO, A. PETROIANNI

### Introduzione

La prima descrizione di embolia polmonare va attribuita a Laennec nel 1819. Solo più tardi, nel 1846, von Virchow descrisse la connessione fra trombosi venosa e malattia embolica polmonare. La prima descrizione radiografica dell'embolia polmonare, ad opera di Wharton e Pierson, risale invece al 1922.

L'embolia polmonare è la terza causa di malattia acuta cardiovascolare, si verifica in Italia in 1/100000 soggetti ed è responsabile di circa il 15% delle morti ospedaliere che salgono al 30% se la malattia non è diagnosticata e trattata adeguatamente.

L'embolia polmonare, cioè la migrazione di emboli da una sede periferica attraverso una vena sistemica o dal cuore destro in un vaso della circolazione arteriosa polmonare, è causa di un deficit totale o parziale del flusso ematico in grado di dar luogo ad *alterazioni respiratorie* (zone alveolari ventilate ma non perfuse), *alterazioni circolatorie* (riduzione letto arterioso polmonare, cuore polmonare acuto, ipertensione polmonare, riduzione della gittata cardiaca, diminuzione della portata coronarica, ipotensione arteriosa sistemica), *infarto polmonare emorragico*.

La gravità e l'aspetto ingannevole della malattia richiedono particolare attenzione dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

I segni e i sintomi dell'embolia polmonare non sono specifici, potendo mimare quelli di altre malattie e la classica triade: dispnea, dolore pleurico ed emottisi, si osserva raramente.

Nella diagnosi differenziale l'embolia polmonare deve essere considerata ogni volta che ci si trova di fronte a dolore toracico, emottisi e dispnea, eventualmente associati a dolore pleurico, tachipnea, tosse secca e tachicardia. Infatti circa il 30% dei pazienti con tale sintomatologia ha un'embolia polmonare.

La diagnosi differenziale si pone, in particolare, nei confronti dell'edema polmonare acuto, atelettasia polmonare, riacutizzazioni della BPCO, polmoniti, infarto acuto del miocardio, asma, ipertensione polmonare, pneumotorace, dissezione aortica.

La sede di origine dei trombi embolizzanti i polmoni è da ricercare, nella maggior parte dei casi, nelle vene profonde degli arti inferiori, mentre le vene pelviche rappresentano il sito della trombosi e, quindi, una potenziale fonte di emboli, soprattutto durante e dopo la gravidanza nonché dopo interventi chirurgici in tale area. A livello cardiaco fonti di tromboembolia sono rappresentate dall'atrio

destro, particolarmente in seguito a fibrillazione atriale, dalle valvole tricuspide e polmonare in presenza di endocardite valvolare e dal ventricolo sinistro in seguito ad infarto del miocardio.

Poiché, nella maggior parte dei casi, l'embolia polmonare è preceduta dalla trombosi venosa profonda (TVP), i fattori che predispongono ad ambedue le condizioni sono rappresentati dalla triade di Virchow: ipercoagulabilità (incremento della viscosità del sangue); riduzione del flusso ematico (stasi); danno endoteliale (modificazione della parete vascolare). I fattori di rischio della TVP sono rappresentati da: 1) età avanzata; 2) storia personale e/o familiare positiva per TVP; 3) fattori di rischio transitori: interventi chirurgici, gravidanza, puerperio, immobilizzazione prolungata, traumi, neoplasie, malattie autoimmuni, uso di estroprogestinici; 4) fattori di rischio correlati all'emostasi: deficit inibitori fisiologici della coagulazione, polimorfismo G20210A del gene della protrombina, iperomocistenemia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, resistenza alla proteina C attivata.

In particolare, per quanto riguarda i viaggi di lunga durata sugli aerei, specie se in classe economica, è stato osservato come l'immobilità sia la principale causa scatenante di embolia polmonare, a sua volta associata ad altri fattori quali la disidratazione, che porta all'emoconcentrazione; la ridotta saturazione di ossigeno dovuta all'alta quota, che riduce la fibrinolisi aumentando la tendenza alla formazione di trombi; la ritenzione idrica, che provoca edemi delle gambe; e l'aumento dei livelli di eritropoietina. In questi casi risulta particolarmente utile bere molta acqua evitando alcolici e caffè, indossare abiti e scarpe comode, non accavallare a lungo le gambe, indossare collant o calze a compressione graduale e muoversi spesso camminando su e giù nella carlinga (Tabelle 1, 2).

Emboli non trombotici, cioè non provenienti da un trombo ematico, quali quelli adiposi, gassosi, settici, da liquido amniotico e tumorali, hanno le stesse conseguenze del tromboembolo ematico.

Gli *emboli adiposi* rappresentano, nella maggior parte dei casi, la conseguenza di fratture delle ossa lunghe in seguito alle quali si osserva l'ingresso di grassi midollari neutri all'interno di lacerazioni vascolari, seguito da manifestazioni polmonari e neurologiche associate a emorragie petecchiali. Nel caso di embolia adiposa si osserva un periodo latente di 12-48 ore che precede le manifestazioni cliniche caratterizzate da tachicardia, tachipnea, febbre, ipossiemia, ipocapnia, trombocitopenia e occasionalmente disturbi neurologici (confusione, stupore, coma, rigidità, convulsioni), associati a rash petecchiale nella porzione superiore del corpo, al collo, al torace, agli arti superiori, alle ascelle, alle spalle, alla mucosa orale e alle congiuntive. La forma fulminante è invece caratterizzata da un quadro di cuore polmonare acuto, insufficienza respiratoria e/o fenomeni embolici, che conduce a morte entro poche ore dal trauma. La radiografia del torace può mostrare opacità polmonari uniformemente diffuse con aspetto a tempesta di neve, aumento della trama polmonare e dilatazione delle sezioni cardiache destre. Il trattamento è rappresentato dal mantenimento del volume intravascolare in quanto lo shock può aggravare il danno polmonare provocato dall'embo-

**Tabella 1.** Fattori di rischio della trombosi venosa profonda

- 
- Immobilizzazione o altre cause di stasi venosa
  - Traumi o interventi chirurgici nelle ultime 4 settimane
  - Neoplasie
  - Storia familiare e/o personale di tromboembolia
  - Insufficienza cardiaca congestizia
  - Obesità
  - Età avanzata
  - Fumo
  - Gravidanza
  - Puerperio
  - Farmaci contraccettivi ad elevato contenuto di estrogeni
  - Posizionamento di cateteri ed elettrodi nelle grandi vene e nel cuore destro
  - Gravi malattie polmonari irreversibili
  - Disordini trombotici acquisiti: anticorpi antifosfolipidi, trombocitosi, post-splenectomia
  - Deficit di antitrombina III, proteina C o S
  - resistenza alla proteina C attivata (mutazione puntiforme del gene che codifica per il fattore V di Leiden)
  - Deficit inibitori fisiologici della coagulazione
  - Iperomocistenemia
  - Elevata concentrazione plasmatica del fattore VIII
  - Polimorfismo G20210A del gene della protrombina
  - Viaggi (immobilizzazione) di lunga durata
- 

**Tabella 2.** Cause di tromboembolia polmonare da tromboemboli delle sezioni destre del cuore o del sistema cavale superiore

- 
- Infarto acuto del ventricolo destro con trombosi parietale
  - Fibrillazione atriale
  - Cateteri di pace-maker
  - Endocardite batterica acuta della tricuspide
  - Mixoma dell'atrio destro
  - Cateteri venosi centrali a lunga permanenza per nutrizione parenterale o chemioterapia
- 

lia adiposa. L'albumina associata alle soluzioni elettrolitiche bilanciate non solo contribuisce a ripristinare il volume ematico ma lega anche gli acidi grassi liberi e può ridurre l'estensione del danno polmonare.

Gli *emboli gassosi* si osservano particolarmente in seguito ad interventi chirurgici o procedure invasive, quali cateteri arteriosi e venosi la cui mancata chiusura può consentire l'ingresso di grandi quantità di aria nel letto capillare polmonare con conseguenti gravi conseguenze a livello delle arterie cerebrali e coronariche. Il trattamento, che deve essere effettuato rapidamente, è rappresentato dalla compressione in camera iperbarica.

Gli *emboli settici* possono invece rappresentare una conseguenza legata all'uso di cateteri venosi a permanenza, all'uso continuo di farmaci e droghe per via ev,

oppure una complicanza di una tromboflebite pelvica settica e possono complicarsi con un'endocardite. Il trattamento è rappresentato dall'uso di idonei farmaci antimicrobici e di eparina e dalla rimozione dell'eventuale catetere a permanenza. La tromboflebite pelvica settica può richiedere, invece, la legatura della vena cava inferiore e, nella donna, della vena ovarica.

L'*embolia amniotica* si manifesta durante o dopo il parto nel caso in cui il liquido amniotico entri nei vasi venosi uterini e nella circolazione sistemica e polmonare. Il passaggio nel circolo materno di vari elementi di origine fetale (cellule, vernice, lanugo, ecc) comporta una diretta embolizzazione dei vasi polmonari, attraverso l'attività tromboplastica del liquido amniotico, o un vasospasmo legato alla liberazione di mediatori endogeni. In seguito si osserva un'elevata deposizione di fibrina nei vasi polmonari con grave coagulopatia da consumo e marcata ipofibrinogenemia. La terapia principale è quella di supporto attraverso la correzione della discoagulopatia con agenti antifibrinolitici, il mantenimento della pressione arteriosa sistolica sopra i 90 mmHg, della PO<sub>2</sub> sopra i 60 mmHg e della diuresi oltre i 25 ml/h, ricorrendo ad una rapida infusione di cristalloidi, di fenilefrina e di dopamina, alla digitalizzazione rapida e alla somministrazione di sangue fresco congelato, di globuli rossi concentrati, di plasma e di piastrine, trasferendo il paziente, dopo l'episodio acuto, in un'unità di terapia intensiva.

Infine, per quanto riguarda gli *emboli neoplastici*, è noto che le cellule tumorali entrano spesso nei vasi, aderendovi e formando una miscela di trombi e cellule. L'embolia neoplastica si presenta sotto forma di cuore polmonare subacuto o cronico ed è associata prevalentemente a cancro gastrico, epatico, renale e trofoblastico. L'embolizzazione che ne consegue persiste nonostante la terapia anticoagulante. Il trattamento si avvale della chemioterapia o della terapia radiante a seconda dell'istotipo.

Gli effetti dell'embolia dipendono, in particolare, dall'estensione dell'ostruzione della circolazione polmonare e dal tempo impiegato da quest'ultima nel verificarsi. Nel contempo alcuni mediatori umorali, quali la serotonina e il trombossano, possono indurre vasospasmo nei segmenti non embolizzati del polmone. Ostruzione della circolazione e vasospasmo sono causa di conseguente comparsa di ipertensione polmonare (ipertensione polmonare tromboembolica). Il rilascio di mediatori umorali, quali la serotonina e l'istamina, e l'ipossiemia conseguente all'embolia polmonare possono essere cause determinanti il broncospasmo locale aggravante, a sua volta, l'ipossiemia. L'ostruzione al flusso ematico verso l'area interessata dall'embolia polmonare è inoltre in grado di determinare, a distanza di circa 24 ore dall'episodio embolico, la riduzione della produzione di surfattante, cui consegue: a) una riduzione della distensibilità polmonare (riduzione dei volumi polmonari); b) un aggravamento dello squilibrio ventilazione/perfusione (V/Q); c) un peggioramento dell'ipossiemia. La perdita di surfattante è inoltre causa di atelettasia e di trasudazione plasmatica e cellulare (edema polmonare). Il surfattante viene sostituito dopo alcuni giorni, in seguito all'apertura delle arterie bronchiali collaterali, con conseguente risoluzione dell'atelettasia, anche se l'arteria polmonare continua ad essere ostruita. In seguito all'occlusione trom-

boembolica è inoltre possibile osservare, alla scintigrafia di perfusione e di ventilazione, aree polmonari nelle quali la perfusione è ridotta ed una o più piccole aree nelle quali la perfusione è invece aumentata a causa del convogliamento di sangue dalle regioni embolizzate. A ciò consegue lo sviluppo di unità polmonari con ridotto rapporto V/Q ( $V/Q < 1$ ). Nella regione interessata dall'embolia polmonare se l'ostruzione vascolare è parziale si osserva, all'opposto, una zona con un elevato rapporto V/Q. Nel caso invece di ostruzione vascolare totale si realizza un'area polmonare ventilata ma non perfusa, con la conseguente creazione di uno spazio morto alveolare.

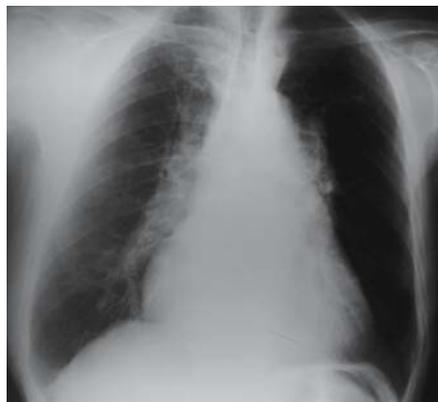
L'infarto polmonare, raro nell'embolia polmonare, si risolve nel giro di alcuni giorni o settimane, evolvendo in fibrosi polmonare.

## Classificazione

La classificazione emodinamica dell'embolia polmonare presuppone la misura invasiva o non invasiva della pressione arteriosa polmonare. In base a tali parametri si possono distinguere tre tipi principali: 1) embolia polmonare acuta minore (ostruzione vascolare  $< 50\%$ ; pressione arteria polmonare e pressione media atrio destro nella norma); 2) embolia polmonare acuta massiva (ostruzione vascolare  $> 50\%$ ; pressione arteria polmonare 45/20 mmHg; pressione media atrio destro 12 mmHg); 3) embolia polmonare subacuta massiva (ostruzione vascolare  $> 50\%$ ; pressione arteria polmonare 70/35 mmHg; pressione media atrio destro 8 mmHg) (Fig. 1).

I sintomi comunemente presenti in tutte le forme sono rappresentati dalla dispnea, associata o meno a dolore toracico pleurico o retrosternale, e dall'emottisi. L'instabilità emodinamica è invece caratteristica dell'embolia polmonare acuta massiva, mentre l'embolia polmonare subacuta massiva mima, particolarmente negli anziani, l'insufficienza cardiaca o la polmonite.

L'*embolia polmonare acuta minore* è caratterizzata da un'ostruzione embolica inferiore al 50% che, nella maggior parte dei casi, è asintomatica. In alcuni casi, inve-



**Fig. 1.** Embolia polmonare acuta massiva. Ostruzione del tronco principale dell'arteria polmonare sinistra. Ipertrasparenza del polmone di sinistra. Congestione del polmone di destra e dilatazione del cuore destro

ce, può essere presente dispnea particolarmente in seguito a piccoli sforzi, dolore pleurico ed emottisi. L'infarto polmonare si osserva nel 10% circa dei pazienti senza preesistenti patologie cardiorespiratorie e nel 30% dei casi di pazienti affetti particolarmente da preesistente compromissione del cuore sinistro e/o delle vie aeree inferiori. Il paziente presenta respiro rapido e superficiale ma non è cianotico (è presente ipossiemia ma non ipercapnia). Può essere presente febbre che, associata al dolore toracico, è spesso causa di tachicardia sinusale. Poiché l'embolia polmonare acuta minore non compromette il ventricolo destro, la gittata cardiaca è ben conservata e le pressioni cardiache destre sono normali o solo lievemente aumentate.

L'*embolia polmonare acuta massiva* è caratterizzata da un'ostruzione embolica superiore al 50%. I sintomi e segni tipici sono caratterizzati da dispnea, sincope, ipotensione, ipossiemia, dolore toracico, tachicardia sinusale.

L'ostruzione dell'arteria polmonare e il rilascio di mediatori umorali inducenti vasospasmo è causa di un incremento del postcarico ventricolare destro e di un aumento della pressione sistolica a livello dell'arteria polmonare. Poiché le sottili pareti del cuore destro sono disegnate per lavorare con una bassa resistenza vascolare polmonare, esse si dilatano con conseguente rigurgito tricuspide e compromissione del riempimento ventricolare sinistro. È presente un moderato aumento della pressione sistolica ventricolare destra e dell'arteria polmonare che raramente supera i 55 mmHg in quanto il ventricolo non è in grado di generare una più elevata pressione a causa della mancanza di tempo necessario per sviluppare una ipertrofia compensatoria. La pressione telediastolica ventricolare destra e la pressione atriale destra sono di circa 15-20 mmHg. La gittata cardiaca si riduce e il paziente va incontro a ipotensione arteriosa con possibile comparsa di sincope. La riduzione della pressione aortica e l'aumento della pressione ventricolare destra può essere causa di ischemia ventricolare destra attraverso una riduzione della perfusione coronarica destra. Nel caso di importante ostruzione vascolare è possibile la morte improvvisa, mentre la dissociazione elettromeccanica rappresenta la causa più frequente di arresto cardiaco.

L'ipossiemia arteriosa correla approssimativamente con l'estensione dell'embolia polmonare. Le cause principali di ipossiemia nell'embolia polmonare sono rappresentate dal fatto che le aree non embolizzate del polmone sono relativamente iperperfuse e la ventilazione polmonare, in tali aree, può essere insufficiente nell'ossigenare il flusso ematico supplementare. Altra causa di ipossiemia è imputabile alla ridotta gittata cardiaca in quanto non vi è tempo sufficiente, per il sangue estremamente desaturato, di saturarsi completamente nel momento in cui esso passa attraverso i capillari alveolari a livello delle aree iperperfuse polmonari.

Ad eccezione dei casi, anche fatali, caratterizzati da imponente ostruzione vascolare, l'ipercapnia è rara nell'embolia polmonare, a causa della iperventilazione compensatoria che elimina la CO<sub>2</sub>.

L'*embolia polmonare subacuta massiva* è provocata da emboli multipli di dimensioni piccole-moderate che tendono ad accumularsi nel corso di alcune settimane. Poiché l'ostruzione vascolare si verifica lentamente, il ventricolo destro ha il tempo di adattarsi e di sviluppare una certa ipertrofia. Di conse-

guenza, la pressione sistolica ventricolare destra è più elevata rispetto a quanto si verifica nell'embolia polmonare acuta. Gli aumenti della pressione telediastolica ventricolare destra e atriale destra sono meno importanti rispetto all'embolia polmonare acuta massiva in quanto vi è il tempo affinché si verifichi un adattamento. Pertanto la gravità dell'insufficienza ventricolare destra è minore a parità di ostruzione dell'arteria polmonare. I sintomi principali sono rappresentati principalmente da tosse secca, dispnea e riduzione della tolleranza all'esercizio. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono generalmente nella norma, grazie all'output cardiaco ben conservato. La pressione venosa è aumentata ed è auscultabile un terzo tono cardiaco a livello della porzione inferiore dello sterno, accentuato dall'inspirazione. La componente polmonare del secondo tono cardiaco può essere, in alcuni casi, più forte. Nei casi avanzati l'output cardiaco si riduce e si sviluppa insufficienza cardiaca destra. Un'ulteriore embolo polmonare può tuttavia cambiare il quadro clinico dando luogo da un'embolia polmonare acuta massiva.

L'*embolizzazione acuta* è causa di morte improvvisa e, di solito, è causa di ostruzione del tronco polmonare o delle arterie polmonari principali.

In alcuni casi l'ostruzione unilaterale di un'arteria polmonare principale può essere immediatamente fatale, ma poiché gli emboli polmonari sono in genere multipli e spesso bilaterali, è verosimile che in tali circostanze l'attacco embolico sia stato preceduto da un processo tromboembolico coinvolgente il polmone controlaterale. Un embolo può tuttavia anche arrestarsi a livello della biforcazione del tronco polmonare o a livello di una ramificazione più periferica. Ne deriva che anche un trombo di relativamente grandi dimensioni potrebbe non occludere completamente il lume arterioso, consentendo la preservazione di un determinato flusso ematico. Tali emboli "a sella" possono pertanto permettere la sopravvivenza dopo un'embolia polmonare massiva.

Gli emboli sono inoltre più facilmente rinvenibili nel polmone di destra che in quello di sinistra e più spesso nei lobi inferiori rispetto a quelli superiori. Tale osservazione correla chiaramente con la distribuzione del flusso ematico che favorisce il polmone di destra e i lobi inferiori.

La capacità del polmone di rimuovere gli emboli è molto grande e diversi processi possono determinare il destino di un embolo nei pazienti che sopravvivono all'iniziale impatto tromboembolico. Attraverso l'*attività enzimatica* si dissolve la rete di fibrina all'interno di un coagulo e, con la fibrinolisi, in particolare i piccoli ma anche gli emboli più grandi sono completamente rimossi. Inoltre si può osservare la frammentazione meccanica degli emboli durante il loro trasporto attraverso il cuore e in seguito all'impatto con le arterie polmonari a livello delle biforcazioni. L'*organizzazione* di un tromboembolo può rappresentare la conseguenza di una risposta riparativa, caratterizzata dall'invasione di fibroblasti e cellule capillari nella massa trombotica che inizia ad aderire alla parete vascolare. Quando tutto l'embolo è stato convertito in tessuto connettivo vascolarizzato, il restringimento di tale massa è in grado di ripristinare una parte del lume originario. Le cellule capillari che hanno invaso un tromboembolo tendono ad ana-

stomizzarsi formando un reticolato all'interno del coagulo organizzato. Alcuni di questi canali diventano molto ampi rispetto ad altri e, attraverso tale *ricanalizzazione*, può essere recuperata una certa quota di flusso ematico attraverso la massa ostruttiva.

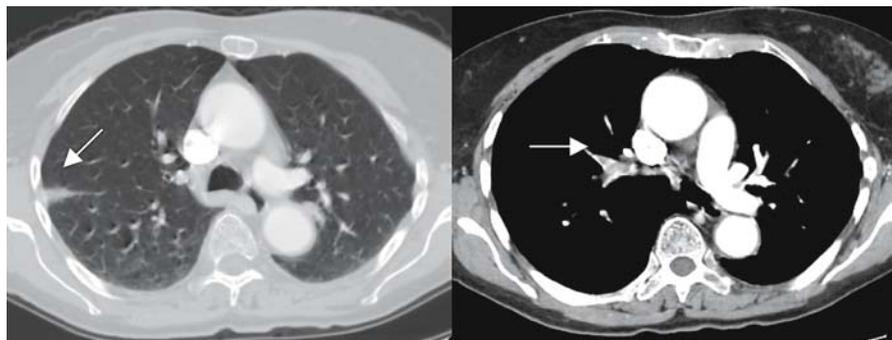
## Infarto polmonare

Tranne alcune eccezioni, l'infarto polmonare è associato all'ostruzione tromboembolica di un'arteria polmonare di medio calibro mentre è raramente causato dall'ostruzione di un'arteria polmonare principale o di un'arteria di piccolo calibro. L'infarto polmonare colpisce soprattutto soggetto con età > 40 anni e si osserva frequentemente nei pazienti con malattie cardiache, particolarmente con stenosi mitralica, e nei malati terminali.

All'infarto segue la necrosi del tessuto polmonare mentre, nel caso di ischemie transitorie, il tessuto polmonare è caratterizzato da una marcata dilatazione di capillari, arteriole e venule e da un incremento della permeabilità vascolare con fuoriuscita di fluido ed eritrociti, quale conseguenza del danno ipossico a carico delle cellule endoteliali di tali vasi.

La conseguente *emorragia polmonare* è simile ad un infarto, ma la struttura del tessuto polmonare è ben preservata e la pre-esistente architettura può essere ristabilita dopo il riassorbimento ematico. L'infarto e l'emorragia polmonare possono essere multipli e si osservano, in particolare, a livello dei lobi inferiori assumendo, di solito, una forma a cono, con l'apice rivolto verso l'embolo e la base verso la pleura (Fig. 2).

Lesioni trombotiche, clinicamente silenti, si osservano frequentemente al tavolo autoptico e sono molto numerose nei pazienti affetti da ipertensione polmonare (ipertensione polmonare tromboembolica).



**Fig. 2.** Angio TC torace. Embolia dell'arteria lobare superiore destra. A sinistra nella finestra TC polmonare è possibile osservare la presenza di infarto polmonare a caratteristica forma triangolare con base pleurica (freccia). Per gentile concessione del prof. G. Gualdi, Direttore Radiologia DEA, Azienda Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

## Diagnosi clinica

La diagnosi clinica di embolia polmonare è spesso difficile a causa dei sintomi e segni non specifici della malattia.

La maggior parte dei pazienti con embolia polmonare lamenta dispnea e dolore toracico di tipo pleurico (quando gli emboli sono periferici). La tosse è presente in circa la metà dei pazienti e la trombosi venosa profonda degli arti inferiori non sempre è clinicamente evidente.

Emottisi, cardiopalmo, sibili e dolore toracico anginoso, quest'ultimo dovuto all'ischemia del ventricolo destro, sono presenti solo in una piccola percentuale di casi (Tabella 3).

Per quanto riguarda l'esame fisico, la maggior parte dei pazienti presenta tachipnea con polipnea superficiale e rantoli all'auscultazione del torace cui si associano tachicardia, febbre, segni fisici evidenti di flebite, edema e cianosi.

Le embolie massive possono essere causa di uno stato di shock cui si associano segni di collasso, quali ipotensione arteriosa e polso rapido, e segni di impegno del cuore destro, quali la turgescenza delle giugulari. Segni e sintomi si rivelano pertanto utili esclusivamente per porre il sospetto di embolia polmonare.

Nella Tabella 4 è riportato il modello clinico descritto da Wicki et al. per la valutazione clinica della probabilità di embolia polmonare.

**Tabella 3.** Sintomi di embolia polmonare

• Dispnea 73%	• Emottisi 15%
• Dolore pleurico 66%	• Cardiopalmo 12%
• Tosse 43%	• Sibili 10%
• Gonfiore agli arti inferiori 33%	• Dolore toracico simil-anginoso 5%
• Dolore agli arti inferiori 30%	

**Tabella 4.** Valutazione clinica della probabilità di embolia polmonare secondo Wicki et al.

Variabili	Punti*
Età 60-79 anni	1
Età > 79 anni	2
Precedenti episodi di trombosi venosa profonda/embolia polmonare	2
Interventi chirurgici recenti	3
Frequenza cardiaca > 100 bpm	1
PaCO <sub>2</sub>	
< 36 mmHg	2
36-39 mmHg	1
PaO <sub>2</sub>	
< 49	4
49-60	3
> 60-71	2
> 71-82	1
Segni suggestivi all'Rx torace - Elevazione dell'emidiaframma - Aggregazione piastrinica	1

\* Pazienti con uno score da 0 a 4 hanno il 10% di probabilità di embolia polmonare (basso rischio).  
Pazienti con uno score da 5 a 8 hanno il 38% di probabilità di embolia polmonare (rischio moderato).  
Pazienti con uno score da 9 a 12 hanno il 81% di probabilità di embolia polmonare (rischio elevato)

In considerazione della gravità della malattia che, in tempi molto brevi, può condurre a morte il paziente, è assolutamente necessario eseguire il più precocemente possibile i test diagnostici al fine di eseguire un'adeguata terapia anticoagulante.

## Test diagnostici

L'esame Rx del torace è raramente normale (12% dei casi) nell'embolia polmonare ed è spesso non specifico.

È infatti possibile osservare atelettasie e addensamenti polmonari, soprattutto a carico dei lobi inferiori. Anche i versamenti pleurici sono abbastanza frequenti e sono spesso unilaterali, nonostante molti tromboemboli siano bilaterali.

I versamenti occupano il 15% circa dell'emitorace e difficilmente aumentano dopo tre giorni. Un aumento del versamento al terzo o quarto giorno deve far sospettare una riembolizzazione o un'infezione polmonare.

Opacità a base pleurica con margine mediale convesso possono essere indicative di infarto polmonare. Si può inoltre osservare un sollevamento del diaframma, quale conseguenza di una riduzione volumetrica del polmone colpito da embolia polmonare, nonché una prominente delle arterie polmonari, imputabile a ipertensione polmonare o presenza di tromboemboli a tale livello.

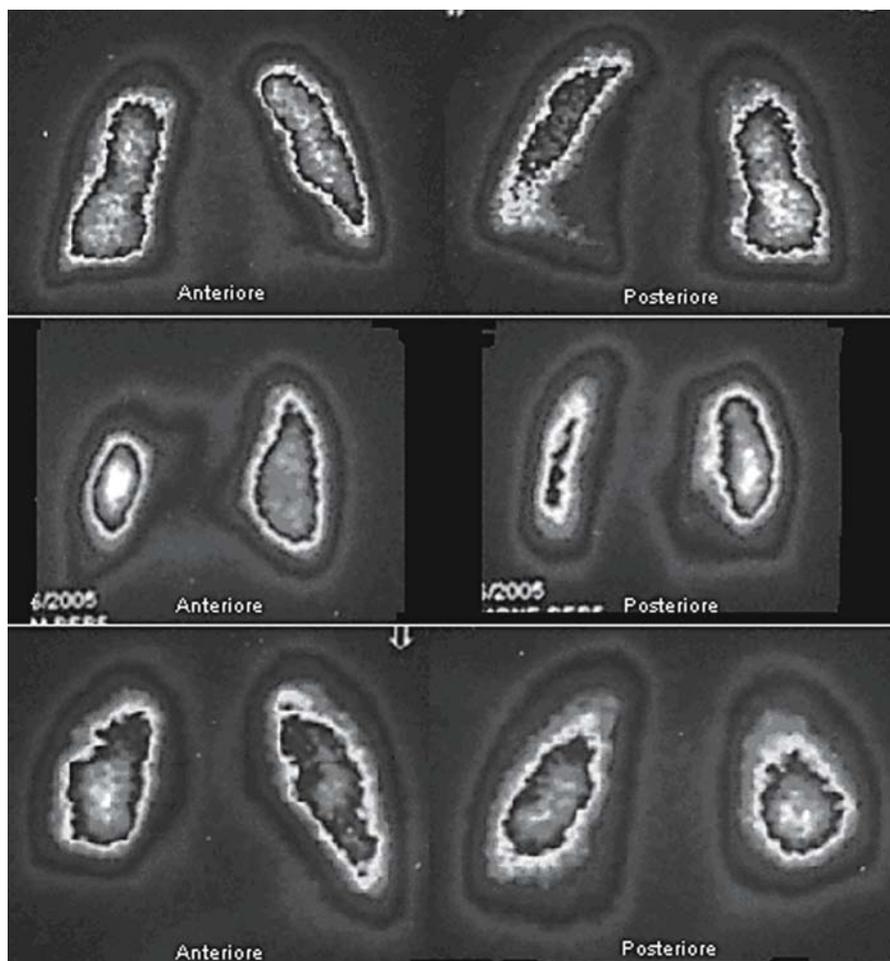
Segni particolari all'esame Rx sono rappresentati da oligoemia focale (segno di Westermark), opacità basale (segno di Hampton) e dall'allargamento dell'arteria polmonare destra discendente (segno di Palla).

La *scintigrafia polmonare* può essere *normale*, *altamente probabile* oppure *non diagnostica*. Una scintigrafia *normale* esclude essenzialmente la diagnosi di embolia polmonare, mentre una scintigrafia *altamente probabile* è indicativa per circa il 90% di embolia polmonare. Se le indicazioni cliniche sono elevate e la scintigrafia è definita come *non diagnostica*, è necessario eseguire ulteriori indagini al fine di confermare il sospetto diagnostico di embolia polmonare.

La *scintigrafia di perfusione* (Fig. 3), che si esegue iniettando un mezzo radioattivo nel circolo venoso sistemico e valutandone la captazione a livello del tessuto polmonare, giustifica l'ipossiemia attraverso la visualizzazione di numerose aree polmonari con marcata riduzione della perfusione ed una o più aree più piccole nelle quali la perfusione è invece aumentata e che costituiscono le regioni polmonari a livello delle quali si è verificato un convogliamento della perfusione dalle regioni embolizzate.

La scintigrafia di perfusione giustifica, in particolare, la diagnosi offerta dalla metodologia attraverso la dimostrazione di difetti più o meno importanti di perfusione segmentale o subsegmentale.

La *scintigrafia di ventilazione*, a sua volta, evidenzia come la ventilazione, indenne nel distretto interessato dall'embolia polmonare, venga convogliata verso le stesse regioni, anche se in misura minore. Il rapporto ventilazione/perfusione, che è aumentato nelle aree ipoperfuse, può essere ridotto in alcune zone relativamente iperperfuse o nei distretti atelettasici.



**Fig. 3.** Scintigrafia di perfusione polmonare con macroaggregati di albumina marcati con Tc99.

*In alto:* normale perfusione dei lobi e segmenti polmonari. *Al centro:* deficit di captazione (perfusione) in regione apicale polmone destro. *In basso:* deficit di captazione (perfusione) in regione lobare inferiore destra. Per gentile concessione della Prof.ssa R. Massa, Sez. Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Azienda Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

La realizzazione di tali unità polmonari con basso rapporto V/Q (<1) giustifica il contributo all'ipossiemia.

Una limitazione della scintigrafia polmonare è che una percentuale variabile dal 10 al 30% di embolie polmonari sono classificate come non diagnostiche (cioè né normali né altamente diagnostiche).

L'angiografia polmonare rappresenta il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare, in particolare quando ci si trova di fronte ad una scintigrafia pol-

monare non diagnostica in soggetto con sintomi e segni clinici suggestivi di embolia polmonare.

Si tratta in pratica di una flebografia ascendente con mezzo di contrasto per lo studio della cava inferiore e della vascolarizzazione polmonare. Essa richiede il posizionamento di un catetere che, da una vena periferica, attraversa le strutture cardiache destre (atrio di destra, valvola tricuspide, ventricolo destro) e raggiunge il tronco principale dell'arteria polmonare. Il catetere è quindi diretto sia verso l'arteria polmonare sinistra sia verso quella di destra.

I segni tipici di embolia polmonare in seguito ad angiografia polmonare sono rappresentati da un deficit del riempimento intraluminale e da una brusca interruzione del vaso da parte di un tromboembolo occludente.

Le indicazioni principali per l'esecuzione di un'angiografia polmonare sono rappresentate da: a) pazienti con quadro clinico altamente indicativo di embolia polmonare e con scintigrafia polmonare scarsamente dioagnostica; b) pazienti nei quali sia indicato il trattamento embolitico o l'embolectomia; c) pazienti nei quali sia necessario confermare la diagnosi di embolia polmonare a causa del rischio emorragico legato all'impiego del trattamento anticoagulante per via sistemica.

Nonostante rappresenti il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare, molti clinici non la utilizzano frequentemente a causa della sua invasività e dei suoi effetti collaterali: aritmie, ipotensione, effetti collaterali ai mezzi di contrasto.

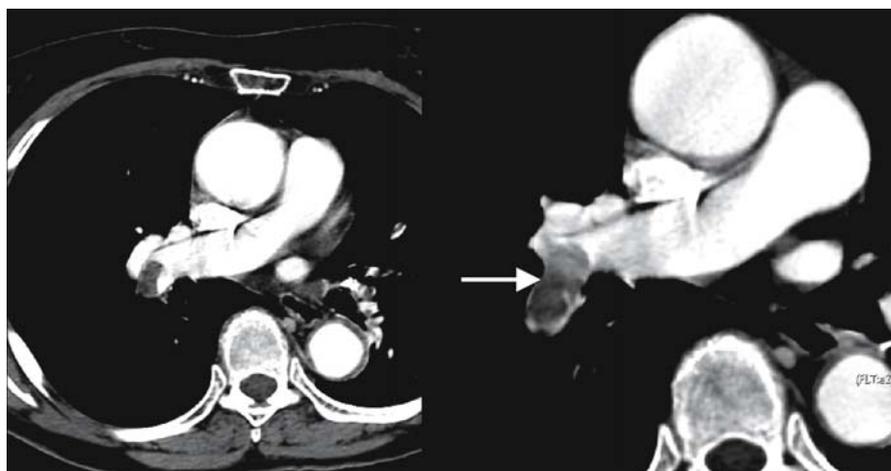
In seguito ad angiografia polmonare, si può verificare una morbilità pari all'1% e una mortalità di circa 0,5%. Poiché i 3/5 di tali decessi si osservano in pazienti con scarsa riserva cardiopolmonare prima dell'angiografia, è verosimile che la procedura possa essere considerata sicura nei pazienti con una normale riserva cardiopolmonare.

La *tomografia computerizzata (TC) spirale con mezzo di contrasto* rappresenta un nuovo metodo di imaging non invasivo per lo studio dei pazienti con sospetta embolia polmonare e consente di identificare embolie anche nelle arterie polmonari di IV ordine. La TC spirale permette di visualizzare direttamente arterie segmentali e subsegmentali utilizzando un singolo bolo di mezzo di contrasto, ma sottopone il paziente ad una elevata esposizione di radiazioni e richiede un certo grado di collaborazione di quest'ultimo.

Nonostante la TC spirale sia altamente specifica (90-100%) e particolarmente sensibile nell'individuare gli emboli polmonari centrali (83-100% dei casi), sono necessari ulteriori studi prima di poter decidere se tale metodica è in grado di sostituire, quale gold standard, l'angiografia polmonare (Figg. 2, 4).

L'*eco-color Doppler venoso degli arti inferiori*, può evidenziare una trombosi venosa profonda con una sensibilità del 93% ed una specificità del 98%.

L'*elettrocardiogramma (ECG)* può mettere in evidenza segni di impegno ventricolare e/o atriale destro: tachicardia sinusale persistente, morfologia S1Q3T3 con ST sottoslivellato in D2, onde R alte di voltaggio decrescente da V1 a V4 con sottoslivellamento del tratto ST ed onde T negative, blocco di branca destro di



**Fig. 4.** Angio TC torace. Tromboembolia dell'arteria polmonare principale ed interlobare destra. Per gentile concessione del Prof. G. Gualdi, Direttore Radiologia DEA, Azienda Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

recente insorgenza completo od incompleto, onde P polmonari, contrazioni premature atriali e/o ventricolari, fibrillazione atriale parossistica di recente insorgenza. La principale indicazione dell'ECG è comunque quella di escludere altre potenziali diagnosi, quali l'infarto del miocardio o la pericardite.

L'*ecocardiogramma M-B-mode transtoracico e/o transesofageo con Doppler cardiaco* mostra un ingrandimento del ventricolo destro, un anormale movimento diastolico del setto interventricolare verso la cavità ventricolare sinistra (sovraccarico di pressione acuto del ventricolo destro) od un movimento sistolico paradossale del setto interventricolare (sovraccarico di volume acuto del ventricolo destro) reversibili in seguito al miglioramento delle condizioni cliniche. L'*ecocardiogramma* può inoltre evidenziare una dilatazione dell'arteria polmonare, una eventuale presenza di trombi in arteria polmonare (esame transesofageo), una dilatazione e mancato collasso inspiratorio della vena cava inferiore (segno che precocemente si normalizza con il miglioramento delle condizioni cliniche), una riduzione del tempo al picco della velocità di flusso polmonare (*time to peak* < 110 msec, significativamente correlato con l'aumento delle pressioni in arteria polmonare) e un incremento del valore della pressione sistolica di picco valutata in base all'insufficienza tricuspide. L'*ecocardiografia transesofagea* è anche indicata nei casi di ipossiemia refrattaria per individuare un possibile forame ovale pervio causa di shunt destro-sinistro.

*D-dimero plasmatico del fibrinogeno con test ELISA.* Il D-dimero è un prodotto che deriva dalla degradazione della fibrina. La fibrina viene degradata ad opera della plasmina con le stesse modalità del fibrinogeno ma avendo già subito l'effetto polimerizzante del fattore XIII, al termine della degradazione si distacca un frammento che viene chiamato D-dimero.

Tale fattore è indice di degradazione della fibrina propria dell'iperfibrinolisi. Viene usato in clinica per valutare il rischio trombotico e di coagulazione intravasale disseminata.

Infezioni, febbre, flogosi, traumi, colpo di calore, epatopatie, pancreatopatie, neoplasie (in particolare il carcinoma prostatico) possono elevare il valore basale del D-dimero. Ne deriva che, nonostante l'elevata sensibilità del test alla presenza di un trombo nel circolo sanguigno, la sua specificità è invece piuttosto bassa. Pertanto, la determinazione del D-dimero, quando dia esito negativo, ha un elevato valore nella diagnosi di esclusione di tromboembolia venosa, mentre un risultato positivo non è patognomonico, né aggiunge un peso significativo alla probabilità pre-test. Normalmente la positività del test inizia un'ora dopo la formazione del trombo e prosegue per circa una settimana. L'emivita plasmatica è stata stimata in 4-6 ore. I *metodi ELISA*, ritenuti di riferimento, impiegano un anticorpo monoclonale specifico più un secondo anticorpo immobilizzato e sono in grado di rilevare concentrazioni anche molto basse, ma con un tempo di risposta di 3 o 4 ore. Sono dotati di una elevata sensibilità per le trombosi venose (97%), con una bassa specificità del 23%. La sensibilità nei confronti dell'embolia polmonare è del 91-93%.

È disponibile anche un test ELISA rapido che fornisce la risposta entro 30 minuti (VIDAS D-dimer test).

Valori del D-dimero plasmatico  $> 500$  ng/ml sono considerati anormali e sono rilevabili in oltre il 90% dei pazienti con embolia polmonare. All'opposto, l'osservazione di livelli normali di D-dimero fornisce la sicurezza che, in oltre il 90% dei casi, non è presente embolia polmonare. Se il D-dimero e l'emogasanalisi arteriosa sono normali, la probabilità di embolia polmonare è molto bassa, anche se l'ipotesi embolica non può ancora essere formalmente esclusa.

L'emogasanalisi e la  $DL_{CO}$  possono aumentare il sospetto diagnostico di embolia polmonare e contribuire alla diagnosi clinica.

L'emogasanalisi evidenzia generalmente un'ipossiemia con aumento del pH, ipocapnia ( $< PaCO_2$ ), riduzione dei bicarbonati e, quindi, tendenza all'alcalosi respiratoria imputabile all'iperventilazione del paziente. Le anomalie emogasanalitiche nei pazienti con embolia polmonare sono complessi fenomeni conseguenti alle dimensioni e al tipo di embolo, all'estensione dell'occlusione, al precedente stato cardiorespiratorio e al tempo trascorso dall'embolizzazione.

La tachipnea giustifica l'ipocapnia, nonostante la ventilazione di regioni polmonari non perfuse sia causa di un aumento dello spazio morto fisiologico. Si può pertanto osservare un aumento della differenza arterio-alveolare di  $CO_2$  nonostante la  $PaCO_2$  sia ridotta a causa dell'iperventilazione.

L'ipossiemia è invece imputabile: 1) allo sviluppo di aree polmonari a basso rapporto V/Q, in quanto il rapporto ventilazione/perfusione, che è aumentato nelle aree ipoperfuse, può essere ridotto in alcune zone relativamente iperperfuse o nei distretti atelettasici che inizialmente si sviluppano distalmente all'ostruzione embolica ma che persistono dopo la dissoluzione embolica e la risultante riperfusione; 2) al difetto di diffusione a livello della membrana alvelo-capillare e 3) alla

riduzione della gittata cardiaca e conseguente diminuzione della saturazione di ossigeno del sangue venoso misto. La riduzione del contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto potenzia sia gli effetti della commistione venosa sia la perfusione delle aree a basso rapporto V/Q, abbassando la  $PO_2$  arteriosa. La gravità dell'ipossia correla con la gravità e l'estensione dell'embolia polmonare (Tabella 5).

L'embolia polmonare acuta compromette inoltre l'efficienza del transfer dell'ossigeno e del CO a livello della membrana alveolo-capillare mentre, come già precedentemente affermato, il flusso ematico viene indirizzato dalle arterie ostruite ad altre unità di scambio gassoso.

È anche possibile osservare uno shunt di sangue venoso all'interno della circolazione sistemica.

Il rapporto V/Q fra le strutture polmonari deputate allo scambio dei gas (bronchioli respiratori, dotti alveolari e sacchi alveolari) e il flusso ematico che, nel soggetto normale è approssimativamente uguale a 1, si riduce nelle zone relativamente iperperfuse o nei distretti atelettasici.

Lo shunt destro-sinistro si verifica in assenza di ventilazione a livello delle aree perfuse o quando il sangue venoso bypassa i polmoni ed entra nella circolazione sistemica.

Nel polmone il transfer dell'ossigeno avviene tramite il passaggio dall'atmosfera terrestre (sorgente ad alta pressione) a zone a bassa pressione (i mitocondri). La pressione parziale dell'ossigeno diminuisce in tale percorso e cioè nel suo passaggio dall'aria atmosferica, agli alveoli, al sangue arterioso e, infine, ai tessuti. L'iniziale diminuzione della pressione dell'ossigeno si verifica non appena l'aria entra nelle vie aeree superiori dove le molecole di vapore acqueo riducono la pressione parziale dell'ossigeno. La diffusione del CO dai capillari agli alveoli contribuisce a sua volta a diminuire la pressione alveolare di ossigeno. Il gradiente di tensione alveolo-arterioso dell'ossigeno rappresenta, dal canto suo, l'inefficienza del transfer dell'ossigeno attraverso i polmoni, spesso quale risultato del diminuito rapporto V/Q a livello delle strutture polmonari deputate allo scambio dei gas, conseguenza della redistribuzione del flusso ematico.

L'inefficienza dell'ossigeno supplementare nel correggere l'ipossiemia arteriosa associata all'embolia polmonare riflette, spesso, l'esistenza di uno shunt destro-sinistro del sangue venoso attraverso il cuore, i polmoni, o ambedue. Lo shunt destro-sinistro di origine cardiaca può essere in rapporto all'insufficienza ventricolare destra o anche al corto-circuito ematico fra atrio destro ed atrio sinistro conseguente alla pervietà del forame ovale provocata dall'aumento della pressione atriale destra.

**Tabella 5.** Potenziali anomalie dei gas ematici nell'embolia polmonare

---

• < $PO_2$	• > $PAO_2 - PaO_2$
• > pH	• Unità a basso rapporto V/Q (< 1)
• < $PaCO_2$	• Shunt destro-sinistro
• < Bicarbonati	• Aumento spazio morto anatomico e fisiologico
• Alcalosi respiratoria	• < $DL_{CO}$

---

Nel caso in cui l'embolia polmonare sia causa di insufficienza ventricolare destra, si può osservare una bassa pressione di ossigeno nel sangue venoso che può contribuire all'ipossiemia arteriosa. Il ridotto output cardiaco conduce infatti ad un aumento dell'estrazione di ossigeno dai tessuti, riducendo la pressione parziale di ossigeno nel sangue venoso che, a sua volta, amplifica gli effetti del ridotto rapporto ventilazione perfusione ( $V/Q$ ) nel suo passaggio attraverso le zone polmonari colpite dall'embolia polmonare fino alla circolazione sistemica.

Abbiamo già accennato come, in occasione di embolia polmonare, lo spazio morto aumenta. Ciò si verifica perché le unità polmonari continuano ad essere ventilate nonostante la perfusione sia diminuita o assente (spazio morto alveolare).

In particolare, l'ostruzione completa di un'arteria polmonare è causa di aumento dello spazio morto anatomico con conseguente compromissione dell'efficienza di eliminazione del CO mentre, l'ostruzione parziale di un'arteria polmonare, è causa di aumento dello spazio morto fisiologico, cioè della zona dove la ventilazione delle unità polmonari deputate agli scambi gassosi supera il flusso di sangue venoso a livello dei capillari polmonari con conseguente rapporto  $V/Q > 1$ .

L'intervento dei chemorecettori polmonari, sensibili agli incrementi della  $PCO_2$  arteriosa stimola, pertanto, l'aumento della ventilazione minuto attraverso il riflesso di stimolazione dei recettori irritativi e juxtacapillari polmonari, portando la  $PCO_2$  a valori normali o al di sotto della norma (alcalosi respiratoria).

In alcuni casi di embolia polmonare acuta è tuttavia possibile osservare un'ipercapnia, testimonianza di un'embolia massiva associata a notevole incremento dello spazio morto anatomico e fisiologico. In questi casi, ad ogni atto respiratorio il volume alveolare è gravemente ridotto e i muscoli respiratori non sono in grado di sostenere un marcato aumento della ventilazione minuto necessaria per mantenere la  $PCO_2$  all'interno di valori normali.

Il trattamento con ventilazione meccanica non invasiva favorisce la riduzione della  $PCO_2$  e il riposo dei muscoli respiratori nel frattempo che l'idonea terapia rimuove l'ostruzione tromboembolica e aumenta il volume alveolare ad ogni atto respiratorio.

Inoltre, nonostante molti pazienti con embolia polmonare mostrino una riduzione della  $PaO_2$  ( $< 80$  mmHg) e della  $PaCO_2$  ( $< 36$  mmHg) oppure un elevato gradiente alveolo-arterioso di ossigeno,  $P(A-a)O_2$ , l'assenza di tali anomalie, da sole o in combinazione, non esclude l'embolia polmonare.

Le anomalie della diffusione dei gas in corso di embolia polmonare possono infine essere monitorate attraverso la  $DL_{CO}$  che evidenzia una riduzione (non specifica) di quest'ultima nei pazienti con embolia polmonare.

## Terapia e profilassi

La terapia dell'embolia polmonare è più o meno aggressiva (con farmaci anti-coagulanti, o anche fibrinolitici, ed adeguato supporto emodinamico) a seconda dell'impegno del cuore destro. L'uso di anticoagulanti ad azione rapida come l'e-

parina, seguita da anticoagulanti orali, va iniziato non appena emerso il sospetto clinico, in assenza di controindicazioni.

Il trattamento eparinico, effettuato precocemente, andrà eseguito, laddove possibile, in perfusione continua a flusso costante. Al fine di prevenire l'estensione dei trombi e proteggere il paziente dalle recidive di embolia si somministra pertanto eparina sodica: 5000 UI (forma submassiva) o 10000 UI (forma massiva) ev in bolo seguite rispettivamente dall'infusione ev di 1000-1500 UI/ora, controllando l'aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata) 6 ore dopo il bolo e, in seguito, ogni 12-24 ore, portandolo su valori di 1,5-2,5 volte il basale. La durata del trattamento è di 7-10 giorni, periodo necessario al trombo per lisarsi ed organizzarsi. La terapia con eparina è utile nel prevenire la crescita del trombo ma non nel prevenire l'embolia. Al fine di monitorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento eparinico, è inoltre utile eseguire alcuni esami del sangue, fra i quali il tempo di tromboplastina parziale, il tempo di trombina e il tempo di coagulazione. La crescita del trombo venoso, documentata dall'aumento delle piastrine e/o del fibrinogeno, è pertanto prevenuta somministrando una dose di eparina sufficiente a mantenere il aPTT su valori di 1,5-2,5 volte il basale. Fin quando il valore di aPTT rimane stabile su valori superiori di 1,5 volte il basale si continua la somministrazione dell'eparina allo stesso dosaggio. Nel caso di valori inferiori di aPTT la dose di eparina va aumentata ripetendo il dosaggio dell'aPTT, continuando a somministrare le stesse dosi di eparina anche se il dosaggio del aPTT dovesse rivelare un aumento da 3 a 5 volte i valori basali, in quanto un notevole aumento del aPTT non aiuta a discriminare chi sanguina da chi non sanguina. Fenomeno, quest'ultimo, più frequentemente osservabile nei soggetti anziani e/o con diatesi emorragica, anche indipendentemente dai valori di aPTT o che questi siano entro i limiti basali.

Dopo 24 ore di infusione eparinica si aggiunge warfarin, 10 mg per os per 2-4 giorni, aggiustando la dose fino a che l'attività protrombinica-INR (*International Normalised Ratio*) sia stabilmente su valori di 2-3 e si sospende l'eparina. Al fine di ridurre il rischio di recidive, il trattamento con dicumarolici deve essere pro- tratto per 3-6 mesi.

Le controindicazioni assolute alla terapia eparinica sono rappresentate da: recente emorragia endocranica spontanea, emorragia interna in atto, recente trauma cranico da sincope.

Le controindicazioni relative sono invece costituite da: importanti interventi chirurgici, ictus ischemico entro 2 mesi, traumi gravi negli ultimi 15 giorni, neurochirurgia o chirurgia oftalmica entro 1 mese, emorragia gastrointestinale entro 10 giorni, biopsie d'organo o punture di vasi non comprimibili entro 10 giorni, ipertensione arteriosa grave non controllata (pressione sistolica > 180 mmHg; pressione diastolica > 110 mmHg), conta piastrinica < 100000 piastrine/mm<sup>3</sup> oppure attività protrombinica < 50%, retinopatia diabetica emorragica.

La trombolisi con urochinasi (urochinasi per via sistemica: 4400 UI/kg ev in 10 minuti seguite da 4400 UI/kg/ora per 12-24 ore, oppure urochinasi per infusione locale attraverso il catetere usato per l'angiografia polmonare: 300000-

1000000 UI in 5 minuti-2 ore) andrà riservata ai pazienti con embolia polmonare massiva mentre l'embolectomia polmonare chirurgica si applicherà nei casi di grave compromissione emodinamica, nel caso di trombi voluminosi nelle cavità cardiache destre, o quando vi siano controindicazioni all'impiego dei trombolitici. La streptochinasi è più difficile da maneggiare rispetto all'urochinasi, ma è ugualmente efficace per lisare un trombo.

A causa di zone polmonari ventilate ma non perfuse (aumento spazio morto polmonare), l'ossigenoterapia, con maschera di Venturi, sarà adeguata al quadro emogasanalitico. L'ossigenoterapia riveste un ruolo importante in quanto antagonizza la vasocostrizione causata dall'ipossiemia.

Nel caso si applichi la ventilazione meccanica è necessario prestare particolare attenzione a limitarne gli effetti sfavorevoli sotto il profilo emodinamico. Infatti, nei pazienti con embolia polmonare, la pressione intratoracica positiva indotta dalla ventilazione meccanica riduce il ritorno venoso e peggiora lo scompenso del ventricolo destro.

Per alleviare il dolore toracico e la dispnea è inoltre possibile somministrare, se la pressione arteriosa è  $>100$  mmHg, morfina: 5 mg nel deltoide ripetibili una volta per un dosaggio totale di 10 mg.

In caso di infarto polmonare è necessario somministrare antibiotici, considerate le frequenti infezioni della zona necrotica.

Qualora la pressione arteriosa sistemica sia compresa fra 70 e 100 mmHg si aggiunge dopamina ev 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per aumentare la pressione arteriosa sistolica, riducendo il dosaggio di 1/10 se il paziente è stato recentemente trattato con i-MAO. Nel caso la pressione arteriosa sistemica sia inferiore a 70 mmHg si provvede invece a somministrare noradrenalina ev 0,5-30  $\mu\text{g}/\text{min}$  o dopamina ev 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Nei rari casi in cui l'embolia polmonare recidiva, nonostante il corretto trattamento anticoagulante o quando quest'ultimo sia controindicato, si prenderà in considerazione l'interruzione della vena cava inferiore tramite la sua legatura e/o l'apposizione di un filtro.

La profilassi dell'embolia polmonare si avvale dell'uso della calciparina sc 12500 UI ogni 12 ore nei pazienti con fratture degli arti inferiori o del bacino, 12500 UI ogni 12-24 ore nei pazienti con prolungata immobilizzazione, BPCO, scompenso cardiaco congestizio. Nella chirurgia ad elevato rischio trombotico: calciparina sc 5000 UI ogni 8-12 ore: inizio della profilassi 2 ore prima dell'intervento; durata della profilassi: 7-8 giorni o fino a completa mobilizzazione del paziente. Si procederà inoltre ad un controllo degli arti inferiori con eco-color Doppler venoso prima dell'intervento ed in 4<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> giornata.

## **Lecture consigliate**

Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al (1991) Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 115:591-595

Carson JL, Kelley MA, Duff A et al (1992) The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 326:1240-1245

- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ (2001) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 345:1465-1472
- Garg K (2002) CT of pulmonary thromboembolic disease. *Radiol Clin North Am* 40:111-122
- Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J et al (1988) Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator vs. urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1:293-298
- Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG et al (1993) Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 270:2819-2822
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386-1389
- Goldhaber SZ (1998) Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 339:93-104
- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP et al (1997) Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 126:133-136
- Kearon C, Gent M, Hirsh J et al (1999) A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 340:901-907
- Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J et al (1994) The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 154:861-866
- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D (1991) Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 302:709-711
- Lualdi JC, Goldhaber SZ (1995) Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection and therapeutic implications. *Am Heart J* 130:1276-1282
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al (1993) The rate-based heparin dosing nomogram compared with "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119:874-881
- Schafer AI (1999) Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med* 340:955-956
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al (1995) A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 332:1661-1665
- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A et al (1992) Complications and validity of pulmonary angiography and acute pulmonary embolism. *Circulation* 85:462-468
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al (1991) Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100:598-603
- The Columbus Investigators (1997) Low-molecularweight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 337:657-662
- The PIOPED Investigators (1990) Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the perspective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263:2753-2759
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial (1970) Phase I results. A cooperative study. *JAMA* 214:2163-2172
- Urokinase, Streptokinase Embolism Trial (1974) Phase II results. A cooperative study. *JAMA* 229:1606-1613
- Wicki J, Perrier A, Perneger TV et al (2000) Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 84:548-552
- Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ (1993) Pulmonary embolic disease: pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 18:587-633

## Aspetti clinici e strumentali del cuore polmonare

A. VITARELLI

### Introduzione

È noto che il cuore destro gioca un ruolo importante nella funzionalità circolatoria, nonostante i primi studi di fisiopatologia ventricolare avessero suggerito che il ventricolo destro non avesse alcun effetto sostanziale sulla performance cardiaca. Dal punto di vista fisiopatologico, le affezioni del cuore destro possono essere la conseguenza di alterazioni emodinamiche da sovraccarico di pressione o di volume o alterazioni della funzionalità sistolica e/o diastolica, malgrado esista in realtà una sovrapposizione fra queste diverse categorie.

### Fisiologia del cuore destro

Nel paziente adulto il ventricolo destro, dotato di pareti sottili, ha una minore capacità di risposta al sovraccarico di pressione rispetto al ventricolo sinistro, dotato di pareti più spesse, soprattutto se l'aumento del postcarico è significativo o improvviso. Il pattern di contrazione del ventricolo destro avviene in tre fasi: iniziale contrazione dei muscoli a spirale, seguita dal movimento della parete libera e quindi dalla contrazione ventricolare sinistra con ispessimento del setto. Anche la crista supraventricularis gioca un ruolo nella meccanica della contrazione ventricolare destra contribuendo al restringimento dell'orifizio tricuspida- le e all'escursione centripeta sistolica della parete libera ventricolare.

L'atrio destro si riempie passivamente in protodiastole e funge da condotto ematico fra vene cave e ventricolo. In conseguenza della contrazione atriale, il riempimento ventricolare si accentua; durante la sistole ventricolare l'atrio continua a riempirsi in rapporto allo spostamento in basso dell'anulus tricuspida- le in direzione dell'apice ventricolare. Nei soggetti normali si verificano variazioni respiratorie del riempimento atriale destro come conseguenza delle variazioni cicliche della pressione intratoracica.

Il precarico e il postcarico influenzano la funzionalità ventricolare destra in maniera simile a quanto avviene per il ventricolo sinistro. La funzionalità destra è anche influenzata da altri fattori estrinseci, come l'interazione fra i due ventri- coli e le alterazioni della riserva coronarica.

Il setto interventricolare, oltre che il compito di dividere i due ventricoli, gioca anche un ruolo importante nell'emodinamica del cuore destro. Il setto si contrae normalmente verso il centro della massa del cuore; la sua configurazione viene

alterata in presenza di sovraccarico di pressione o di volume del ventricolo destro, e ciò può influenzare la funzionalità ventricolare sinistra. È stato infatti messo in evidenza che un livello elevato di ventilazione con pressione positiva espiratoria riduce il raggio di curvatura del setto, il che comporta una riduzione del riempimento ventricolare sinistro con conseguente riduzione della portata cardiaca.

A differenza che nel ventricolo sinistro, un flusso coronarico significativo si verifica nel ventricolo destro, in assenza di ipertrofia ventricolare destra, sia in sistole che in diastole. L'apporto ematico al ventricolo destro deriva soprattutto dall'arteria coronaria destra, che di solito irrorla la parete posteriore, il setto interventricolare posteriore e la parete laterale del ventricolo destro. La parete anteriore del ventricolo destro è irrorata dal ramo del cono arterioso della coronaria destra, come pure dal sistema della discendente anteriore sinistra. L'occlusione sia della discendente anteriore sinistra che delle arterie discendenti posteriori può provocare delle alterazioni della cinesi e dell'ispessimento del setto che possono essere riconosciute ecocardiograficamente.

## **Fisiopatologia del cuore destro**

In risposta al sovraccarico di pressione, la parete ventricolare destra si ipertrofizza, ma, a differenza che per il ventricolo sinistro, la dilatazione ventricolare si verifica relativamente presto nel corso dell'evento patologico. Quando il ventricolo destro si dilata in risposta ad un sovraccarico di pressione e/o di volume tende a farlo piuttosto lungo l'asse corto che non lungo l'asse longitudinale. La sequenza che ci si aspetta in conseguenza di un sovraccarico di pressione è quella di un aumento dello spessore parietale con normali dimensioni della cavità ventricolare e normale funzionalità sistolica, seguito da una dilatazione della cavità e disfunzione sistolica. Questa successione di eventi può essere molto rapida in conseguenza delle basse resistenze e dei bassi valori pressori tipici della circolazione polmonare. La possibilità di determinare il meccanismo di disfunzione destra dipende in una certa misura dal momento in cui viene eseguito l'esame ecocardiografico come anche dal tempo che impiega tale processo a svilupparsi.

Il ventricolo destro risponde al sovraccarico di volume dilatandosi, inizialmente preservando la funzionalità sistolica, ma con successiva eventuale disfunzione sistolica. Se è presente sovraccarico di volume atriale destro (per esempio per insufficienza tricuspide o difetto interatriale) è visibile anche una dilatazione atriale destra. Mentre un sovraccarico combinato di pressione e di volume del ventricolo destro comporta un movimento settale "paradosso", il pattern di movimento è diverso in queste due condizioni.

A differenza che nei soggetti normali in cui il ventricolo sinistro mantiene una geometria circolare durante tutto il ciclo cardiaco, in presenza di sovraccarico pressorio sistolico del ventricolo destro, si verifica una deviazione a sinistra del setto interventricolare con inversione della curvatura settale, che si mantiene massima in telesistole, persiste in mesodiastole e ritorna sostanzialmente norma-

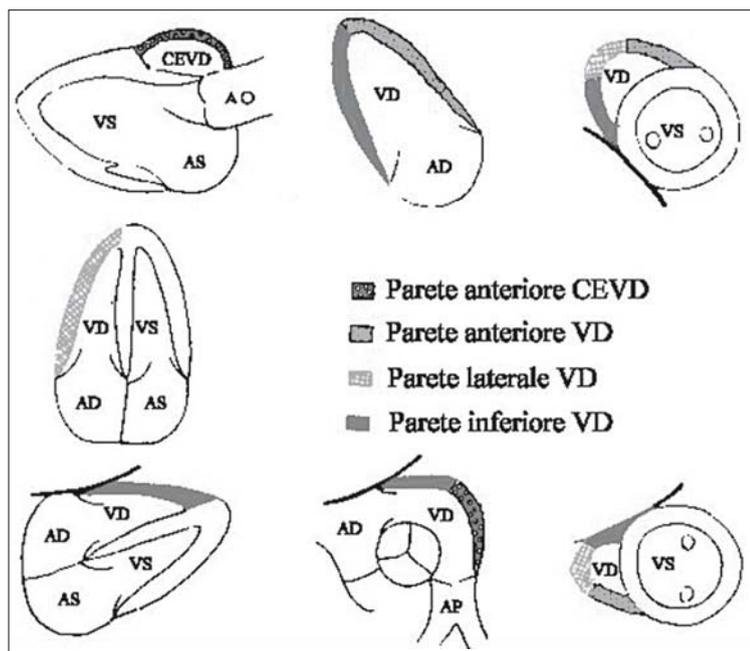
le in telediastole. In pazienti con sovraccarico diastolico di volume, la massima deviazione settale a sinistra si verifica fra la mesodiastole e la telediastole. Il grado assoluto di distorsione settale in telediastole è simile sia nel sovraccarico di volume che in quello di pressione, ma la severità relativa della distorsione geometrica del setto è più marcata in telediastole nel sovraccarico di volume ed in protodiastole nel sovraccarico di pressione.

Sia il sovraccarico di pressione che quello di volume possono portare ad una insufficienza tricuspидale secondaria, come conseguenza della dilatazione della cavità ventricolare e dell'anulus atrioventricolare. È molto difficile stabilire se l'insufficienza tricuspидale sia la causa o la conseguenza della dilatazione destra. Una valutazione attenta dell'anatomia valvolare tricuspидale e dell'entità dell'ipertensione polmonare può aiutare a risolvere questo quesito in casi individuali.

Può spesso coesistere clinicamente una disfunzione primaria sistolica o diastolica del ventricolo destro, sebbene queste condizioni siano più spesso una conseguenza di cardiopatie delle sezioni sinistre.

## Valutazione ecocardiografica del ventricolo destro e della pressione polmonare

A causa della complessità della morfologia e della funzionalità del cuore destro, il ventricolo destro deve essere esaminato secondo il maggior numero possibile di scansioni ecocardiografiche (Fig. 1).



**Fig. 1.** Varie scansioni ecocardiografiche utilizzate per la valutazione del ventricolo destro

La scansione sulla camera di afflusso, ottenuta spostando la sonda in direzione apicale ed angolandola medialmente rispetto a quella standard longitudinale, è utilizzata per visualizzare il lembo anteriore e posteriore della tricuspide, la parete libera diaframmatica del ventricolo destro e lo sbocco della vena cava inferiore. Possono essere anche visualizzate altre strutture, quali la valvola di Eustachio (sull'orifizio della vena cava inferiore), la rete di Chiari (un residuo della valvola destra del seno venoso), l'anulus della tricuspide e l'apparato sottovalvolare.

La scansione sulla camera di efflusso, ottenuta ruotando lievemente la sonda rispetto alla scansione longitudinale ed angolandola in direzione supero-laterale, viene utilizzata per esaminare la camera di efflusso del ventricolo destro, la valvola polmonare ed il tronco dell'arteria polmonare. La biforcazione dell'arteria polmonare nei suoi due rami viene visualizzata nella scansione standard asse-corto a livello aortico.

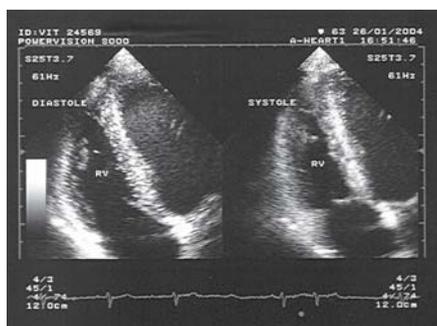
La scansione 4-camere è utile per studiare la geometria del ventricolo destro e la funzionalità sistolica. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata all'aspetto del setto interventricolare e del setto interatriale in quanto la geometria settale può costituire la prima spia di disfunzione destra. Può anche essere messo in evidenza il seno coronarico angolando posteriormente la sonda; una dilatazione di questa struttura può rappresentare un indice di aumento della pressione atriale destra.

Le scansioni subcostali forniscono delle informazioni preziose sulle dimensioni della vena cava inferiore e sulle sue modificazioni in rapporto agli atti del respiro, il che permette una stima della pressione atriale destra.

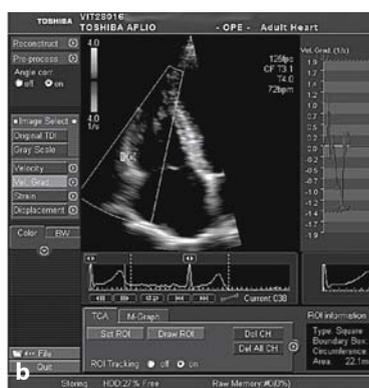
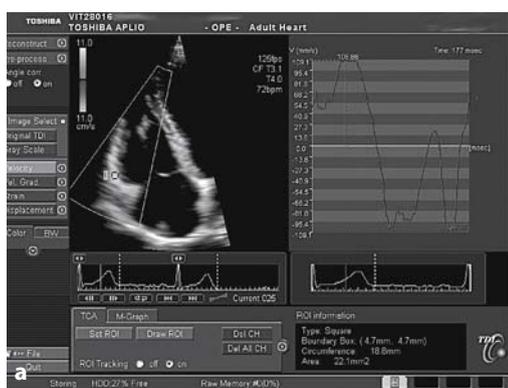
L'approccio transesofageo è complementare a quello transtoracico e si avvale di scansioni esofagee 4-camere e scansioni transgastriche asse-corto. Una scansione transgastrica longitudinale permette di visualizzare l'asse longitudinale del ventricolo destro e di esaminare sia la camera di afflusso che la camera di efflusso. Con varie scansioni esofagee possono essere anche esaminati la vena cava inferiore, la vena cava superiore, l'intero setto interatriale e l'auricola atriale destra.

Lo spessore della parete libera ventricolare destra dovrebbe essere  $\leq 5$  mm, anche se una misura accurata può essere resa talvolta difficile dalla presenza di strutture interposte o di tessuto adiposo. L'esame M-mode permette misure accurate e riproducibili e gioca anche un ruolo importante nel riconoscimento di alterazioni iniziali del movimento settale.

La valutazione quantitativa della funzionalità ventricolare destra sistolica è difficile in eco M-mode/2D. Le formule geometriche standard per il calcolo dei volumi hanno limitate applicazioni a causa della forma particolare del ventricolo destro, e anziché alla frazione di eiezione è più accurato riferirsi alle variazioni dell'area ventricolare (Fig. 2). L'ecocardiografia color-Doppler può essere utile nella valutazione degli intervalli sistolici destri (pre-eiezione, eiezione) e dell'entità dell'insufficienza tricuspideale. Le nuove tecniche ecocardiografiche per lo studio della cinesi parietale ventricolare (color Doppler tissutale, color kinesis) possono essere utilizzate anche per la valutazione della cinesi parietale globale e regionale del ventricolo destro (Fig. 3).



**Fig. 2.** Valutazione della frazione di eiezione del ventricolo destro e dell'accorciamento frazionale dell'area ventricolare mediante ecocardiografia bidimensionale



**Fig. 3a-c.** Valutazione della cinetica parietale regionale del ventricolo destro mediante la tecnica ecocardiografica del color Doppler tissutale (TDI). **a** Velocità di parete. **b** Velocità di deformazione. **c** "Strain" parietale

Numerosi studi hanno dimostrato l'accuratezza del metodo basato sul jet di rigurgito tricuspide per calcolare la pressione arteriosa polmonare (Tabella 1). In base all'equazione di Bernoulli si può calcolare la differenza pressoria sistolica fra ventricolo destro ed atrio destro e questa differenza, cui si aggiunge la stima della pressione atriale destra, fornisce la stima della pressione sistolica arteriosa polmonare, dato che, in assenza di stenosi polmonare, la pressione sistolica ventricolare destra e quella arteriosa polmonare sono equivalenti. Fra i vari metodi

**Tabella 1.** Metodi Doppler di stima della pressione arteriosa polmonare

Metodo Doppler	Pressione polmonare stimata	Fattibilità	Sensibilità	Specificità
Jet di rigurgito tricuspideale	Sistolica	+++	++++	++++
Tempo di accelerazione polmonare	Media	++++	+	+++
Tempo di eiezione ventricolare destro	Media	+	+	+
Jet di rigurgito polmonare	Diastolica	++	+	++

proposti per la stima della pressione atriale destra, il più usato è quello che prevede la visualizzazione della vena cava inferiore in scansione subcostale, sia in condizioni di riposo che durante l'inspirazione. Il diametro cavale a fine inspirazione o a fine espirazione presenta una correlazione scarsamente significativa con la pressione atriale destra, mentre invece ha una buona correlazione l'indice cavale, che rappresenta la percentuale di riduzione del diametro della vena cava inferiore con l'inspirazione. Un collasso inspiratorio della vena cava inferiore <50% indica una pressione media atriale destra  $\geq 10$  mmHg con una sensibilità dell'87% ed una specificità dell'82%. Questo metodo si può applicare soltanto a pazienti non ventilati dato che la pressione atmosferica positiva in pazienti ventilati annulla la normale risposta fisiologica.

Altri metodi Doppler per stimare la pressione arteriosa polmonare includono il tempo al picco della velocità della camera di efflusso polmonare (chiamato anche tempo di accelerazione, valori normali =  $134 \pm 24$  msec), il tempo di eiezione ventricolare destro (valori normali =  $304 \pm 38$  msec) e il loro rapporto (valori normali =  $0,45 \pm 0,05$ ). Un aumento della pressione media arteriosa polmonare produce una riduzione del tempo di accelerazione e del rapporto tempo di accelerazione/tempo di eiezione, con una correlazione logaritmica. Una limitazione potenziale di questo metodo consiste nella sua dipendenza dal volume campione. Se il volume campione è posizionato in prossimità della parete del vaso, il tempo di accelerazione si riduce simulando l'aspetto di ipertensione polmonare. Dato che l'arteria polmonare è curva sia sul piano medio-laterale che su quello anteroposteriore, può accadere che, anche se la posizione del volume campione appare centrale in un piano tomografico, può in realtà essere adiacente alla parete del vaso sul piano ortogonale. Alcuni autori hanno raccomandato la normalizzazione del tempo di accelerazione per la frequenza cardiaca o il volume ematico, ma ciò non ha riscosso un ampio successo nella pratica clinica.

La pressione diastolica arteriosa polmonare si può calcolare dal segnale Doppler di rigurgito polmonare (Tabella 1). Un certo grado di insufficienza polmonare è presente in molti pazienti con ipertensione polmonare e fino al 40% dei soggetti normali. Il gradiente pressorio Doppler derivato fra arteria polmonare e ventricolo destro in telediastole presenta una correlazione significativa con

quello ottenuto mediante cateterismo cardiaco. Aggiungendo questo valore a quello della pressione atriale destra, si può ottenere una stima attendibile della pressione diastolica arteriosa polmonare.

Altri parametri ecocardiografici di ipertensione polmonare includono gli intervalli sistolici del ventricolo destro, le alterazioni del profilo Doppler della velocità di flusso in arteria polmonare o nella camera di efflusso del ventricolo destro e l'incisura mesosistolica sulla valvola polmonare in M-mode.

Nella pratica clinica il metodo che si basa sul jet di rigurgito tricuspide in associazione alla stima della pressione atriale destra è quello più comunemente usato nella maggior parte dei laboratori per la sua relativa semplicità. Va posta una particolare attenzione nel cercare di registrare un segnale spettrale completo e nel cercare di registrare la velocità più elevata possibile per evitare una sottostima del grado di ipertensione polmonare.

## Broncopneumopatia cronica ostruttiva

In pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), un aumento della pressione arteriosa polmonare non sempre si verifica ma, quando presente, influenza negativamente il decorso clinico. Quindi una diagnosi precoce di ipertensione polmonare può in effetti influenzare il trattamento del paziente. L'aspetto fisiopatologico iniziale nei pazienti con BPCO è il sovraccarico di pressione del cuore destro dovuto all'ipertensione polmonare; la disfunzione sistolica ventricolare destra e l'insufficienza tricuspide possono sopravvenire successivamente nel decorso della malattia.

Un problema potenziale ecocardiografico in adulti con BPCO è la scarsa penetrazione tissutale degli ultrasuoni dovuta all'interposizione di tessuto areato polmonare. Comunque, si possono ottenere dati adeguati in oltre il 90% dei pazienti; l'approccio subcostale è particolarmente valido nel registrare la velocità di flusso polmonare.

In uno studio multicentrico condotto su pazienti con BPCO, sono stati valutati vari metodi Doppler utilizzati per la stima della pressione arteriosa polmonare. Un jet di rigurgito tricuspide è stato identificato soltanto nel 47% dei pazienti ed è stato riconosciuto adeguato per l'analisi nel 30%. La curva di velocità dell'efflusso ventricolare destro è stata registrata nel 98% dei pazienti. Un contorno arrotondato del profilo della velocità di flusso con tempo di accelerazione normale ha presentato una sensibilità del 50% e una specificità del 92% nell'identificare una pressione arteriosa normale. Un aspetto di tipo triangolare del profilo della velocità di flusso polmonare è stato riscontrato nel 68% dei pazienti con ipertensione polmonare. Un incisura mesosistolica sulla curva di velocità di flusso polmonare è stata riscontrata soltanto nel 24% dei pazienti con ipertensione polmonare (quindi si è dimostrata scarsamente sensibile), ma ha presentato una specificità del 100% per l'identificazione di ipertensione polmonare. Un tempo di accelerazione < 90 msec ha presentato una sensibilità del 89% ed un valore predittivo

positivo dell'80% per la diagnosi di ipertensione polmonare. Una velocità di flusso di rigurgito polmonare è stata registrata soltanto nel 5% dei pazienti.

In pazienti con BPCO, sono stati differenziati quei pazienti con ipertensione polmonare indotta dall'esercizio fisico da quelli con normale risposta all'esercizio in base ai valori del tempo di accelerazione in condizioni di base ( $108 \pm 8,6$  msec vs  $124 \pm 15,5$  msec). Si è potuto escludere un'ipertensione polmonare indotta dall'esercizio quando il valore del tempo di accelerazione in condizioni di base era  $> 120$  msec, con una specificità del 98%. Sono necessari ulteriori studi per confermare l'utilità diagnostica di questo approccio.

Nella pratica clinica è ragionevole, nel caso individuale, avvalersi di vari metodi per la stima della pressione polmonare, poiché nessuna misura singola può essere completamente attendibile. D'altra parte va anche considerata la variabilità spontanea della pressione arteriosa polmonare dei pazienti con BPCO, con un coefficiente di variazione che può arrivare al 10,6%. Quindi un dato Doppler ottenuto in un certo periodo può non essere indice dei valori usuali della pressione polmonare del paziente e può non rilevare direttamente la presenza di ipertensione polmonare indotta dall'esercizio. Per tale motivo, e anche perché l'ecocardiografia da sforzo è raramente eseguita come parte della valutazione di routine dei pazienti con BPCO, andrebbero anche ricercati altri effetti cardiaci secondari dell'ipertensione polmonare.

## Aspetti clinici del cuore polmonare cronico

Spesso le manifestazioni cliniche del cuore polmonare sono mascherate da segni e sintomi della patologia sottostante e quindi sono strettamente collegate alla pneumopatia o al disturbo polmonare concomitante. È assolutamente necessario prima di tutto individuare la patologia sottostante e poi ricercare i segni e i sintomi del cuore polmonare.

Non esiste un'anamnesi specifica per il cuore polmonare. Episodi di edema agli arti inferiori, dolore toracico atipico, dispnea da sforzo, cianosi periferica indotta dall'esercizio fisico, insufficienza respiratoria progressiva e torpore diurno sono altrettanti indizi della probabile presenza di cuore polmonare. Il dolore toracico può essere di origine muscolo-scheletrica per distorsione della parete toracica oppure dipendere dalla presenza di ischemia ventricolare sinistra. Spesso il paziente lamenta tosse e astenia; in alcuni casi di ipoventilazione notturna e apnea da sonno si rilevano alterazioni della personalità, lieve ipertensione sistemica e cefalee.

L'insufficienza ventricolare sinistra ha effetti immediati sul letto vascolare e sulla funzione polmonare, generando rapidamente sintomi respiratori eclatanti. Nel cuore polmonare la situazione è diversa. I sintomi sono soprattutto quelli correlati alla progressione della pneumopatia. Lo scompenso cardiaco si instaura insidiosamente, provocando ulteriore riduzione della funzionalità polmonare che spesso viene erroneamente interpretata come dovuta al peggioramento della pneumopa-

tia. Spesso il cuore polmonare non viene diagnosticato finché non compaiono ipertrofia ventricolare destra significativa o scompenso ventricolare destro franco; invece tale diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti affetti da ipertensione polmonare e, soprattutto, da ipossiemia cronica.

I segni del cuore polmonare sono più facili da rilevare in pazienti con ipertensione polmonare di lunga durata. Il primo segno di ipertensione polmonare è l'accentuazione della componente polmonare del II tono, che può essere palpabile nell'area polmonare, ed è possibile anche sollevamento sternale per pulsazione ventricolare destra. In caso di ipertensione polmonare gravissima è possibile auscultare soffi diastolici e sistolici caratteristici dell'insufficienza valvolare polmonare e tricuspide, unitamente ad un soffio sistolico da eiezione e un ritmo di galoppo  $T_3$  ventricolare destro. Nello scompenso ventricolare destro conclamato sono presenti cardiomegalia, turgore giugulare, epatomegalia ed edemi periferici. Spesso l'insufficienza ventricolare destra è accompagnata da ipossiemia e cianosi. Tuttavia segni o sintomi suggestivi di scompenso cardiaco quali dispnea, ortopnea, edemi periferici, fegato palpabile e turgore giugulare possono essere osservati in pazienti affetti da pneumopatia cronica ostruttiva ma senza scompenso ventricolare destro. Se il turgore giugulare è presente sia all'inspirazione che all'espiazione è più probabile la diagnosi di scompenso ventricolare destro. In caso di sovradistensione polmonare la posizione del cuore è alterata e spesso l'esame obiettivo è difficile. Spesso l'itto della punta e la pulsazione ventricolare destra non sono palpabili e il ritmo di galoppo  $T_3$  ventricolare destro risulta apprezzabile nella regione epigastrica. I toni cardiaci talora si apprezzano meglio nella regione subxifoidea. In genere l'insufficienza ventricolare destra è precipitata da un evento acuto (per esempio, un'infezione respiratoria) ed è associata a cianosi e ipossiemia, ipercapnia e acidosi significative. Gli arti possono essere caldi in conseguenza della vasodilatazione periferica provocata dall'ipercapnia.

Gli aspetti elettrocardiografici sono influenzati da parecchi fattori quali pressione arteriosa polmonare, resistenze vascolari polmonari, rotazione e spostamento del cuore da parte dei polmoni sovradistesi, parametri emogasanalitici arteriosi, ischemia miocardica ed alterazioni metaboliche. Perciò il valore dell'ECG nella diagnosi di cuore polmonare dipende dalla patologia polmonare sottostante e dalle complicanze. Poiché anche nel cuore polmonare in fase avanzata l'ECG può essere normale, l'assenza di alterazioni indicative di patologia ventricolare destra non esclude la diagnosi di cuore polmonare. I segni caratteristici dell'ipertrofia ventricolare destra normalmente vengono osservati in presenza di riduzione anatomica del letto vascolare polmonare.

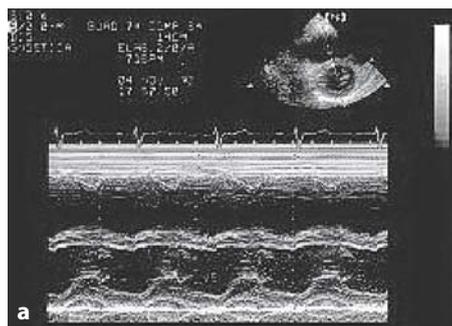
## Aspetti ecocardiografici del cuore polmonare cronico

Il cuore polmonare comprende un insieme di alterazioni morfologiche e funzionali delle sezioni destre, la maggior parte delle quali sono riconoscibili eco-

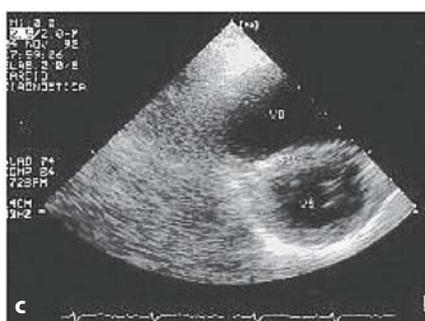
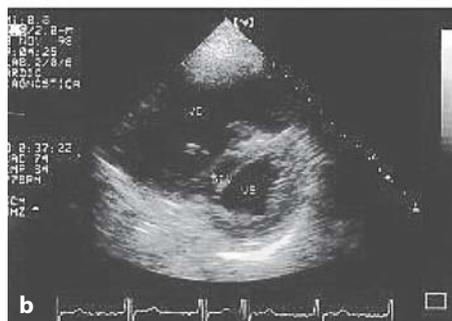
cardiograficamente, che si verificano come conseguenza dell'ipertensione polmonare secondaria ad una malattia polmonare cronica (Figg. 4, 5). Lo stimolo fisiopatologico è rappresentato dall'aumento cronico del postcarico nel circolo polmonare, che può essere presente in condizioni di riposo e/o dopo sforzo. Il cuore polmonare si manifesta inizialmente con ipertrofia della parete ventricolare destra ed alterazioni della *compliance* diastolica, quindi con dilatazione ventricolare, disfunzione sistolica ed insufficienza tricuspидale, ed infine con segni clinici di insufficienza cardiaca destra. La disfunzione sistolica ventricolare è frequente in pazienti con BPCO; la sua incidenza è stimata fra il 25 ed il 50%, a seconda della definizione specifica di cuore polmonare, dei metodi di diagnosi e della severità della pneumopatia sottostante. È importante riconoscere il cuore polmonare, perché la sua presenza implica una prognosi severa mentre invece un adeguato trattamento migliora la sopravvivenza e la qualità della vita.

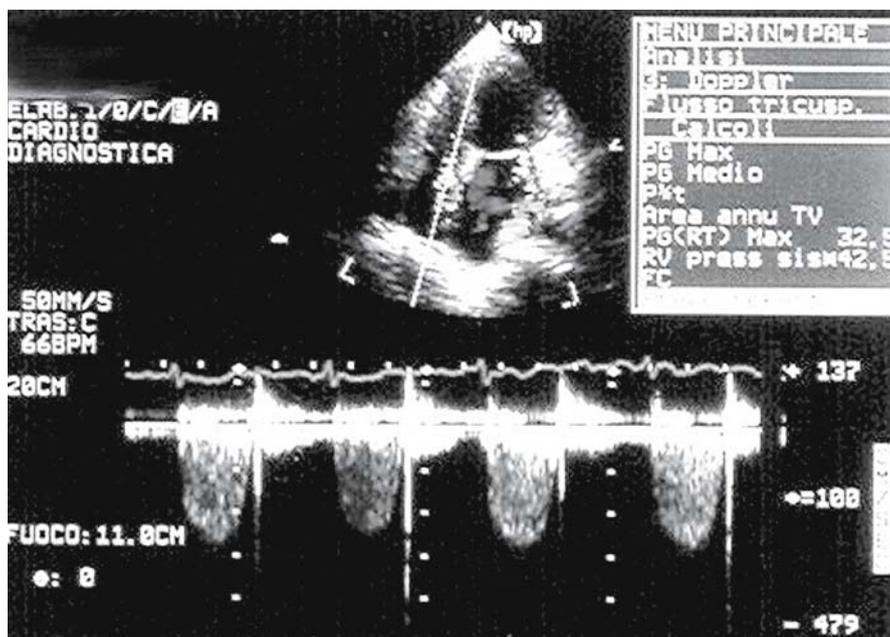
Gli aspetti ecocardiografici bidimensionali possono essere difficili da interpretare in pazienti con BPCO, alcuni dei quali sono ipossici, tachipnoici e possono presentare una scarsa collaborazione al momento dell'esame. Artefatti dovuti all'interposizione di tessuto polmonare possono ulteriormente limitare la valutazione ultrasonica. Alterazioni dell'architettura polmonare e toracica possono avere come conseguenza una discesa ed una rotazione posteriore del cuore, il che richiede l'utilizzazione di finestre acustiche non convenzionali.

Nello stadio precoce della BPCO, prima che si sviluppino l'ipossia e l'ipertensio-



**Fig. 4a-c.** Dilatazione ventricolare destra nel cuore polmonare cronico. **a** Ecocardiografia M-Mode. **b, c** Ecocardiografia bidimensionale (**b** sovraccarico di pressione, **c** sovraccarico di volume)





**Fig. 5.** Valutazione dell'ipertensione polmonare nel cuore polmonare cronico in base all'insufficienza tricuspide

ne polmonare, possono non esistere alterazioni delle camere destre riconoscibili ecocardiograficamente. Con l'evoluzione del processo patologico si manifesta ipertrofia della parete ventricolare destra, con mantenimento iniziale della funzionalità sistolica. La capacità del cuore destro di rispondere ad un sovraccarico di pressione cronico con una condizione di continua ipertrofia è comunque limitata; presto si verifica una dilatazione ventricolare destra con successiva franca disfunzione sistolica.

Possono esistere anche altri segni ecocardiografici indicativi di cuore polmonare. Il pattern di movimento del setto interventricolare può aiutare a distinguere il sovraccarico di pressione ventricolare destro, quale quello che si verifica in pazienti con BPCO ed ipertensione polmonare (Fig. 4), dal sovraccarico di volume, quale quello che si verifica in presenza di insufficienza tricuspide significativa. L'ipossia e l'ipertensione polmonare possono non essere continuamente presenti, tali da indurre alterazioni morfologiche del cuore destro (per esempio, l'ipertrofia ventricolare destra). Il pattern del riempimento diastolico ventricolare sinistro può aiutare nell'identificare quei pazienti con sospetto aumento latente del postcarico, per esempio da episodi di ipertensione polmonare in corso di BPCO, e quelli con sovraccarico di volume. Anche lo studio della funzionalità ventricolare destra può aiutare a riconoscere stadi iniziali di disfunzione latente.

## Ecografia intravascolare polmonare

L'esame ecografico intravascolare è stato esteso recentemente anche allo studio dell'embolia polmonare e dell'ipertensione polmonare, soprattutto perché dà la possibilità di ottenere informazioni non solo sulle condizioni anatomiche dell'arteria polmonare ma anche sulla reattività vascolare e sulle caratteristiche endoluminari. Un altro vantaggio di questa metodica rispetto alla tomografia assiale computerizzata o alla risonanza magnetica è la sua potenziale applicazione anche in pazienti in condizioni critiche, che mal tollererebbero l'iniezione di mezzi di contrasto radiologico o il trasporto in altri ambienti.

È stato possibile misurare il diametro e l'area del lume vascolare, nonché lo spessore delle pareti dell'arteria polmonare, con una correlazione significativa con i dati anatomici. Lo studio intravascolare è stato anche utilizzato per visualizzare l'embolo polmonare in condizioni sperimentali, per porre diagnosi di embolia massiva in pazienti critici e per valutare la risposta alla terapia trombolitica. In pazienti con tromboembolia polmonare cronica sono state esaminate le alterazioni morfologiche delle pareti dell'arteria polmonare indicative di embolia polmonare, successivamente confermate chirurgicamente. Quindi la tecnica può essere adoperata per identificare i segmenti anormali del vaso arterioso polmonare e per guidare una eventuale tromboendarterectomia.

Un'altra applicazione potenziale è rappresentata dallo studio della vasoreattività polmonare al fine di una valutazione prognostica nell'ipertensione polmonare primitiva. In tali condizioni, pazienti che rispondono alla terapia con calcio-antagonisti con la riduzione della pressione arteriosa polmonare e delle resistenze vascolari presentano una migliore sopravvivenza a 5 anni. Può essere anche studiato il rimodellamento vascolare polmonare dopo somministrazione di farmaci prostaglandinici. Possono essere infine studiati gli effetti dell'ipertensione polmonare e dell'insufficienza ventricolare sinistra sulle pareti dell'arteria polmonare. In presenza di insufficienza cardiaca e frazione di eiezione < 40%, sono state osservate alterazioni morfologiche parietali vascolari, con la formazione di placche acusticamente definite che possono aderire all'intima o costituirne parte integrante. Una pulsatilità abnorme delle pareti dell'arteria polmonare è stata riscontrata soltanto nei pazienti con ipertensione polmonare secondaria.

## Differenziazione da cardiopatie destre primitive

La diagnosi di cardiopatia destra conseguente a malattia polmonare è in un certo senso una diagnosi di esclusione. Gli esami strumentali aiutano ad escludere quelle cardiopatie sinistre che possono provocare ipertensione polmonare (Tabella 2), valvulopatie o shunt intracardiaci che causano sovraccarico di volume, o cardiopatie con disfunzione primitiva ventricolare destra sistolica o diastolica (Tabella 3).

**Tabella 2.** Cause di ipertensione polmonare

Iperensione polmonare primitiva	Cardiopatie sinistre
Pneumopatie primitive	Cardiopatia ipertensiva
Ostruttive/Ipsochiche	Cardiomiopatie
BPCO	Valvulopatia mitralica
Apnea da sonno	Tumori cardiaci
Embolia	
Vasculite	Cardiopatie congenite
Restrittive	Shunt intracardiaci
Pneumoconiosi	Sindrome di Eisenmenger
Malattie infiammatorie interstiziali	
	Sindrome oclusiva delle vene polmonari

**Tabella 3.** Cause di disfunzione destra (primitiva e secondaria)

Disfunzione sistolica ventricolare destra	Disfunzione sezioni sinistre
Infarto ventricolare destro	Disfunzione sistolica
Displasia ventricolare destra	Disfunzione diastolica
Trauma sezioni destre	Valvulopatie (aortica, mitralica)
Cardiomiopatia	
Disfunzione diastolica ventricolare destra	Sovraccarico di volume
Cardiomiopatia restrittiva	Shunt intracardiaci
Pericardite restrittiva	Difetti interatriali
Sovraccarico di pressione	Ritorni venosi polmonari anomali
Ostruzione all'efflusso ventricolare destro	Shunt sistemici
Stenosi polmonare valvolare	Malattia ossea di Paget
Stenosi polmonare infundibolare	Shunt epatici
Stenosi polmonare sopravvalvolare	Shunt iatrogeni
Aumento delle resistenze polmonari	Insufficienza valvolare destra
Iperensione polmonare primitiva	Insufficienza tricuspideale
Vasculopatia polmonare	Insufficienza polmonare
BPCO	
Embolia polmonare	
Occlusione vene polmonari	

L'ipertensione polmonare nell'adulto è spesso conseguenza di cardiopatie sinistre, quali condizioni che producono l'aumento soltanto della pressione atriale sinistra (stenosi o insufficienza mitralica) o quelle che producono un aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra (cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, valvulopatie aortiche). La disfunzione cardiaca destra conseguenza di ipertensione polmonare primitiva si distingue da quella causata da ipertensione polmonare secondaria soltanto per l'assenza di patologia del cuore sinistro. Quindi il riscontro di un aumento della pressione cardiaca destra dovrebbe sempre far ricercare come causa la presenza di alterazioni delle sezioni sinistre. Anche l'ostruzione alla camera di efflusso ventricolare destra, che è rara nell'adulto, dovrebbe essere esclusa come causa di aumento della pressione ventricolare destra.

La dilatazione ventricolare destra, oltre che conseguenza di una pneumopatia, può essere causata da un sovraccarico di volume secondario a uno shunt sinistro-destro a livello interatriale, da insufficienza tricuspide o polmonare di severa entità o da una condizione di alta gittata cardiaca.

I difetti interatriali, che hanno un'incidenza del 30% fra le cardiopatie congenite dell'adulto, possono talvolta non essere diagnosticati fino all'età adulta. Spesso la prima spia diagnostica è il sovraccarico di volume ventricolare destro all'ecocardiogramma, che permette anche di identificare il difetto atriale; talvolta però in pazienti con pneumopatie può essere riscontrato uno shunt relativamente piccolo attraverso un forame ovale pervio che può inizialmente apparire come difetto interatriale, malgrado se ne possa differenziare per la presenza di ipertensione polmonare, per le dimensioni del difetto all'eco-color Doppler e mediante il calcolo del rapporto flusso polmonare/flusso sistemico.

L'insufficienza valvolare, tricuspide o polmonare, può essere correttamente diagnosticata mediante eco-Doppler come causa di sovraccarico di volume del ventricolo destro. La diagnosi di sindrome da alta portata dipende dall'esclusione di cardiopatie strutturali e dall'identificazione dell'appropriato contesto clinico.

La disfunzione sistolica ventricolare destra nell'adulto è più frequentemente causata dalla cardiopatia ischemica, in genere nell'ambito di una condizione di ipertensione polmonare conseguenza di una disfunzione sistolica o diastolica ventricolare sinistra che provoca un aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra. Siccome il ventricolo destro risponde al sovraccarico di pressione cronico, ne può risultare un eventuale disfunzione sistolica.

Una disfunzione sistolica acuta dovrebbe far pensare anche ad un infarto ventricolare destro. Si stima che nel 15-80% degli infarti ventricolari sinistri si possa riscontrare un infarto ventricolare destro, più spesso associato ad un infarto inferiore; raramente l'infarto destro si può presentare in assenza di infarto ventricolare sinistro (3% di tutti gli infarti).

Un'altra causa potenziale di disfunzione sistolica ventricolare destra è la displasia ventricolare destra aritmogena, una cardiomiopatia idiopatica che si può presentare con uno spettro clinico che va da casi asintomatici fino a sintomi manifesti di franca insufficienza cardiaca destra o tachicardia ventricolare ricorrente. Anche altre cardiomiopatie che interessano sia il ventricolo destro che quello sinistro possono essere differenziate dal cuore polmonare per gli aspetti ecocardiografici associati.

La disfunzione diastolica del ventricolo destro appare essere associata a quella del ventricolo sinistro, soprattutto in condizioni quali il tamponamento, la costrizione pericardica e la cardiomiopatia restrittiva. La disfunzione diastolica ventricolare destra isolata è di raro riscontro clinico.

## **Cuore polmonare acuto ed embolia polmonare**

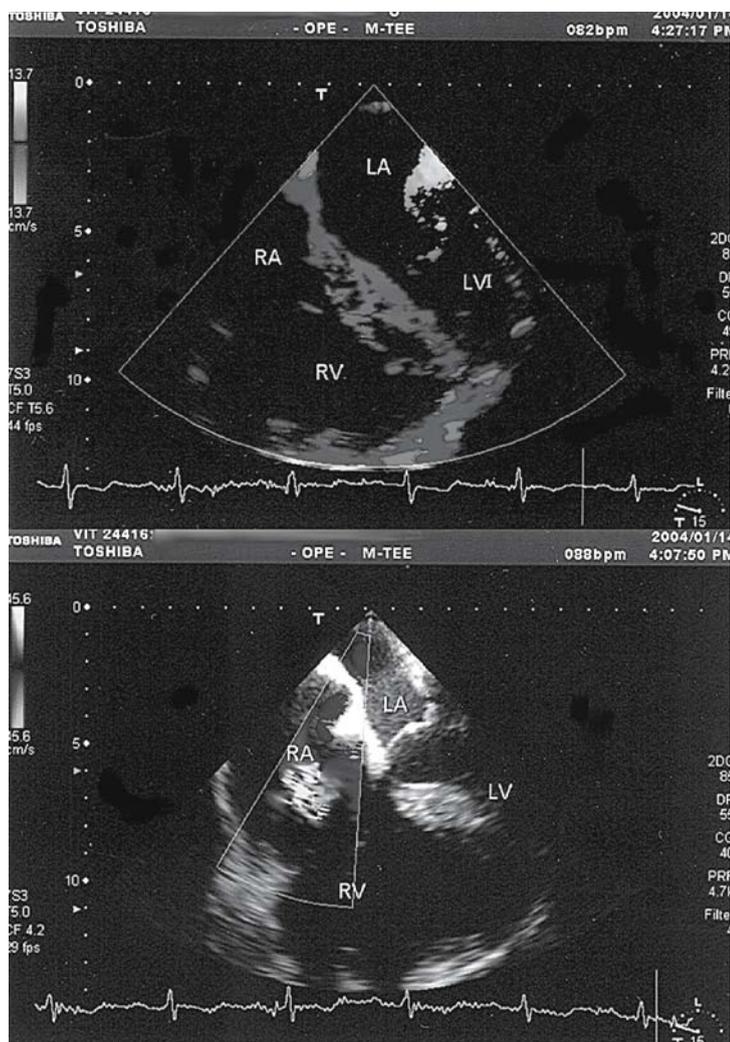
Una diagnosi corretta di embolia polmonare è di importanza fondamentale per l'elevata morbilità e mortalità, sia a breve che a lungo termine, soprattutto in quei

pazienti già compromessi da un concomitante processo cardiopolmonare. Inoltre, è stato ipotizzato che un'embolia polmonare occulta cronica possa giocare un ruolo eziopatogenetico nel provocare l'aumento delle resistenze vascolari polmonari fino ad una percentuale del 57% in pazienti con ipertensione polmonare "primitiva".

Il sospetto clinico di embolia polmonare è estremamente importante nel guidare i test diagnostici. La dispnea è il sintomo più frequente, il segno più frequente la tachipnea. Generalmente, dispnea severa, sincope o cianosi sono indicativi di un quadro grave. Comunque, un dolore di tipo pleurítico suggerisce che l'embolia è piccola e localizzata nei rami distali del sistema arterioso polmonare, in prossimità dei foglietti pleurici. L'embolia polmonare dovrebbe essere sospettata in pazienti ipotesi quando: 1) esiste evidenza di trombosi venosa o di fattori predisponenti; 2) esiste evidenza clinica di cuore polmonare acuto (turgore delle giugulari, ritmo di galoppo, impulso ventricolare destro, tachicardia, tachipnea); 3) esistono segni ecocardiografici di dilatazione ed ipocinesia ventricolare destra o elettrocardiografici di impegno destro (pattern S1Q3T3, nuovo blocco di branca destro incompleto, ischemia ventricolare destra).

Le manifestazioni cardiache dell'embolia polmonare dipendono dalle conseguenze emodinamiche acute e croniche dell'evento embolico. È possibile quindi che il quadro ecocardiografico sia normale in presenza di un'embolia polmonare documentata se esiste una scarsa compromissione della rete vascolare polmonare, se cioè esiste uno scarso aumento del postcarico. Più frequentemente si riscontrano alterazioni ecocardiografiche che riflettono l'aumento della pressione arteriosa polmonare. Queste includono la dilatazione e la disfunzione sistolica ventricolare destra (Fig. 6), l'insufficienza tricuspide e polmonare, la dilatazione delle arterie polmonari e le alterazioni del movimento settale. Perché questi aspetti si possano manifestare, è necessario che l'embolo sia emodinamicamente significativo, cioè che produca un'ostruzione  $\geq 25\%$  del letto vascolare polmonare. Purtroppo questi aspetti ecocardiografici possono essere prodotti da altre malattie che causano ipertensione polmonare o possono essere mascherati da una disfunzione sistolica ventricolare destra concomitante causata da un infarto ventricolare destro, una cardiomiopatia o una cardiopatia congenita.

La risposta del ventricolo destro all'aumento del postcarico dipende anche dalla rapidità con cui si verifica tale aumento. Se l'incremento è graduale, come avviene nell'ipertensione polmonare primitiva o nella sindrome di Eisenmenger secondaria a cardiopatie congenite, si può sviluppare una pressione polmonare sovrastemica. Se invece l'aumento è repentino, come avviene nell'embolia polmonare, in assenza di malattie precedenti cardiache o polmonari, una pressione arteriosa polmonare  $\geq 30$  mmHg (corrispondente al 30-40% di ostruzione del letto vascolare polmonare) può portare ad un'insufficienza ventricolare destra. Una pressione polmonare arteriosa media  $\geq 40$  mmHg è improbabile che si verifichi in pazienti con embolia polmonare acuta isolata, presumibilmente perché il ventricolo destro è incapace di generare acutamente pressioni di simile entità. Comunque, insufficienza ventricolare destra severa e shock cardiogeno si possono verificare in presenza di embolia polmonare anche con pressioni polmonari medie di 20-40 mmHg.



**Fig. 6.** Valutazione della disfunzione ventricolare destra nel cuore polmonare acuto mediante ecocardiografia transesofagea. *In alto:* dilatazione ventricolare destra. *In basso:* insufficienza tricuspide

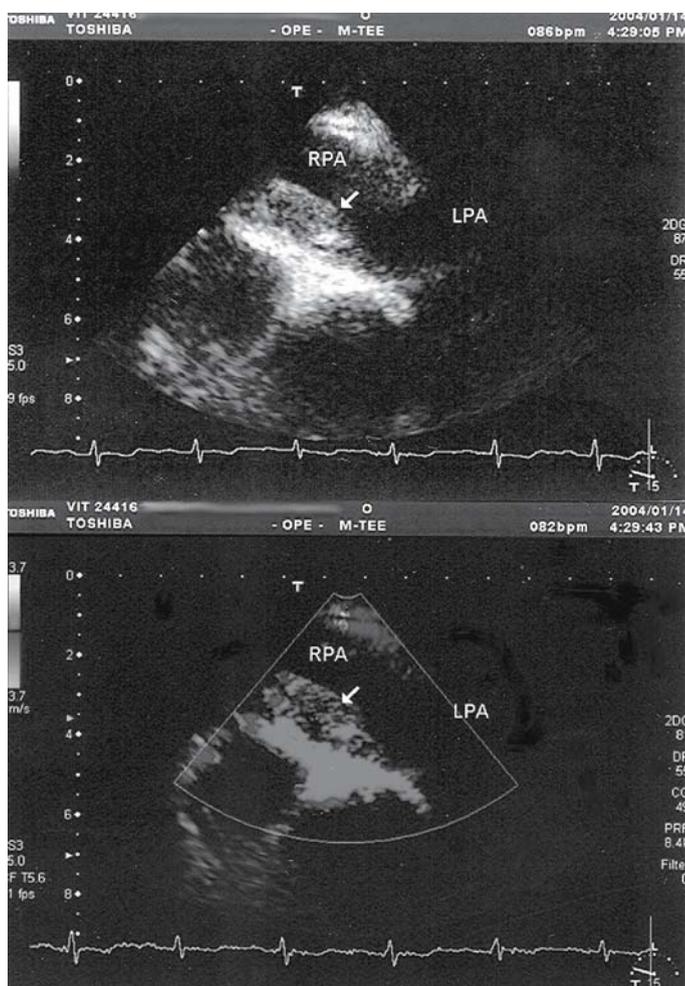
La diagnosi ecocardiografica di embolia polmonare è complicata dalla frequente coesistenza di malattie cardiache e polmonari. Se esiste ipertrofia ventricolare destra e una pressione polmonare  $> 40$  mmHg, è probabile che il paziente abbia una precedente pneumopatia. La comparsa di un'ulteriore dilatazione delle camere ventricolari destre con disfunzione sistolica ventricolare ed una riduzione relativa delle dimensioni del ventricolo sinistro (da riduzione del precarico) fa sospettare la sovrapposizione di un'embolia polmonare, soprattutto se esiste una storia clinica di insufficienza cardiaca improvvisa.

È stata valutata la capacità dell'ecocardiografia Doppler di distinguere tra embolia polmonare lieve entità, massiva subacuta e massiva acuta in una serie

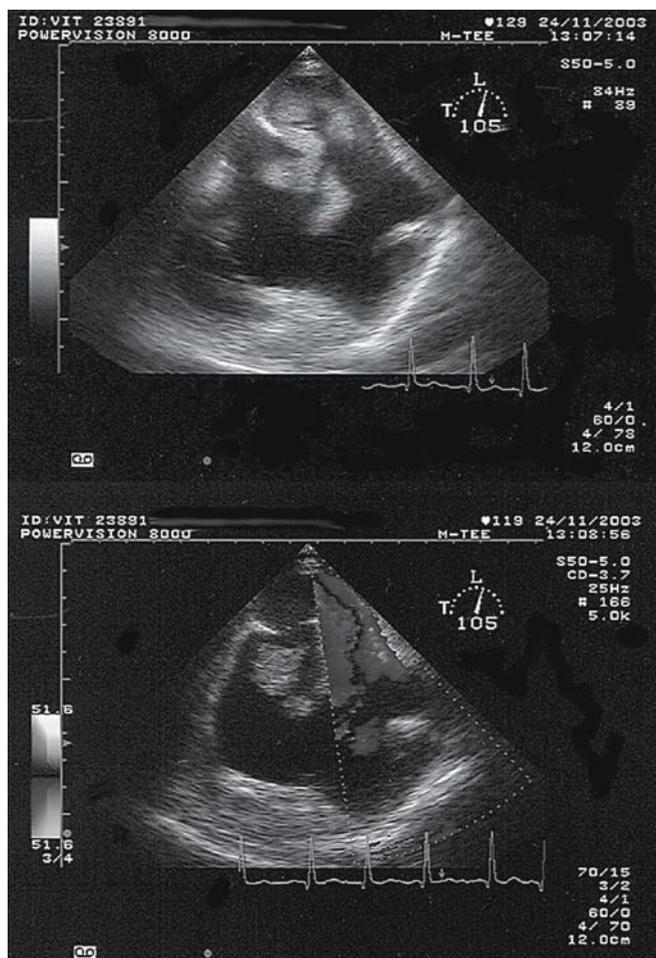
prospettiva di pazienti con embolia polmonare confermata. È stato definito evento embolico minore quello in cui la pressione arteriosa polmonare si mantiene normale. Un paziente con pressione arteriosa polmonare media  $> 20$  mmHg a riposo è considerato portatore di embolia massiva acuta, mentre una pressione arteriosa polmonare media  $\geq 40$  mmHg o una pressione arteriosa polmonare sistolica  $\geq 70$  mmHg è stata definita indicativa di embolia massiva subacuta.

È stata riscontrata dilatazione ventricolare destra nel 92% ed asinerzia parietale nell'81% dei pazienti con embolia polmonare massiva acuta e subacuta; questi aspetti ecocardiografici non sono stati osservati in pazienti con eventi embolici minori.

La diagnosi di embolia polmonare può essere confermata definitivamente con la documentazione ecocardiografica del cosiddetto “trombo in transito”, che consiste nella visualizzazione di un trombo mobile nelle camere cardiache destre o nell'arteria polmonare (Figg. 7, 8). Questo dato è stato riscontrato mediante eco-



**Fig. 7.** Trombo nel ramo destro dell'arteria polmonare (ecocardiografia transesofagea). LPA = arteria polmonare sinistra; RPA = arteria polmonare destra



**Fig. 8** Grossa formazione trombotica serpiginosa fra i due atrii (*in alto*) con shunt bidirezionale (*in basso*) per la pervietà del forame ovale (ecocardiografia transesofagea)

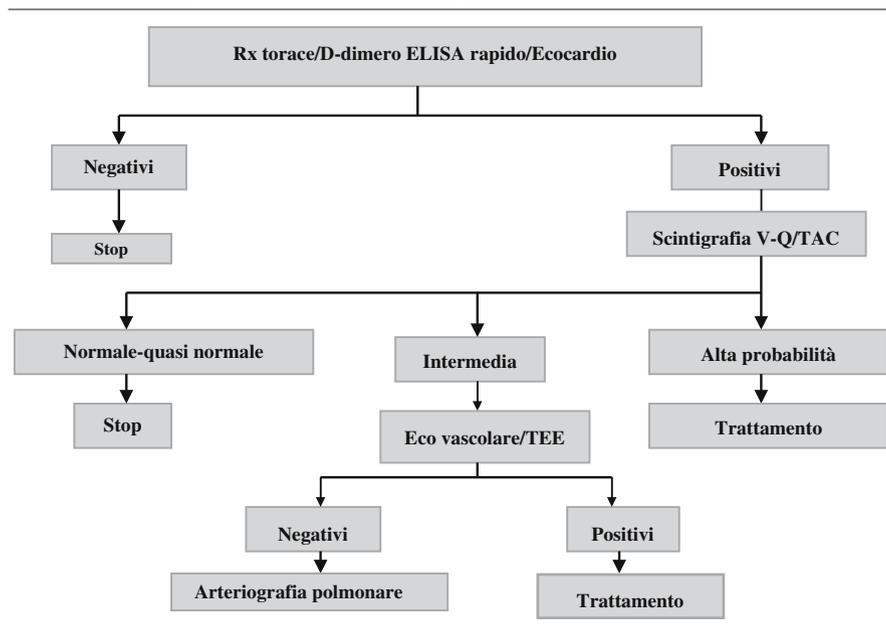
cardiografia transtoracica in circa il 10% dei pazienti con embolia polmonare e mediante ecocardiografia transesofagea in circa il 60%, soprattutto nell'arteria polmonare destra.

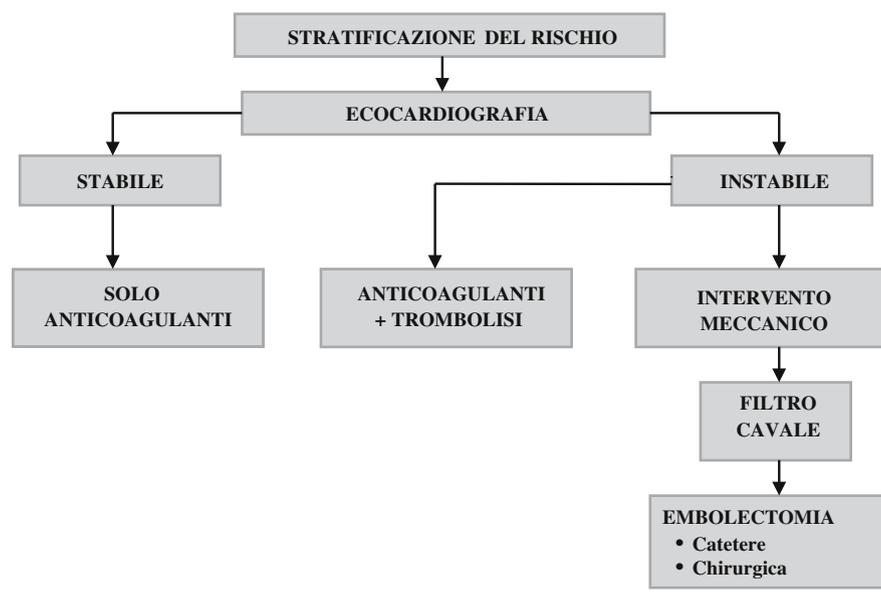
Se si tratta di un primo evento embolico, prevale di solito in arteria polmonare il riscontro di trombi mobili e di forma allungata, mentre pazienti con embolia polmonare cronica ricorrente ed ipertensione polmonare presentano più frequentemente trombi arteriosi polmonari immobili ed aderenti alla parete del vaso. La sensibilità dell'ecocardiografia transtoracica nell'identificazione di trombi in arteria polmonare è soltanto dell'11% contro una sensibilità del 97% ed una specificità dell'88% dell'ecocardiografia transesofagea. Falsi positivi nell'approccio transesofageo sono causati generalmente da artefatti, mentre falsi negativi sono dovuti ad una visualizzazione incompleta dell'arteria polmonare sinistra, anche se questo aspetto è stato migliorato con l'impiego di sonde *multiplane*.

La distinzione fra embolia polmonare ed ipertensione polmonare da altre cause è possibile se lo studio è interpretato nel contesto clinico. Se per esempio un paziente con cardiopatia o pneumopatia presenta distress respiratorio ed insufficienza ventricolare destra da embolia polmonare, l'ecocardiogramma ha un'alta probabilità (75-100%) di mettere in evidenza aspetti di sovraccarico di pressione o di volume del ventricolo destro. Uno studio, invece, che mostra una pressione polmonare normale e nessun elemento significativo di compromissione emodinamica destra, indica un paziente a basso rischio o dovrebbe suggerire una possibile diagnosi alternativa. Se la diagnosi rimane dubbia è necessario eseguire un esame transesofageo, soprattutto se il paziente ha segni ecocardiografici transtoracici di embolia polmonare, non può essere trasportato per eseguire altre indagini o ha concomitanti problemi cardiopolmonari che possono simulare o mascherare il quadro ecocardiografico di embolia polmonare. Il dato ecocardiografico di trombo arterioso polmonare mobile dovrebbe suggerire una terapia urgente, in quanto si tratta di un evento acuto con rischio elevato di embolia ulteriore.

Oltre che un ruolo diagnostico (Tabella 4), l'ecocardiografia ha anche un suo ruolo nel monitorare gli effetti della terapia (Tabella 5). È stato documentato un miglioramento dopo terapia trombolitica o terapia chirurgica o anche un miglioramento spontaneo dei parametri ecocardiografici di funzionalità ventricolare destra, quali le dimensioni delle camere cardiache, la funzionalità sistolica e la stima della pressione arteriosa polmonare. Il ruolo dell'ecocardiografia transesofagea può essere ampliato nel senso che può essere utilizzata per selezionare la for-

**Tabella 4.** Strategia diagnostica nel cuore polmonare acuto



**Tabella 5.** Strategia terapeutica nel cuore polmonare acuto

ma più appropriata di terapia (chirurgica o trombolitica) in pazienti con trombi grossi e mobili, come anche nel monitorare lo stato del trombo durante la terapia. Comunque sono necessari studi ulteriori per definire questo tipo di approccio.

## Sindrome da distress respiratorio acuto

L'ecocardiografia transesofagea è stata utilizzata per valutare la risposta emodinamica alla ventilazione meccanica in pazienti adulti con sindrome da distress respiratorio acuto. Sono stati valutati vari parametri ecocardiografici, quali la variazione frazionale dell'area ventricolare a fine espirazione, la velocità del flusso transmitralico e la velocità del flusso arterioso polmonare. Non si sono osservate variazioni significative della velocità del flusso arterioso polmonare durante varie modalità di ventilazione, mentre è stato riscontrato un aumento significativo dell'integrale della velocità E del flusso transmitralico quando il pattern ventilatorio veniva modificato da volume-controllato a pressione-controllato con un rapporto inspirazione-espirazione di 2:1. L'area telediastolica ventricolare ha mostrato un aumento significativo con la ventilazione pressione-controllata con rapporto 4:1.

Nel singolo paziente con sindrome da distress respiratorio e compromissione emodinamica, l'ecocardiografia transesofagea permette di monitorizzare la funzionalità ventricolare destra ed il precarico ventricolare sinistro. Anche altri studi

hanno riportato la possibilità di utilizzare l'ecocardiografia transesofagea nel monitorare lo stato emodinamico della sindrome da distress respiratorio acuto in pazienti selezionati.

## Trattamento medico del cuore polmonare cronico

La misura più importante per ridurre l'ipertensione polmonare è la riduzione dell'ipossiemia e ciò vale sia nell'ambito della prevenzione che della terapia del cuore polmonare (Tabella 6). Lo si può ottenere in due modi: 1) trattamento della pneumopatia sottostante; 2) ossigenoterapia. Non in tutti i pazienti queste misure riusciranno a ridurre la pressione arteriosa polmonare perché spesso nei soggetti affetti da restrizione anatomica del letto vascolare polmonare l'ipertensione è intrattabile. Tuttavia, in presenza di scompenso ventricolare destro, la maggior parte dei pazienti presentano un certo grado di vasocostrizione polmonare ipossica ed in tutti si dovrebbe somministrare ossigeno in concentrazione sufficiente a riportare la pressione parziale arteriosa d'ossigeno a valori superiori a 60 mmHg. In alcuni pazienti affetti da pneumopatia interstiziale ed in pazienti affetti da BPCO con componente broncospastica, può essere utile somministrare corticosteroidi. Nella BPCO la ventilazione alveolare netta può essere migliorata da presidi terapeutici quali broncodilatatori e antibiotici per prevenire o trattare esarcebazioni acute di bronchite. Nei casi di vasculopatie obliterative associate a patologie sistemiche si dovrebbero adottare misure adeguate per trattare la patologia sistemica; se il problema è di tipo embolico bisogna fare il possibile per prevenire ulteriori embolie polmonari.

Un'ossigenazione adeguata è senza dubbio in grado di prevenire la comparsa di scompenso cardiaco sia a breve che a lungo termine. A tutti i pazienti affetti da cuore polmonare e scompenso ventricolare destro si dovrebbe somministrare O<sub>2</sub> se ciò è necessario per riportare la PaO<sub>2</sub> a livelli superiori a 60 mmHg; l'ossigenoterapia va tuttavia effettuata con prudenza in presenza di ipercapnia e se c'è pericolo di acidosi respiratoria. Se l'ossigenoterapia a basso flusso per via nasale

**Tabella 6.** Terapia medica del cuore polmonare cronico

- 
- Riduzione dell'ipossiemia
    1. trattamento della pneumopatia sottostante (BPCO, pneumopatia interstiziale, vasculopatia obliterativa)
    2. ossigenoterapia (riportare PO<sub>2</sub> > 60 mmHg; con prudenza in presenza di ipercapnia – possibile acidosi respiratoria –)
  - Riduzione del lavoro cardiaco
    1. digitale (con cautela e a dosi accuratamente controllate nella disfunzione VD; no nelle fasi acute dell'insufficienza respiratoria con ampie oscillazioni dell'ipossiemia; sì se coesiste disfunzione sistolica VS)
    2. diuretici (sì in pazienti ipervolemici dopo correzione dell'equilibrio acido-base; cautela nei pazienti ipercapnici per aumento dell'alcalosi da emoconcentrazione)
    3. vasodilatatori: controversi
-

provoca aumento significativo di  $\text{PaCO}_2$ , per alleviare l'ipossia può essere necessaria la ventilazione meccanica. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che i pazienti con BPCO grave l'ossigenoterapia domiciliare, notturna o continua, è utile al fine di migliorare la riserva funzionale per lunghi periodi di tempo, e che tale presidio può essere efficace sia nel trattamento del cuore polmonare che nel ritardarne la comparsa.

Nello scompenso ventricolare destro gli effetti benefici della digitale non sono tanto evidenti come nello scompenso ventricolare sinistro e, in pazienti affetti da ipossiemia e acidosi, possono comparire aritmie da digitale a livelli sierici del farmaco relativamente bassi. Nelle pneumopatie la sensibilità all'intossicazione digitale è accentuata. Perciò l'uso di questo farmaco nel trattamento del cuore polmonare è controverso. Nondimeno, dato che alcuni studi hanno dimostrato che nel cuore polmonare migliora la funzione ventricolare destra, la digitale rimane un farmaco utile nel trattamento dello scompenso ventricolare destro, purché somministrata con cautela e a dosi accuratamente controllate.

La digitale non dovrebbe essere somministrata nelle fasi acute dell'insufficienza respiratoria, in cui si registrano ampie oscillazioni dei livelli di ipossiemia e acidosi, ma essere utilizzata nel momento in cui l'ipossiemia si sia stabilizzata. Non è possibile usare la frequenza cardiaca come criterio per determinare il dosaggio necessario per digitalizzare il paziente. I digitatici sono comunque indicati se si sospetta o se viene documentata la presenza contemporanea di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

La somministrazione di vasodilatatori per ridurre il postcarico ventricolare destro è considerata da parecchi anni una potenziale strategia terapeutica. Tale terapia ha lo svantaggio di essere un trattamento secondario non rivolto contro la pneumopatia primaria. Essa non ha trovato ancora ampia diffusione per l'incertezza sui benefici oggettivi, per le scarse riduzioni dell'ipertensione polmonare e per il peggioramento dello scambio gassoso talora rilevato.

I diuretici sono efficaci nel trattamento dello scompenso ventricolare destro e le indicazioni sono le stesse di altre forme di cardiopatie. In pazienti ipervolemici affetti da BPCO la funzione polmonare migliora dopo somministrazione di diuretici. Spesso nel cuore polmonare sono presenti squilibri acido-base e allora gli effetti dei diuretici dovrebbero essere attentamente controllati mediante misurazione di  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  e pH. In pazienti ipercapnici con eccesso di basi un trattamento diuretico vigoroso può comportare il pericolo di aumento dell'alcalosi da emoconcentrazione.

## **Trapianto polmonare**

Il trapianto polmonare (mono e bilaterale) ed il trapianto cuore-polmoni sono stati utilizzati per la terapia dello scompenso cardiaco destro in fase terminale associato a varie patologie delle quali il cuore polmonare rappresenta una complicanza. Le patologie che più spesso hanno consigliato il ricorso al trapianto pol-

monare sono l'ipertensione polmonare primitiva, l'enfisema polmonare, la fibrosi polmonare idiopatica e la fibrosi cistica. La sopravvivenza a due anni dopo trapianto polmonare (mono o bilaterale) è intorno al 60%. Un dato interessante è che dopo il trapianto si osserva il recupero funzionale del ventricolo destro anche in presenza di grave ipertensione polmonare cronica.

Sia l'ecocardiografia transesofagea che quella transtoracica hanno un ruolo importante nella valutazione dello stato pre- e post-trapianto polmonare, come anche nella valutazione degli aspetti morfo-funzionali del cuore destro. Immagini transtoraciche soddisfacenti possono essere ottenute nella maggior parte dei pazienti, ma in alcuni casi è necessario eseguire un esame transesofageo.

In una serie di pazienti sottoposti a trapianto di un solo polmone, è stato possibile ottenere immagini transtoraciche di buona qualità sia in sede pre- che post-operatoria nel 63% dei casi. Dopo l'intervento si è osservato un miglioramento della funzionalità sistolica ventricolare destra ed una regressione dell'ipertrofia, come pure una riduzione delle dimensioni del ventricolo destro e dell'entità dell'insufficienza tricuspide. L'indice più attendibile del miglioramento post-operatorio è risultato essere la scomparsa del movimento settale paradossale pre-operatorio. Risultati simili sono stati ottenuti in pazienti seguiti con ecocardiografia e sottoposti a trapianto di un solo polmone per ipertensione polmonare primitiva.

L'ecocardiografia transesofagea è utile non soltanto per valutare i risultati post-operatori ma anche per documentare eventuali complicanze dell'intervento di trapianto polmonare. È stato possibile mettere in evidenza, già tre mesi dopo l'intervento, un miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo destro, con riduzione dell'insufficienza tricuspide e della pressione arteriosa polmonare. Un'ipossiemia arteriosa persistente può essere causata da shunt destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio come conseguenza di un persistente aumento delle resistenze vascolari polmonari e quindi della pressione atriale destra. La comparsa di un soffio sistolico rude dopo l'intervento può essere dovuta, come è stato dimostrato mediante ecocardiografia transesofagea, ad un restringimento severo della camera di efflusso ventricolare destra per riduzione acuta delle dimensioni intracavitarie in un ventricolo destro ipertrofico e iperdinamico.

L'ecocardiografia transesofagea con color Doppler è anche particolarmente adatta per la valutazione morfo-funzionale dei rami arteriosi polmonari e delle vene polmonari e della loro anastomosi, rispettivamente, con il tronco arterioso polmonare e con l'atrio sinistro. Si può valutare un eventuale gradiente pressorio a livello della linea di sutura dell'anastomosi arteriosa polmonare. Riguardo le vene polmonari, si può misurare il diametro del vaso e studiare il pattern "color flow" e il pattern di velocità di flusso mediante analisi spettrale. In uno studio su pazienti operati di trapianto di un solo o di entrambi i polmoni sono stati identificati in tutti i casi le vene polmonari destre e la vena polmonare superiore sinistra, con la sola esclusione di quella inferiore sinistra. Alterazioni delle anastomosi venose polmonari, soprattutto trombosi delle vene polmonari e compressione esterna, sono state riscontrate nel 29% dei pazienti studiati subito dopo

l'intervento di trapianto (in media,  $6,5 \pm 7,8$  giorni). Non è stato osservato alcun elemento pre- o intra-operatorio predittivo di una cattiva prognosi né si è osservata alcuna correlazione con fenomeni di rigetto. Un'incidenza molto più bassa (10%) di complicanze delle anastomosi venose polmonari riportata da altri autori può essere dovuta a differenti tecniche chirurgiche.

## Lettere consigliate

- Angtuaco SS (2003) The right heart in congenital heart disease. *Semin Respir Crit Care Med* 24:307-314
- Barnard D, Alpert JS (1987) Right ventricular function in health and disease. *Curr Probl Cardiol* 12:417-449
- Barton CW, Eisenberg MJ, Schiller N (1994) Transesophageal echocardiographic diagnosis of massive pulmonary embolism during cardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J* 127:1639-1642
- Boissiere J, Gautier M, Machet MC et al (2005) Doppler tissue imaging in assessment of pulmonary hypertension-induced right ventricle dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H2450-H2455
- Boyd SY, Sako EY, Trinkle JK et al (2001) Calculation of lung flow differential after single-lung transplantation: a transesophageal echocardiographic study. *Am J Cardiol* 87:1170-1173
- Cameron J, Pohnler PG, Stafford EG et al (1985) Right heart thrombus: Recognition, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 5:1239-1243
- Cerel A, Burger AJ (1993) The diagnosis of a pulmonary artery thrombus by transe-sophageal echocardiography. *Chest* 103:944-945
- Chan K-L, Currie PJ, Seward JB et al (1987) Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 9:549-554
- Cherix EC, Eussen YFJM, Pieters FAA, Wellens HJJ (1994) Cross-sectional Doppler echocardiography as the initial diagnostic technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Br Heart J* 72:52-57
- Come PC (1992) Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 101:151S-162S
- Currie PJ, Seward JB, Chan K-L et al (1985) Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: A simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 6:750-756
- Dagianti A (1980) Circolo polmonare e broncopneumopatie croniche. *Clin Ter* 94:21-29
- Dagianti A (1976) Su alcuni aspetti di regolazione del circolo polmonare. *Progr Med* 32:393
- Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P et al (2005) The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1113-1120
- D'Cruz IA, Khouzam RN (2005) Update on echocardiography of the inferior vena cava. *Echocardiography* 22:543-545
- de Leeuw PW, Dees A (2003) Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J Suppl* 46:33s-40s
- Dittrich HC, Nicod PH, Chow LC et al (1988) Early changes of right heart geometry after pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 11:937-943
- Ferretti GR, Collomb D, Ravey JN et al (2005) Severity assessment of acute pulmonary embolism: role of CT angiography. *Semin Roentgenol* 40:25-32

- Feneley M, Gavaghan T (1986) Paradoxical and pseudoparadoxical interventricular septal motion in patients with right ventricular volume overload. *Circulation* 74:230-238
- Fishman AP (2005) One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171:941-948
- Frost AE, Quinones MA, Zoghby VA, Noon GP (2005) Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *J Heart Lung Transplant* 24:501-503
- Gollapudi RR, Yeager M, Johnson AD (2005) Left ventricular cardiac tamponade in the setting of cor pulmonale and circumferential pericardial effusion. Case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 13:214-217
- Gomez-Moreno S, Lage E, Hernandez A et al (2005) Use of oral sildenafil in patients with irreversible pulmonary hypertension not eligible for heart transplantation. *Transplant Proc* 37:1550-1551
- Gorcsan J III, Reddy SCB, Armitage JM, Griffith BP (1993) Acquired right ventricular out-flow tract obstruction after lung transplantation: Diagnosis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 6:324-326
- Hausmann D, Daniel W, Mugge A et al (1992) Imaging of pulmonary artery and vein anastomoses by transesophageal echocardiography after lung transplantation. *Circulation* 86[suppl II]:II251-II258
- Hopkins VE (2005) The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 16:19-25
- Huicho L, Muro M, Pacheco A (2005) Cross-sectional study of echocardiographic characteristics in healthy children living at high altitude. *Am J Hum Biol* 17:704-717
- Imanishi T, Nakatori S, Yamada S et al (1994) Validation of continuous wave Doppler-determined right ventricular peak positive and negative dP/dt: Effect of right atrial pressure on measurement. *J Am Coll Cardiol* 23:1638-1643
- James TN (1985) Anatomy of the crista supraventricularis: Its importance for understanding right ventricular function, right ventricular infarction and related conditions. *J Am Coll Cardiol* 6:1083-1085
- Jardin F, Vieillard-Baron A (2005) Monitoring of right-sided heart function. *Curr Opin Crit Care* 11:271-279
- Jue J, Chung W, Schiller NB (1992) Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 5:613-619
- Kasper W, Geibel A, Tiede N et al (1993) Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 70:352-356
- Katz WE, Gasior TA, Quinlan JJ et al (1996) Immediate effects of lung transplantation on right ventricular morphology and function in patients with variable degrees of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 27:384-391
- Khattar RS, Fox DJ, Alty JE, Arora A (2005) Pulmonary artery dissection: an emerging cardiovascular complication in surviving patients with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 91:142-145
- Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI et al (1995) Suicide right ventricle after lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *Ann Thorac Surg* 59:995-997
- Lang G, Klepetko W (2004) Lung transplantation for end-stage primary pulmonary hypertension. *Ann Transplant* 9:25-32
- Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C (2005) Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 24:745-754
- Lee-Chiong TL, Matthay RA (2003) Pulmonary hypertension and cor pulmonale in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 24:263-272

- Leibowitz DW, Smith CR, Michler RE et al (1994) Incidence of pulmonary vein complications after lung transplantation: A prospective transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 24:671-675
- Lima MR, Burdmann EA, Cipullo JP (2005) Oxygen therapy improves renal function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ren Fail* 27:373-379
- Lindqvist P, Caidhal K, Neuman-Andersen G et al (2005) Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest* 128:755-763
- Lopez-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K (2005) Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 96:602-606
- Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage B (1992) Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J Am Coll Cardiol* 19:84-90
- Mansencal N, Redheuil A, Joseph T et al (2004) Use of transthoracic echocardiography combined with venous ultrasonography in patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 96:59-63
- Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A et al (1986) Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 74:484-492
- Moffatt SD, Demers P, Robbins RC et al (2005) Lung transplantation: A decade of experience. *J Heart Lung Transplant* 24:145-151
- Movahed MR, Jalili M, Kiciman M (2005) Cardiovascular abnormalities and arrhythmias in patients with Ondine's curse (congenital central hypoventilation) syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 28:1226-1230
- Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ et al (2005) Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 128:2393-2399
- Nath J, Demarco T, Hourigan L et al (2005) Correlation between right ventricular indices and clinical improvement in epoprostenol treated pulmonary hypertension patients. *Echocardiography* 22:374-379
- Olson AL, Zwillich C (2005) The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 118:948-956
- Pandian NG, Weintraub A, Kreis A et al (1990) Intracardiac, intravascular, two dimensional, high frequency ultrasound imaging of the pulmonary artery and its branches in humans and animals. *Circulation* 81:2007-2012
- Pai RK, Kedia A, Hsu PY et al (2004) AIDS associated with severe cor pulmonale and large pericardial effusion with cardiac tamponade. *Cardiol Rev* 12:49-55
- Panidis IP, Ross J, Mintz GS (1986) Effect of sampling site on assessment of pulmonary artery flow by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 58:1145-1147
- Poelaert JI, Visser CA, Everaert JA et al (1993) Acute hemodynamic changes of pressure-controlled inverse ratio ventilation in the adult respiratory distress syndrome: A transesophageal echocardiographic and Doppler study. *Chest* 104:214-219
- Porter TR, Mohanty PK, Pandian NG (1994) Intravascular ultrasound imaging of the pulmonary artery: Methodology, application and future potential. *Chest* 106:1551-1557
- Porter TR, Taylor DO, Fields J et al (1993) Direct in vivo evaluation of pulmonary artery pathology in chronic congestive heart failure with catheter-based intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 71:751-757
- Rademakers F (2005) Echocardiographic volumetry of the right ventricle. *Eur J Echocardiogr* 6:4-6
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E et al (1998) The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 114:787-792
- Ringbaek T, Seersholm N, Viskum S (2005) Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *Eur Respir J* 25:891-895

- Rigatelli G, Rigatelli G (2005) Congenital heart diseases in aged patients: clinical features, diagnosis, and therapeutic indications based on the analysis of a twenty five-year medline search. *Cardiol Rev* 13:293-296
- Rodes-Cabau J, Domingo E, Roman A et al (2003) Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. *Heart* 89:311-316
- Schulman LL, Anandarangam T, Leibowitz DW et al (2001) Four-year prospective study of pulmonary venous thrombosis after lung transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 14:806-812
- Schuster S, Erbel R, Weilemann LS (1990) Hemodynamics during PEEP-ventilation in patients with severe left ventricular failure studied by transesophageal echocardiography. *Chest* 97:1181-1189
- Scuderi LJ, Bailey SR, Calhoon JH et al (1994) Echocardiographic assessment of right and left ventricular function after single-lung transplantation. *Am Heart J* 127:636-642
- Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, McKenna WJ (2004) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. *Am J Med* 117:685-695
- Skjaerpe T, Hatle L (1986) Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 7:704-710
- Steltzer H, Simon P, Owen AN et al (1994) The effects of dobutamine therapy in critically ill patients measured by transesophageal echocardiography and intracardiac monitoring. *Anaesthesia* 49:432-437
- Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S et al (2005) Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 128:1483-1489
- Tapson VF, Davidson CJ, Kisslo KB, Stack RS (1994) Rapid visualization of massive pulmonary embolism using intravascular ultrasound. *Chest* 105:888-890
- Troosters T (2004) Oxygen: the good, the bad, and the necessary. *Thorax* 59:1005-1006
- Vigneswaran WT, McDougall JC, Olson LJ et al (1993) Right ventricular assessment in patients presenting for lung transplantation. *Transplantation* 55:1051-1055
- Vitarelli A, Conde Y, Cimino E et al (2006) Assessment of right ventricular function by strain Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 27:268-275
- Vitarelli A, Sciomer S, Ferro Luzzi M, Dagianti A (1998) Estimation of right atrial volume and function by on-line echocardiographic edge detection system. *Echocardiography* 15:527-536
- Vitarelli A, Rosanio S, Sciomer S et al (1997) Quantitative evaluation of right ventricular dimension and function by real-time echocardiographic automated border detection: comparison with off-line 2D echocardiography and radionuclide ventriculography. *Eur Heart J* 18:602
- Vitarelli A, Conde Y, Cimino E et al (2005) Evaluation of right ventricular function in patients with post-operative pulmonary regurgitation by transesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiography* 6[suppl 1]:S55
- Wittlich N, Erbel R, Eichler A et al (1992) Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 5:515-524
- Yock PG, Popp RL (1984) Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70:657-662

## Il polmone nelle malattie neuromuscolari

C. TERZANO

Numerose malattie del sistema nervoso centrale e periferico possono dar luogo ad insufficienza respiratoria da debolezza dei muscoli respiratori.

Le malattie neuromuscolari, compromettendo la ventilazione e, quindi, i valori emogasanalitici, conducono all'insufficienza respiratoria ipercapnica. La compromissione funzionale dei muscoli respiratori, in particolare del diaframma, dei muscoli della parete toracica e di quelli addominali, è causa di ipoventilazione alveolare e di un deficit ventilatorio restrittivo all'esame spirometrico: riduzione della capacità vitale, della capacità polmonare totale e della capacità funzionale residua con rapporto  $FEV_1/FVC$  relativamente normale. La capacità vitale risulta normale o solo lievemente ridotta se la forza dei muscoli respiratori è superiore al 50% del predetto, mentre nel caso di una riduzione inferiore al 50% del predetto la perdita della capacità vitale risulterà più elevata di quanto ci si possa attendere e il decremento è secondario all'associata riduzione della *compliance* della parete toracica e dei polmoni, verosimile conseguenza della rigidità di tendini e legamenti della gabbia toracica, anchilosi delle articolazioni costo-sternali e toraco-vertebrali nonché all'eventuale presenza di microatelettasie polmonari.

A condizione che i muscoli espiratori non siano compromessi, il volume residuo rimane nei valori normali, in assenza di altre patologie respiratorie.

La capacità di diffusione ( $DL_{CO}$ ) corretta per il volume alveolare ( $DL_{CO}/VA$ ) è nella norma. Un'ulteriore complicità è data dalla comparsa di una ridotta *compliance* polmonare e toracica. Si può inoltre osservare atelettasia associata a ridotta tensione superficiale, alterazioni delle fibre elastiche dell'interstizio polmonare oppure una combinazione di diversi fattori che conducono alla riduzione dei volumi polmonari. La respirazione diventa rapida e superficiale, mentre si riduce la mobilità del torace e la *compliance* polmonare.

Le anormalità a carico dei muscoli respiratori e della ventilazione alveolare sono evidenti, all'inizio, esclusivamente durante l'esercizio o il sonno. Quando la forza dei muscoli respiratori e la capacità vitale sono  $\leq 50\%$  del predetto, si può osservare ipoventilazione anche in seguito ad una banale infezione delle vie aeree superiori.

La dispnea rappresenta il sintomo principale conseguente alla debolezza dei muscoli respiratori. Con la progressione della malattia la dispnea si manifesta anche a riposo e rappresenta un segno di imminente insufficienza respiratoria. La dispnea che si manifesta in posizione supina, ranicchiata o nelle immersioni in acqua, ad esempio tuffandosi in una piscina, è indicativa di debolezza diafram-

matica. La debolezza dei muscoli respiratori può anche essere aggravata dall'uso di miorilassanti, glucocorticoidi e antibiotici (aminoglicosidi) (Tabelle 1-3).

I pazienti con malattie neuromuscolari sviluppano inoltre anomalie durante il sonno, quali: risvegli frequenti, riduzione della fase REM, ipoventilazione e ipossiemia. In particolare, i pazienti con debolezza o paralisi diaframmatica sono ad elevato rischio di sviluppare ipoventilazione durante la fase REM. Le ipopnee e le apnee possono essere centrali, pseudo-centrali (sforzi inspiratori troppo deboli dal poter essere identificati) o ostruttive (conseguenza della debolezza della muscolatura delle vie aeree superiori).

Le ipopnee predominano nelle fasi iniziali della malattia neuromuscolare e tendono ad essere rimpiazzate, con l'aggravarsi della malattia, da episodi prolungati di ipoventilazione.

I pazienti riferiscono pertanto sintomi legati all'ipoventilazione notturna e all'interruzione del sonno: insonnia, cefalea mattutina, sonnolenza diurna, riduzione delle capacità intellettuali. I disturbi respiratori durante il sonno si osservano generalmente quando la capacità vitale in posizione supina è inferiore al 60% del predetto o la MIP è inferiore a 34 cmH<sub>2</sub>O. I disturbi respiratori durante il sonno di norma precedono e probabilmente contribuiscono all'insufficienza respira-

**Tabella 1.** I deficit restrittivi conseguenti a malattie neuromuscolari o a malattie della gabbia toracica possono dar luogo ad ipossiemia ed ipercapnia tramite una riduzione della ventilazione

	Volume corrente (VC)	Frazione alveolare del volume corrente (V <sub>v</sub> )	Frazione di spazio morto del volume corrente (VD)	V <sub>D</sub> /VC	Frequenza (f)	Ventilazione alveolare (fx V <sub>A</sub> )	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
Funzione respiratoria normale	500 ml	350 ml	150 ml	30%	12/min	4,20 l/min	90	40
Deficit ventilatorio restrittivo	250 ml	100 ml	150 ml	60%	30/min	3,00 l/min	70	56

**Tabella 2.** Sintomi di debolezza/paralisi diaframmatica

- Dispnea
- Aumento della frequenza respiratoria (tachipnea)
- Riduzione del volume corrente
- Uso dei muscoli accessori della respirazione
- Difficoltà respiratorie in posizione supina (ortopnea) e rannicchiata
- Disturbi del sonno
- Cefalee diurne

**Tabella 3.** Sintomi e i segni del coinvolgimento respiratorio nella malattia neuromuscolare

Sintomi	Segni
Debolezza	Segni vitali
Fatica generalizzata	Tachipnea
Dispnea	Tachicardia
Ortopnea	Respiro paradossso
Edema degli arti inferiori	Diminuzione delle escursioni
Ritenzione delle secrezioni	Uso dei muscoli accessori toracici e dei muscoli addominali
Insonnia	Segni cardiaci
Frequenti risvegli	Edema
Enuresi	Cianosi
Incubi notturni	
Cefalea mattutina	
Sonnolenza diurna	
Disturbi dell'umore	
Problemi psichiatrici	

toria durante il giorno. Nei pazienti con debolezza dei muscoli respiratori si può inoltre osservare desaturazione notturna imputabile all'ipoventilazione, alle apnee e ipopnee periodiche e alle variazioni del rapporto ventilazione/perfusione dovute all'aumento delle atelettasie in posizione supina. Le desaturazioni più importanti si osservano durante la fase REM e tendono ad essere più gravi con l'avanzare dell'età e l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI = *Body Mass Index*: peso corporeo espresso in chilogrammi diviso altezza in metri al quadrato). I disturbi respiratori del sonno e le desaturazioni notturne ( $< SpO_2$ ) possono essere predette dall'ortopnea, dal risveglio con sensazione di dispnea, eccessiva sonnolenza diurna e difficoltà nell'addormentamento, sintomi che enfatizzano l'importanza di una accurata valutazione clinica che, a sua volta, assume un ruolo determinante nella selezione dei pazienti con debolezza dei muscoli respiratori da avviare alla ventilazione non invasiva (NIV). La NIV a lungo termine andrà considerata quando la MIP è  $< 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ , la FVC è  $< 50\%$  del predetto e nei pazienti con episodi di insufficienza respiratoria acuta. In tali pazienti la NIV migliora i parametri diurni e notturni dei gas ematici e i disturbi respiratori del sonno.

Il coinvolgimento dei muscoli delle vie aeree superiori è causa di ulteriori sintomi quali difficoltà nel parlare e deglutire. Di conseguenza, l'aspirazione di materiale alimentare e la disfonia possono rappresentare una complicanza importante delle malattie neuromuscolari. Inoltre, poiché la compromissione dei muscoli delle vie aeree superiori contribuisce all'ostruzione delle vie aeree durante il sonno, sintomi da apnee ostruttive del sonno, quali sonnolenza e cefalea diurna, sono abbastanza frequenti. La debolezza dei muscoli inspiratori, associata a quella dei muscoli espiratori, è anche causa di inefficacia della tosse, in particolare nel detergere le vie aeree dalle secrezioni.

L'esame obiettivo del torace, nelle fasi iniziali della malattia, è nella norma. Tuttavia con la progressione della patologia neuromuscolare si rende manifesta la tachipnea a riposo associata ad una riduzione del volume corrente, conseguenza della riduzione dell'azione di mantice del torace.

Il reclutamento dei muscoli accessori della respirazione (sternocleidomastoidei, scaleni, intercostali esterni e muscoli parasternali) può essere facilmente apprezzato sia visivamente sia alla palpazione.

Inoltre, di norma l'addome e la gabbia toracica si espandono in modo sincrono durante l'inspirazione. Adottando la posizione supina, aumenta la *compliance* addominale e si osserva un'espansione della parete addominale anteriore durante l'inspirazione. Quando i muscoli inspiratori ed espiratori si indeboliscono, tale movimento risulta compromesso. La debolezza diaframmatica può provocare un movimento verso l'interno dell'addome nel momento in cui la gabbia toracica si espande durante l'inspirazione. Nel caso invece di debolezza dei muscoli inspiratori della gabbia toracica si osserva il movimento opposto. Tali due movimenti paradossi si possono osservare in tempi diversi nello stesso soggetto (*respiro paradossale o alternante*).

## **Test diagnostici: emogasanalisi, spirometria, MVV, MIP, MEP, DLCO, P<sub>0.1</sub>, Sniff test**

Quale conseguenza della debolezza dei muscoli respiratori si osserva, nelle fasi lieve-moderate, un aumento del *drive* ventilatorio che conduce a iperventilazione mentre, all'emogasanalisi, il pH è normale o aumentato e la PCO<sub>2</sub> è ridotta. La PO<sub>2</sub> può essere nella norma. Nelle fasi iniziali la PCO<sub>2</sub> può essere ridotta a causa della tachipnea riflessa. Nel momento in cui si aggrava la fatica muscolare la PCO<sub>2</sub> aumenta, in particolare quando la forza dei muscoli respiratori si riduce oltre il 25% del predetto. La gravità dell'ipercapnia cronica può essere più importante di ciò che ci si aspetta dalla semplice valutazione della compromissione muscolare, suggerendo l'intervento di altri fattori che contribuiscono all'aumento della PCO<sub>2</sub>. Fra questi ricordiamo le alterazioni del controllo del respiro, le atelettasie e le anomalie del torace che riducono la *compliance* e aumentano il carico elastico presentato ai muscoli respiratori. L'ipossiemia si osserva nelle fasi avanzate della malattia ed ha origini multifattoriali, in quanto l'ipoventilazione alveolare aumenta la PCO<sub>2</sub> e riduce la PO<sub>2</sub> mentre processi concomitanti quali l'ipersecrezione mucosa, il ristagno delle secrezioni, le polmoniti e le atelettasie, aumentano il gradiente di tensione di ossigeno alveolo-arterioso. Le apnee ostruttive durante il sonno contribuiscono all'ipossiemia e all'ipercapnia.

Nei pazienti con grave e generalizzata debolezza dei muscoli respiratori e nei pazienti con paralisi diaframmatica è stata inoltre evidenziata ipertensione polmonare conseguente all'ipossiemia.

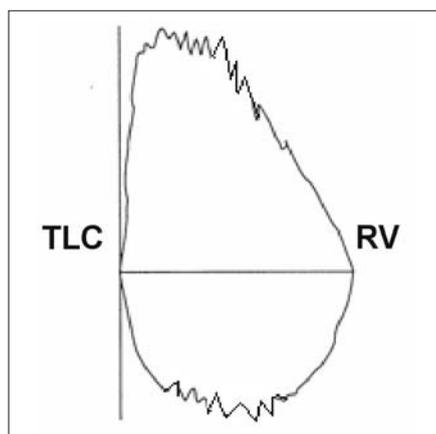
La misurazione della capacità polmonare totale (TLC) e della capacità vitale (VC) fornisce una valutazione globale della funzione dei muscoli respiratori in

quanto essi dipendono dalla funzione integrata muscoli/nervi e mantice toracico (vie aeree, parenchima polmonare, coste e addome). I test di funzionalità respiratoria nei pazienti con malattie neuromuscolari sono pertanto caratterizzati da un *deficit ventilatorio di tipo restrittivo*: TLC e VC sono ridotte, mentre la capacità funzionale residua (FRC) può risultare normale o ridotta. Il volume residuo (RV), invece, è aumentato nel caso di marcata compromissione dei muscoli espiratori.

Il  $FEV_1$  è generalmente ridotto proporzionalmente alla riduzione della FVC, in modo tale che il loro rapporto ( $FEV_1/FVC$ ) è conservato, mentre una riduzione del rapporto suggerisce un indipendente deficit ventilatorio di tipo ostruttivo. Inoltre, nei soggetti sani il  $FEV_1$  è di norma inferiore al  $FIV_1$  (volume inspiratorio massimo nel primo secondo). L'inversione di tale rapporto si osserva nelle ostruzioni delle vie aeree extratoraciche e nelle patologie caratterizzate da debolezza dei muscoli respiratori, fornendo pertanto un buon indicatore in occasione dei comuni test di funzionalità respiratoria. Le curve di FVC possono presentare un aspetto "a denti di sega", in particolare nel caso di debolezza dei muscoli delle vie aeree superiori e nelle malattie extrapiramidali (Fig. 1).

La massima ventilazione volontaria (MVV) fornisce un'altro mezzo di valutazione della funzione integrata della pompa inspiratoria e del mantice toracico, risultando generalmente bassa nella patologia neuromuscolare e riflettendo, in tal modo, debolezza, scarsa coordinazione e ridotta resistenza dei muscoli respiratori.

La riduzione della capacità vitale (VC) nel passaggio dalla posizione eretta a quella supina, rappresenta un indicatore molto più sensibile della debolezza dei muscoli respiratori rispetto alla misurazione della VC e della TLC nella sola posizione eretta. Di norma si verifica una lieve riduzione di circa il 10% della VC passando dalla posizione eretta a quella supina. Tuttavia, nel caso di paralisi diaframmatica bilaterale, la VC si può ridurre di oltre il 30% nella posizione supina. Per quanto riguarda VC e TLC, anche se offrono il vantaggio di essere una misurazione non invasiva, molte volte è necessaria una riduzione di almeno il 50% della forza dei muscoli respiratori prima di mettere in evidenza una riduzione



**Fig. 1.** Aspetto "a denti di sega" della curva flusso-volume che mostra le caratteristiche oscillazioni dei flussi

significativa dei volumi polmonari. Pertanto la VC e la TLC rappresentano una misurazione scarsamente sensibile della debolezza dei muscoli respiratori. Per tale motivo si ricorre alla misurazione della massima pressione inspiratoria (MIP) e della massima pressione espiratoria (MEP).

La MIP è misurata in occasione di uno sforzo massimale inspiratorio (manovra di Muller) partendo da FRC o RV, tenendo presente che si ottengono MIP elevate quando si parte da bassi volumi polmonari. Il vantaggio di misurare la MIP partendo da FRC piuttosto che da RV risiede nel fatto che, in tal modo, è valutata la sola forza dei muscoli inspiratori e non la pressione elastica negativa dell'apparato respiratorio. La MEP è misurata durante una manovra espiratoria massimale (manovra di Valsalva). All'opposto dei muscoli inspiratori, i muscoli espiratori sono più potenti ad elevati volumi polmonari. La MEP è misurabile partendo sia da FRC sia da TLC. Il vantaggio di misurare la MEP in occasione di uno sforzo iniziato da TLC è che i muscoli espiratori si trovano nella loro lunghezza ottimale per generare una forza massimale. In genere le malattie neuromuscolari riducono sia la MIP sia la MEP mentre il coinvolgimento isolato del diaframma, quale si verifica nelle fasi iniziali della sclerosi laterale amiotrofica o nel caso di paralisi diaframmatica idiopatica, può ridurre solo la MIP. Sesso ed età possono condizionare i valori normali della MIP e della MEP, essendo tali valori più bassi nella donna e relativamente costanti fino all'età di 70 anni allorquando i valori normali, nei soggetti sani, tendono a decrescere (Tabella 4) (Fig. 2).

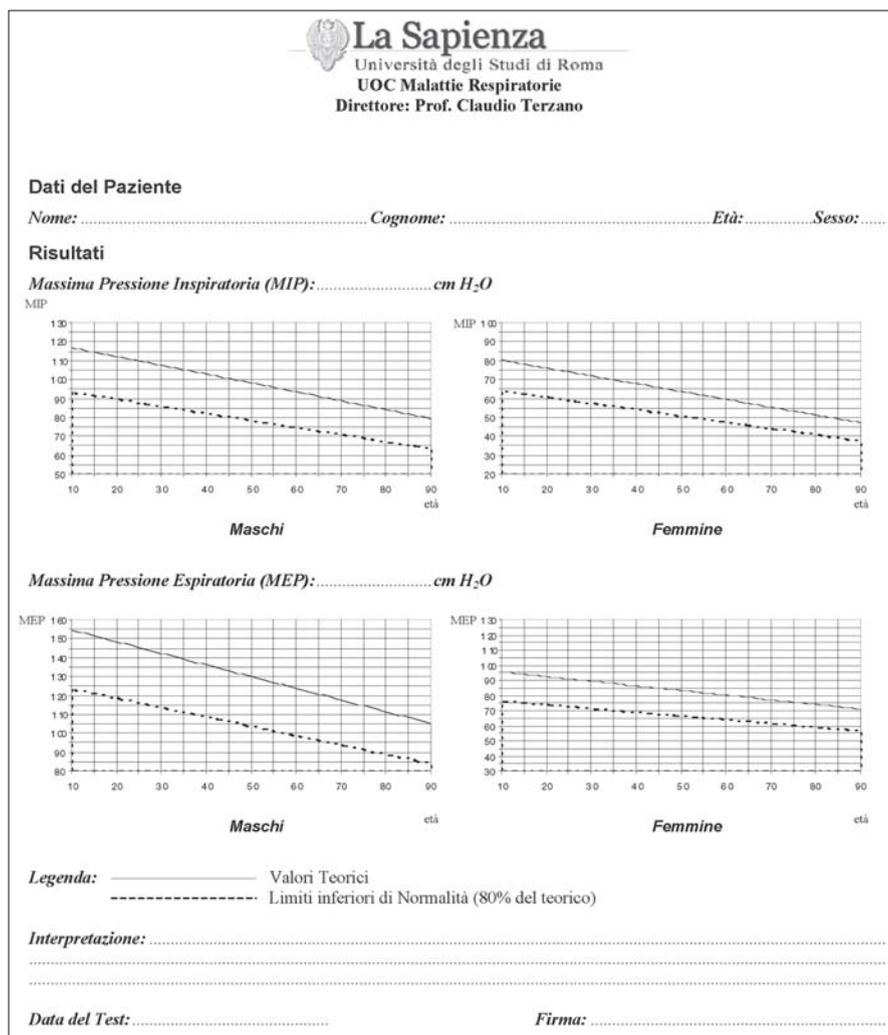
Le pressioni inspiratorie sono negative mentre quelle espiratorie sono positive in quanto la MEP esprime la massima forza dei muscoli espiratori misurata a livello della capacità polmonare totale mentre la MIP esprime la massima forza dei muscoli inspiratori misurata a livello del volume residuo.

La variabilità dei valori della MIP e della MEP può essere messa in relazione a vari fattori, quali: volume polmonare, tipo di boccaglio utilizzato, variabilità dello sforzo applicato durante la misurazione ed efficacia del processo educazionale da parte del personale sanitario dedicato all'esecuzione dei test.

I valori di MIP e MEP risultano ridotti nei pazienti con malattie neuromuscolari in fase avanzata. Bisogna tuttavia considerare altri fattori che possono con-

**Tabella 4.** Valori normali della massima pressione inspiratoria (MIP in  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) e della massima pressione espiratoria (MEP in  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) in rapporto all'età (da Black LF e Hyatt RE, 1969)

Pressione	Età (anni)				
	20-54	55-59	60-64	65-69	70-74
MIP					
maschi	-124±44	-103±32	-103±32	-103±32	-103±32
femmine	-87±32	-77±26	-73±26	-70±26	-65±26
MEP					
maschi	233±84	218±74	209±74	197±74	185±74
femmine	152±54	145±40	140±40	135±40	128±40



**Fig. 2.** Modello per la refertazione della MIP e della MEP (riferimento: Black e Hyatt, 1969; Vincken et al., 1987)

durere ad una riduzione della misurazione della MIP e della MEP, quali sforzi submassimali o la fuoriuscita di aria intorno al boccaglio, in particolare nel caso di soggetti con debolezza dei muscoli orofacciali. La conseguenza più importante delle malattie neuromuscolari è pertanto la limitazione della riserva ventilatoria che dà luogo, nelle fasi iniziali, alla dispnea e a ridotta tolleranza allo sforzo fisico. Nelle fasi più avanzate la ventilazione alveolare si riduce fino a condurre alla ritenzione dell'anidride carbonica (> PCO<sub>2</sub>), in particolare a causa della riduzione della forza dei muscoli inspiratori. Un marcata riduzione della forza

dei muscoli espiratori è invece causa di tosse inefficace. Per tale motivo tappi di muco bronchiali ed atelettasia rappresentano frequenti complicazioni. Il coinvolgimento dei muscoli faringei e laringei è invece causa di difficoltà della deglutizione e di polmoniti da aspirazione.

Malattie strutturali del torace, come la cifoscoliosi, compromettono ulteriormente la respirazione particolarmente quando la malattia spinale è secondaria a quella neuromuscolare.

Come già precedentemente precisato, i test di funzionalità respiratoria evidenziano un deficit restrittivo. Capacità vitale e capacità polmonare totale risultano ridotte mentre il volume residuo è aumentato a causa dell'inefficienza dei muscoli espiratori che non riesce a superare il ritorno elastico della parete toracica al di sotto della capacità funzionale residua. La capacità vitale forzata risulta ridotta e un decremento superiore al 25% della FVC dalla posizione in piedi a quella supina rappresenta un segno importante di debolezza diaframmatica. Alcuni protocolli raccomandano di iniziare la ventilazione non invasiva quando la FVC è inferiore al 50% del predetto.

Di norma, il volume polmonare e la capacità vitale si riducono passando dalla posizione in piedi a quella supina. Tale fenomeno è verosimilmente dovuto allo shift ematico verso i vasi polmonari, alle variazioni di posizione del diaframma e dal peso dei visceri addominali che premono contro quest'ultimo. Nel soggetto adulto sano, la FVC si riduce di circa il 7,5% ( $\pm 5,7$ ), mentre si riduce del 11,2% ( $\pm 13,4$ ) nei pazienti con deficit ventilatorio ostruttivo e del 8,2% ( $\pm 7,7$ ) nei pazienti con deficit restrittivo.

Tale variazione risulta particolarmente accentuata nei pazienti con debolezza diaframmatica particolarmente se obesi, per aumento della pressione degli organi addominali contro il diaframma. I soggetti obesi mostrano inoltre un maggior decremento della massima pressione espiratoria nella posizione supina rispetto ai non obesi.

La valutazione della FVC in posizione supina rappresenta, pertanto, una valida misura della forza diaframmatica, ad esempio nei pazienti con sclerosi laterale amiotrofica, considerato che lo stesso test eseguito in piedi potrebbe non rivelare anomalie altrimenti osservabili in posizione supina.

Una capacità vitale (VC)  $< 1$  l o del 30% del teorico è indice di rischio significativo di insufficienza respiratoria e morte.

L'aumento del volume residuo in assenza di ostruzione delle vie aeree rappresenta un sensibile test di debolezza dei muscoli espiratori.

La capacità di diffusione del CO ( $DL_{CO}$ ) in tali soggetti, anche se è normale quando corretta per il volume polmonare al quale è misurata, è generalmente normale o lievemente ridotta a causa dell'inabilità dei pazienti nel raggiungere la massima distensione polmonare fino a TLC con conseguente impossibilità nel poter esporre tutta la superficie alveolare al gas. Il  $K_{CO}$  ( $DL_{CO}/VA$ ), invece, è al di sopra dei valori normali, suggerendo restrizione del volume extrapolmonare imputabile a deficit dei muscoli respiratori, malattie della pleura o deformazioni toraciche (Tabella 5).

**Tabella 5.** Variazioni della DL<sub>CO</sub>

Condizione	VA	K <sub>CO</sub>	DL <sub>CO</sub>
Incompleta espansione polmonare	↓↓↓	↑↑	↑
Discreto danno delle unità alveolari	↓↓↓	↑	↓↓↓
Danno diffuso delle unità alveolari	↓↓↓	↓	↓↓↓
Enfisema polmonare	↓	↓↓↓	↓↓↓
Malattie vascolari del polmone	normale	↓↓↓	↓↓↓
Volume di sangue polmonare aumentato	normale	↑	↑
Emorragia alveolare	↓	↑↑↑	↑↑

VA: volume alveolare; K<sub>CO</sub>: DL<sub>CO</sub>/VA; DL<sub>CO</sub>: CO transfer factor

Procedendo con la compromissione neuromuscolare e, quindi, con la conseguente inefficienza dei muscoli respiratori, in particolare del diaframma, sarà possibile mettere in evidenza, all'emogasanalisi, un aumento della CO<sub>2</sub> ed una riduzione dei livelli di ossigeno. Una saturimetria notturna si rivela pertanto particolarmente utile per mettere in evidenza ipoventilazioni notturne. In alternativa si può ricorrere ad esame polisonnografico completo.

La forma dei muscoli respiratori è valutata attraverso la misurazione della massima pressione inspiratoria (MIP-valori normali: > 90 cmH<sub>2</sub>O nell'uomo e > 50 cmH<sub>2</sub>O nella donna) ed espiratoria (MEP-valori normali: > 150 cmH<sub>2</sub>O nell'uomo e > 120 cmH<sub>2</sub>O nella donna), i cui risultati sono fortemente influenzati dal volume polmonare che pertanto andrebbe valutato prima di eseguire tali misurazioni. I risultati della MIP e MEP sono inoltre altamente dipendenti dalla tecnica e dallo sforzo applicato dal paziente.

Il rapporto fra la forza generata da un muscolo respiratorio e la pressione generata nel torace o nella bocca è abbastanza complesso. Dal canto suo, il diaframma è un muscolo a struttura curva che funziona come un pistone in modo tale che la pressione per unità di area è solamente indirettamente correlata alla tensione muscolare. Inoltre il collegamento meccanico di ogni singolo muscolo respiratorio all'interno della gabbia toracica e con gli altri muscoli inspiratori ed espiratori è in grado di influenzare la pressione prodotta.

Pertanto, nonostante l'attivazione possa essere massimale, la pressione prodotta rappresenta il risultato di complesse interazioni all'interno e fra muscoli, parete toracica e suo contenuto. Ciò nonostante, è la pressione sviluppata dai muscoli inspiratori che aziona la ventilazione. La misurazione della MIP e della MEP possono pertanto utilmente riflettere la forza globale dei muscoli respiratori, particolarmente utile per una valutazione clinica. Per tale motivo, in caso di debolezza dei muscoli respiratori la MIP rappresenta un parametro molto più sensibile della capacità vitale e, poiché il rapporto fra capacità vitale e MIP è curvilineo, si potrà osservare che la riduzione della forza dei muscoli respiratori si verifica prima che possa identificarsi la riduzione del volume polmonare, anche se la variazione intra- e interindividuale della forza muscolare è molto più elevata rispetto a quella della capacità vitale.

I test MIP e MEP richiedono tuttavia un livello di coordinazione che non tutti i pazienti riescono a raggiungere. Inoltre l'interpretazione di bassi valori di MIP e MEP risulta spesso difficile a causa dell'incompleta attivazione muscolare o dalla fuoriuscita di aria intorno al boccaglio nel caso di debolezza dei muscoli orofacciali.

Per quanto riguarda la misurazione del  $P_{0,1}$  (pressione di occlusione a 0,1 sec), questa rappresenta una metodica largamente utilizzata, già negli anni '70, per valutare l'output dei centri respiratori, anche se la sua validità è stata spesso oggetto di discussione. Tuttavia, è noto che la pompa respiratoria è controllata da una serie di recettori che inviano informazioni ai centri respiratori (controller) circa i valori emogasanalitici e la meccanica del torace. In seguito a ciò i controller "modulano" il loro segnale in modo tale da produrre una determinata ventilazione alveolare. L'output dei centri respiratori è denominato anche "drive respiratorio". Purtroppo, non essendo ancora nota con esattezza la localizzazione dei centri respiratori, non è possibile misurare con esattezza il loro "output" da precisi centri encefalici. Gruppi di neuroni soprasspinali inviano una moltitudine di messaggi eccitatori e inibitori a numerosi motoneuroni. A livello spinale tali messaggi possono essere modificati con un meccanismo a *feed-back* da parte dei propriocettori e attraverso interazioni con il sistema di controllo posturale, prima che sia determinato lo stimolo a livello dei motoneuroni. Risulta pertanto estremamente complesso definire e misurare l'output. Non è pertanto possibile validare nessuna delle metodiche disponibili quale la più efficace. Misurando il misurabile (volume, flusso, pressione, EMG) possiamo considerarlo come l'output di un'entità definita dal metodo di misura scelto. La pressione di occlusione ( $P_{0,1}$ ) rappresenta la pressione misurata durante il respiro spontaneo proprio nel momento in cui le vie aeree vengono occluse alla fine dell'espirazione. Il seguente sforzo espiratorio non potendo dar luogo a nessun flusso o volume a livello delle vie aeree, genera un'onda di pressione negativa che può essere utilizzata per misurare lo sforzo respiratorio. Per tale motivo la tecnica è stata largamente utilizzata per studiare l'output neuromuscolare respiratorio oppure per valutare, nella BPCO, i pazienti che presentano ritenzione di  $CO_2$  da quelli che non offrono a considerare tale problema, nel qual caso le spiegazioni possibili sono due: la prima, è che la resistenza è troppo elevata da superare per i muscoli; nel secondo caso, i muscoli sono in grado di superare la resistenza ma i centri respiratori non sono interessati a normalizzare i livelli di  $CO_2$ . Poiché le misurazioni della ventilazione sono pressoché inutili nella valutazione del sistema di controllo nella BPCO a causa dell'elevata resistenza al flusso, la pressione di occlusione è in grado di fornire una soluzione al problema in quanto fornisce una stima meccanica del segnale di comando che è indipendente dalla resistenza al flusso e dall'elastanza. Se le vie aeree sono chiuse, possono essere utilizzate le variazioni di pressione a livello dello spazio pleurico o delle vie aeree aperte per misurare l'output. Infatti non vi è flusso e, quindi, nessuna perdita nella misurazione dell'output a causa della resistenza. Non vi sono inoltre variazioni di volume e, quindi, nessuna perdita imputabile all'elastanza.

Per pressione di occlusione ( $P_{0,1}$ ) s'intende quindi la pressione generata nelle vie aeree nel primo 0,1 sec (100 msec) di un'inspirazione occlusa a capacità funzionale residua (FRC).

La  $P_{0,1}$  fornisce la misurazione ponderata della somma degli effetti di tutti i muscoli respiratori attivi ad un determinato tempo. Può essere pertanto usata quale indice della quantità del carico meccanico respiratorio e, verosimilmente, della fatica dei muscoli respiratori, avendo il vantaggio di essere indipendente dalla resistenza e dalla *compliance* del apparato respiratorio.

La  $P_{0,1}$  riflette quindi la componente neuromuscolare dell'output del controllo centrale respiratorio sia nei soggetti normali sia in quelli con malattie respiratorie, rappresentando una valida misura indiretta dell'attività dei centri respiratori nonché un'affidabile misura dell'intensità degli stimoli dai centri nervosi ai muscoli respiratori periferici.

La misurazione della  $P_{0,1}$ , a sua volta, può descrivere con maggior precisione la misurazione del *drive* respiratorio rispetto ad altre misurazioni, quali il volume corrente, la frequenza respiratoria e la ventilazione minuto.

La necessità di misurare a 0,1 sec è stata suggerita dalla dimostrazione che un soggetto normale richiede almeno 150 msec per avvertire l'occlusione e reagire nei suoi riguardi.

Dalla prima segnalazione sull'uso della  $P_{0,1}$  quale metodo indiretto per misurare il *drive* respiratorio, tale indice ha aumentato la sua popolarità estendendosi all'uso nei pazienti in ventilazione meccanica, in particolare durante la fase di svezzamento.

Le variazioni della  $P_{0,1}$  sono correlate all'ipercapnia o all'ipossiemia. Nello stesso tempo la determinazione della  $P_{0,1}$  si rivela particolarmente utile nel verificare l'efficacia del trattamento terapeutico in soggetti con risposte ventilatorie al di fuori della norma.

I soggetti con valori normali di  $\text{PaCO}_2$  hanno valori di  $P_{0,1}$  di 1,5-5  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Nell'ipercapnia e nell'ipossia la  $P_{0,1}$  aumenta. In caso di ipercapnia in un soggetto sano, si osserva un aumento della pressione di occlusione di 0,5-0,6  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHgPCO}_2$  con una variabilità  $> 20\%$ . In generale i pazienti con deficit ventilatori ostruttivi e restrittivi hanno valori elevati di  $P_{0,1}$  in relazione alla loro ventilazione/minuto. Altri soggetti con deficit ventilatorio cronico di tipo ostruttivo mostrano un lieve o nessun aumento della  $P_{0,1}$  in risposta all'aumento della  $\text{PCO}_2$ , anche se è presente un aumento delle resistenze delle vie aeree. Ciò può predisporre tali pazienti all'insufficienza respiratoria in occasione di infezioni polmonari. A loro volta i pazienti in ventilazione meccanica possono incontrare difficoltà nello svezzamento in caso di compromissione dei centri respiratori. In tal caso si osserva un mancato aumento del  $P_{0,1}$  quando aumenta la  $\text{PCO}_2$ .

Altra prova in grado di indicare l'imminenza di una insufficienza respiratoria cronica è rappresentata dallo *sniff test nasale*, capace di misurare la forza dei muscoli inspiratori in maniera facile e non invasiva.

La pressione nasale ( $P_{n_{sn}}$ ) è misurata in una narice occlusa durante un'inspirazione massimale attraverso la narice controlaterale. La forza nasale inspiratoria

correla con la pressione transdiaframmatica e, per valori inferiori a 40 cmH<sub>2</sub>O, correla significativamente con l'ipossiemia notturna.

Esistono importanti differenze fra MIP e Pn<sub>sn</sub>. Infatti, mentre Pn<sub>sn</sub> è generata da uno sforzo balistico (velocità inerziale che si esaurisce per forza di inerzia), la MIP richiede uno sforzo prolungato.

Inoltre le manovre di Pn<sub>sn</sub> e MIP non sono equivalenti in quanto il tipo di attivazione muscolare è diverso fra l'uno e l'altro test, dando luogo ad una pressione transdiaframmatica molto più elevata durante uno *sniff* test massimale che in occasione della manovra di MIP. In ogni caso, a causa della differenza del tipo di sforzo e di attivazione muscolare nelle due manovre, è probabile che misurazioni ottenute con Pn<sub>sn</sub> e MIP riflettano probabilmente aspetti differenti della funzione dei muscoli inspiratori. La misurazione della Pn<sub>sn</sub>, tuttavia, risulta più agevole nei bambini e negli adulti con malattie neuromuscolari e scheletriche, mentre la misurazione del MIP non è praticabile in una certa percentuale di soggetti giovani e con marcata debolezza dei muscoli respiratori.

Possono infine essere utilizzati test specifici, in grado di valutare la funzione diaframmatica, quale la manometria transdiaframmatica (manovra invasiva) oppure nuove tecniche quali la stimolazione magnetica dei nervi frenici e l'utilizzo degli ultrasuoni che consentono di visualizzare il diaframma, tramite un trasduttore da 7 a 10 Hz posto fra il settimo e il nono spazio intercostale nella linea ascellare mediana destra, come una struttura centrale anecogena circondata da due linee ecogene: la pleura peritoneale e la pleura diaframmatica. Sulla parte destra, infatti, il diaframma è compreso tra il bordo inferiore del torace e il fegato. A tale livello è possibile visualizzare la pleura, il diaframma e il peritoneo. Una volta visualizzato il diaframma, si può misurare lo spessore di quest'ultimo alla fine di un atto espiratorio per misurarne la forza e durante l'inspirazione per valutarne l'accorciamento. Nella paralisi diaframmatica lo spessore del muscolo è < 2 mm e il diaframma non si ispessisce durante l'inspirazione (ispessimento < 5%). Il vantaggio della metodica ad ultrasuoni è che non è invasiva e richiede scarsa collaborazione da parte del paziente.

L'*emogasanalisi* va eseguita di routine in tali pazienti, sia da svegli che durante il sonno, al fine di valutare le conseguenze respiratorie della patologia neuromuscolare.

Nei deficit muscolari cronici, anche molto gravi, la PaO<sub>2</sub> è solo lievemente diminuita mentre nei deficit acuti può essere marcatamente ridotta e complicata da infezioni respiratorie e atelettasie.

Nei deficit neuromuscolari lievi, la PaCO<sub>2</sub> è lievemente ridotta. L'ipercapnia si manifesta solamente quando la forza muscolare è < 40% e la VC è < 50% del predetto. L'aumento della concentrazione dei bicarbonati dopo prelievo venoso, rappresenta un buon indizio per evidenziare un'insospettata ipercapnia. I pazienti con deficit muscolare moderato o grave evidenziano una riduzione della SaO<sub>2</sub> in occasione della fase REM del sonno imputabili ad episodi di ipopnea o apnea

(centrali, ostruttive o miste) associati ad una ridotta attività dei muscoli scheletrici. Nei soggetti con debolezza muscolare lenta e progressiva l'ipercapnia si sviluppa prevalentemente durante il sonno. Il monitoraggio della  $PCO_2$  con elettrodo transcutaneo può quindi rivelarsi particolarmente utile nelle ore notturne e durante il sonno.

Inoltre, è noto che la ventilazione alveolare ha un'enorme influenza sull'equilibrio acido-base.

Normalmente, 10000-15000 mmol/die di acido carbonico sono metabolicamente prodotte ed escrete dal polmone. La compromissione della ventilazione alveolare è in grado di indurre alterazioni dell'equilibrio acido-base. L'ipoventilazione alveolare induce ipercapnia che, a sua volta, è causa di acidosi respiratoria. Le variazioni della  $PaCO_2$  inducono alterazioni compensatorie del trasporto renale dei bicarbonati e, poiché l'ipercapnia stimola il riassorbimento renale dei bicarbonati, i bicarbonati plasmatici aumentano. Nell'acidosi respiratoria cronica i bicarbonati plasmatici possono aumentare di 0,35 mmol/l per mmHg di aumento della  $PaCO_2$ . Tuttavia, nonostante l'aumento dei bicarbonati sierici possa proteggere nei confronti dell'acidosi, l'influenza potenziale di tale aumento attutisce il drive respiratorio, provocando il perpetuarsi dell'ipercapnia, una volta che questa si è instaurata.

L'aumento dei bicarbonati sierici e la riduzione del cloro rappresentano indicatori metabolici dell'acidosi respiratoria cronica e, se ben interpretati, possono fornire utili indicazioni circa l'intensità del compenso metabolico nei pazienti con malattia neuromuscolare ed acidosi respiratoria cronica. Tuttavia essi non provano, di per sé, che l'insufficienza respiratoria sia secondaria alla debolezza muscolare. Ostruzioni delle vie aeree superiori, apnee ostruttive del sonno e malattie croniche polmonari possono rappresentare fattori contribuenti in molti pazienti, mentre altre cause di incremento dei bicarbonati sierici e di riduzione del cloro possono essere rappresentate da: uso di diuretici, glucocorticoidi, iperaldosteronismo, sindrome di Cushing, ecc. Per tale motivo sono necessari ulteriori test rivolti alla valutazione funzionale dei muscoli respiratori (Tabelle 6, 7).

**Tabella 6.** Percorso valutativo del danno respiratorio nel paziente con patologia neuromuscolare

Anamnesi	MIP e MEP
Esame obiettivo	Emogasanalisi
Esame emocromocitometrico	Pulsossimetria notturna
K, Ca, Mg, $PO_4$	Polisonnografia
Spirometria in posizione eretta e supina	Pressione transdiaframmatica (nei pazienti selezionati)
PEF	Ecografia diaframmatica
Volumi polmonari	Test di funzionalità tiroidea

**Tabella 7.** Utilità dei test di funzionalità respiratoria nelle alterazioni funzionali dei muscoli respiratori

- Il deficit di forza dei muscoli respiratori riduce la VC e può aumentare il RV
- Riduzione dei volumi polmonari, in particolare della VC, quale conseguenza della riduzione della *compliance* toraco-polmonare da deficit muscolare
- La riduzione della VC in posizione supina rispetto a quella eretta è indicativa di debolezza/paralisi diaframmatica
- Quale conseguenza della debolezza dei muscoli respiratori il PEF, il MEF e i MIF si riducono insieme ad una improvvisa caduta dei flussi nella fase finale dell'espira-zione
- La riduzione dei MEFs può riflettere scarsa coordinazione dei muscoli respiratori
- Le curve flusso-volume assumono un aspetto a denti di sega nel caso di debolezza dei muscoli delle vie aeree superiori e nelle malattie extrapiramidali (ad esempio morbo di Parkinson)
- PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>. Patologie neuromuscolari lievi provocano scarse modificazioni, in particolare lieve ipossiemia e ipocapnia. Gravi deficit muscolari provocano ipercapnia, ma solo quando la forza muscolare è <40% del predetto
- Un incremento del livello di bicarbonati suggerisce debolezza muscolare
- La debolezza dei muscoli respiratori può dar luogo a desaturazioni e ipercapnia durante la fase REM del sonno
- Il transfer del CO (DL<sub>CO</sub>) nei pazienti con debolezza dei muscoli respiratori è normale o lievemente ridotto ma, così come si verifica in altre cause extrapolmonari con deficit restrittivo, il K<sub>CO</sub> (o DL<sub>CO</sub>/VA, coefficiente di transfer del CO) è spesso aumentato

## Tecniche elettrofisiologiche utilizzate nella valutazione della funzione dei muscoli respiratori

La contrazione dei muscoli respiratori dipende dall'attivazione elettrica dei muscoli.

Il muscolo volontario è formato da gruppi di fibre muscolari disposte secondo un ordine regolare – le cosiddette *unità motorie* – ciascuna delle quali è innervata da un motoneurone. A sua volta, una fibra muscolare è formata da unità ancora più piccole, le *miofibrille*, costituite da filamenti microscopici, chiamati *actina* e *miosina*, proteine che controllano la contrazione. Ogni fibra muscolare è fornita di una terminazione nervosa che riceve gli impulsi che dal cervello vanno al midollo spinale (1° motoneurone) e dal midollo al muscolo (2° motoneurone). L'impulso nervoso, simile ad una scarica elettrica, stimola il muscolo liberando un neurotrasmettitore, l'*acetilcolina*. Tutto questo dà inizio a una catena di eventi chimici ed elettrici che provocano lo scivolamento dei filamenti di miosina su quelli di actina, in modo molto simile ad una scala che si possa allungare o accorciare. È proprio tale movimento a determinare l'accorciamento (contrazione) del muscolo.

La forza della contrazione del muscolo dipende da due fattori: la frequenza delle pulsazioni delle singole unità motorie (potenziale) e il numero delle unità

motorie coinvolte nella contrazione. In altri termini, più frequenti sono le pulsazioni e maggiore è il numero delle unità motorie, più forte sarà la contrazione dell'intero muscolo. La contrazione massima si avrà quando tutte le unità motorie saranno coinvolte nel movimento e quando la pulsazione delle fibre sarà al livello massimo.

Pertanto, influenzati da input volontari e involontari, gli impulsi elettrici originano dai neuroni respiratori localizzati a livello del midollo allungato e, trasportati dai nervi motori, si trasmettono alle giunzioni neuromuscolari propagandosi poi alle membrane muscolari. Un'inefficienza di ognuno di tali siti può dar luogo ad una dis coordinazione e ad un deficit muscolare reversibile o irreversibile. L'obiettivo dei test di elettrofisiologia, elettromiografia ed elettrostimolazione, è quello di verificare l'integrità dell'apparato neuromotore respiratorio.

L'*elettromiografia (EMG)* ha come scopo principale l'analisi dell'attività muscolare a riposo e durante attivazione volontaria e lo studio della conduzione nervosa, motoria e sensitiva. L'EMG misura i potenziali elettrici che si formano in un muscolo durante la sua contrazione volontaria. Questi potenziali sono causati dalla depolarizzazione elettrica delle fibre muscolari in risposta all'arrivo di un impulso elettrico alla sinapsi neuromuscolare, cioè al punto di contatto tra la terminazione di un nervo periferico e la membrana di una fibra muscolare. I singoli potenziali rispecchiano l'attività di una singola unità motoria (tutte le fibre muscolari collegate a una terminazione nervosa) nel caso di elettrodi di inserzione, oppure di un gruppo di unità motorie nel caso di elettrodi di superficie. L'EMG rappresenta quindi un particolare esame che consente di amplificare, visualizzare e registrare l'attività elettrica del muscolo volontario (muscolatura striata), attività che è alla base del processo di contrazione del muscolo stesso, e la risposta di un nervo a una stimolazione elettrica.

Esso viene praticato quando si sospetta una patologia del muscolo (distrofia, miotonia), della giunzione muscolo-nervo (miastenia), del nervo periferico, della radice del nervo o del motoneurone (sclerosi laterale amiotrofica).

*Elettrostimolazione e TCC.* I test di stimolazione dei nervi respiratori possono essere realizzati tramite stimolatori elettrici o magnetici e misurano l'efficienza della trasmissione nervosa e neuromuscolare. La stimolazione elettrica è relativamente selettiva, fastidiosa per il paziente e di difficile esecuzione tecnica, laddove la stimolazione magnetica è di facile esecuzione e meno disagiata per il paziente. Di solito si ricorre alla stimolazione del nervo frenico per misurare le latenze nervo frenico/diaframma che risultano prolungate nelle malattie neuromuscolari. Collocando un catetere a livello esofageo e gastrico è possibile stimolare magneticamente i nervi frenici unilateralmente o bilateralmente. Tale tecnica si rivela particolarmente utile nell'evidenziare pazienti bulbari. Altro test è rappresentato dalla stimolazione corticale con stimolatore magnetico che consente la misurazione dei tempi di conduzione centrale (TCC) per i muscoli degli arti e del diaframma. I TCC possono risultare prolungati come, ad esempio, nella sclerosi multipla.

## Assistenza ventilatoria nei pazienti con malattia neuromuscolare

La ventilazione non invasiva tramite BiPAP può migliorare i sintomi da ipovenilazione, la qualità della vita e la sopravvivenza per molti mesi. Tuttavia alcuni pazienti, in particolare quelli con coinvolgimento bulbare e difficoltà nel rimuovere le secrezioni bronchiali, possono non tollerare la BiPAP. È bene ricordare che la sola somministrazione di ossigeno nelle ore notturne non è sufficiente; i pazienti con ipercapnia cronica e desaturazioni dell'ossigeno necessitano dell'applicazione di BiPAP notturna al fine di evitare la soppressione del drive respiratorio durante il sonno. Di giorno la BiPAP si può rilevare particolarmente utile nell'alleviare la fatica dei muscoli respiratori, espandere i polmoni e ridurre le atelettasie. Particolarmente importate si rivela il trattamento delle infezioni respiratorie acute, al fine di evitare il ricorso alla ventilazione invasiva a lungo termine. Nelle fasi terminali, allorché il paziente è sottoposto a ventilazione assistita possono rendersi utili interventi terapeutici atti a ridurre la sensazione di dispnea (morfina 1-2 mg ev o per via sottocutanea ogni 1-4 ore). Quando la dispnea diventa acuta o molto grave è necessario somministrare morfina: 2-5 mg ev ogni 5-10 minuti fino alla risoluzione del sintomo. Nel caso si decida di somministrare ossigeno, è bene ricorrere alle cannule nasali, in quanto meglio tollerate rispetto alla maschera. Farmaci anticolinergici (ad esempio la scopolamina) possono aiutare a ridurre le secrezioni bronchiali e salivari, mentre gli ansiolitici (ad esempio lorazepam) possono ridurre la componente ansiosa conseguente alla dispnea. Nei pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva il controllo delle secrezioni e il miglioramento della dispnea possono essere efficacemente controllati somministrando anticolinergici per via inalatoria quali l'ipratropio, l'oxitropio, e il tiotropio. Quest'ultimo, somministrabile come polvere secca per via inalatoria, garantisce una durata d'azione di 24 ore, facilita la *compliance* del paziente e migliora la qualità della vita.

Nelle Tabelle 8, 9, 10, 11 e 12 sono illustrati i vantaggi e le controindicazioni alla ventilazione non invasiva.

Come già precedentemente sottolineato, l'insufficienza respiratoria si presenta di rado nella malattia del motoneurone. Tuttavia, anche in assenza di insuffi-

**Tabella 8.** Criteri clinici di prescrizione domiciliare di protesi non invasiva

- 
- Completo controllo delle vie aeree e della deglutizione
  - Assenza di instabilità emodinamica
  - Frequenti ricoveri per insufficienza respiratoria acuta
  - Ripetuti e falliti tentativi di Weaning (< 1 mese)
  - Alterazioni ritmo sonno-veglia. Alterazioni neuropsichiche
  - Severa dispnea, respiro paradossso o alternante che non risentono della terapia medica
  - Cuore polmonare con episodi di scompenso che non risponde alla terapia medica e all'ossigenoterapia
  - Malattia in progressivo aggravamento clinico
-

**Tabella 9.** Criteri funzionali di prescrizione domiciliare di protesi non invasiva

- 
- FVC < 25% teorico
  - FEV<sub>1</sub> < 25% teorico
  - MIP < 50 cmH<sub>2</sub>O
  - MEP < 40 cmH<sub>2</sub>O
  - PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg (o che incrementa in OTLT)  
Un solo criterio non è sufficiente. Più criteri incrementano le condizioni di prescrizione domiciliare di protesi non invasiva.  
Nei pazienti ristretti (cifoscoliosi, malattie neuromuscolari) devono essere soddisfatte le seguenti condizioni, delle quali le prime tre in contemporanea:
  - PaCO<sub>2</sub> in veglia e in fase di stabilità clinica > 45 mmHg con o senza segni di ipoventilazione alveolare (alterazione sonno-veglia, cefalea mattutina, ipersonnia diurna)
  - PaO<sub>2</sub> in stato di veglia < 60 mmHg
  - Capacità vitale < 20-30% del predetto o < 1 l
  - Paziente non svezabile dal ventilatore
  - Sono considerati criteri aggiuntivi decisionali:
    - MIP < 30 mmHg
    - Tachipnea > 27 atti/minuto
    - Riduzione CV del 25% dalla posizione ortostatica alla supina
- 

**Tabella 10.** Vantaggi della ventilazione non invasiva nei pazienti con patologia neuromuscolare

- 
- Miglioramento dei sintomi
  - Stabilizzazione o miglioramento dei valori emogasanalitici
  - Prevenzione delle ipoventilazioni notturne
  - Miglioramento della qualità del sonno
  - Miglioramento della qualità della vita
  - Evita la ventilazione invasiva/tracheostomia
  - Prolungamento della sopravvivenza
  - Riduzione dei costi di assistenza
- 

**Tabella 11.** Complicanze ed effetti collaterali della ventilazione non invasiva

- 
- |                                      |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| • Fuoriuscita di aria                | • Irritazioni/ulcerazioni nasali |
| • Maschera poco confortevole         | • Intolleranza alla ventilazione |
| • Reazioni claustrofobiche           | • Aspirazione/polmoniti          |
| • Congestione/secchezza nasale/orale | • Pneumotorace                   |
- 

**Tabella 12.** Efficacia della ventilazione domiciliare non invasiva a lungo termine

- 
- Prevenzione dell'ipoventilazione alveolare notturna
  - Miglioramento della compliance toraco-polmonare
  - Prevenzione delle microatelettasie
  - Riduzione della fatica muscolare
  - Miglioramento del volume corrente e del pattern respiratorio
-

cienza respiratoria, è tipico il riscontro di indici che evidenziano una riduzione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori nonché il loro declino funzionale durante la progressione della malattia. Per tale motivo il declino della funzione respiratoria rappresenta l'unica misurazione biologica in grado di valutare la sopravvivenza di tali pazienti. La ventilazione meccanica allevia i sintomi del deficit ventilatorio, ma la natura della malattia è tale che se ciò è raggiunto con la tracheostomia, il paziente risulta definitivamente "bloccato" su tale intervento terapeutico. Un'alternativa è fornita dall'utilizzazione della ventilazione nasale notturna, che riduce l'ipoventilazione notturna (e la conseguente riduzione della  $\text{SaO}_2$ ) e consente una maggior sopravvivenza anche in presenza di una progressione della disabilità. In tal caso può essere necessario utilizzare il ventilatore per 24 ore/die. Ad alcuni pazienti viene comunemente prescritto ossigeno a basso flusso in quanto può ridurre alcuni sintomi. A ciò bisogna prestare particolare attenzione, in quanto la somministrazione di ossigeno può condurre ad un ulteriore aumento della  $\text{CO}_2$  arteriosa ed aggravare altri sintomi. La ventilazione assistita deve essere pertanto fortemente raccomandata come intervento iniziale. I sintomi neurologici associati all'insufficienza ventilatoria acuta e cronica sono particolarmente dipendenti dall'ipercapnia. L'incremento della  $\text{CO}_2$  causa confusione, cefalea e sonnolenza, mentre i segni fisici sono rappresentati da tremore alle mani, specie se distese, edema papillare e coma. La causa dell'encefalopatia acuta sembra in parte imputabile alla rapida diffusione del  $\text{CO}_2$  attraverso la barriera emato-encefalica che conduce ad un'improvvisa riduzione del pH nel liquido cerebrospinale che, in parte, inibisce il recettore post-sinaptico del glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio. Un'energica ventilazione meccanica per correggere l'ipercapnia può essere a sua volta causa di coma, probabilmente a causa dell'iperventilazione indotta dalla vasocostrizione cerebrale. Nell'ipercapnia cronica secondaria alla patologia neuromuscolare e all'ipoventilazione, il quadro cambia. Infatti, poiché molti pazienti presentano un graduale aumento del  $\text{CO}_2$ , è raro che possano presentare tremori posturali o edema papillare. Qualora presente, l'ipossia acuta può indurre depressione della funzione cardiaca che, a sua volta, induce compromissione circolatoria e, quindi, ipoperfusione cerebrale.

La terapia respiratoria rappresenta pertanto l'obiettivo principale per il trattamento delle malattie neuromuscolari.

L'ossigenoterapia deve essere evitata in quanto riduce il drive respiratorio. Essa può essere applicata nei casi in cui la  $\text{PO}_2$  è  $< 60$  mmHg e la  $\text{PCO}_2$  è nella norma.

Poiché tali pazienti non sono in grado di produrre una tosse efficace, qualsiasi causa di incremento delle secrezioni a livello delle vie aeree può condurre ad una importante compromissione respiratoria. L'obiettivo principale è pertanto mantenere un ottimo drenaggio bronchiale (tramite l'utilizzo di apparecchi per la clearance delle secrezioni, il drenaggio posturale, un'adeguata idratazione, un'idonea attività fisica e l'uso di broncodilatatori) e trattare precocemente le infezioni, al fine di evitare le complicanze.

## Altre modalità terapeutiche

Nella paralisi diaframmatica può risultare utile ricorrere ad interventi che facilitano la respirazione durante il sonno, come dormire in posizione sollevata oppure far ricorso ad una corazza toraco-addominale a pressione negativa. La piegatura unilaterale o bilaterale del diaframma, in casi ben selezionati, migliorando la funzione respiratoria, riduce la dispnea e favorisce il riposo notturno in posizione supina.

Nei pazienti quadriplegici, invece, si osserva platipnea (ventilazione facilitata in decubito supino) dovuta alla forza di attrazione del contenuto addominale sul diaframma a seguito della perdita di tono dei muscoli addominali e conseguente accorciamento del diaframma. Tali pazienti presentano anche un lieve stato di iperresponsività bronchiale provocato dal tono parasimpatico vagale intatto non più contrapposto dal tono simpatico di provenienza spinale.

La terapia si avvale prevalentemente dell'uso di anticolinergici o  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria che, nella maggior parte dei casi, risolvono efficacemente il problema.

Nella miastenia grave, l'insufficienza respiratoria si può osservare in occasione delle crisi miasteniche oppure quale conseguenza della terapia con glucocorticoidi o in seguito ad un eccessivo uso di anticolinergici (crisi colinergica). Pazienti cronici con grave paralisi diaframmatica evolvono verso l'insufficienza respiratoria cronica, trattabile allo stesso modo delle altre malattie neuromuscolari.

Anche le malattie dei muscoli, quale la miopatia mitocondriale o le distrofie muscolari possono evolvere verso la dispnea e l'insufficienza respiratoria che rappresentano, frequentemente, la principale causa di morte.

Con il progredire della malattia si pone il problema di trattare due sintomi importanti: la dispnea e l'ansia. Nella Tabella 13 è riportato il percorso terapeutico consigliato.

**Tabella 13.** Trattamento dell'ansia e della dispnea nel paziente con grave compromissione neuromuscolare

- 
- Se presenti, trattare le cause reversibili di dispnea (bronicospasmo, polmonite, ecc.)
  - Trattare l'ansia (lorazepam per via sublinguale: da 0,5 a 2 mg)
  - Somministrare 5 mg di morfina per via inalatoria
  - Nel caso di grave dispnea, somministrare da 5 a 10 mg di midazolam per via ev lenta
  - Continuare con morfina ev 2,5 mg ogni 4 ore
  - Aggiungere 2,5-5 mg di diazepam o midazolam per il controllo dei sintomi notturni
  - Nelle fasi di irrequietezza terminale aggiungere clorpromazina : 12,5 mg ev ogni 4-12 ore
  - Trattare l'ipossia con ossigeno. Nei pazienti non terminali prestare particolare attenzione nell'evitare l'ipoventilazione indotta dall'ossigeno nei pazienti ipercapnici
-

Nella Tabella 14 sono riportati i farmaci che accentuano la debolezza muscolare e quelli che danneggiano le fibre nervose.

Decidere quando iniziare la ventilazione meccanica non invasiva è molto importante al fine di evitare sia la morte improvvisa sia la dipendenza dal ventilatore. Segni e sintomi respiratori sono spesso associati ad una riduzione della VC del 50% ed è a tale livello che bisogna prendere in considerazione il ricorso alla ventilazione meccanica non invasiva, senz'altro più accettata dal paziente rispet-

**Tabella 14.** Farmaci che accentuano la debolezza muscolare e danneggiano le fibre nervose

Farmaci che accentuano la debolezza muscolare	Antimicrobici
Per blocco della trasmissione neuromuscolare:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nitrofurantoina</li> <li>• metronidazolo</li> <li>• acido nalidixico, acido pipemidico, ciprofloxacina e altri inibitori delle girasi</li> <li>• etionamide, isoniazide, etambutolo, streptomina</li> <li>• cloramfenicolo</li> <li>• colistina</li> <li>• amfotericina</li> <li>• dapsona</li> <li>• cloroquina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotici aminoglicosidici: gentamicina, kanamicina, streptomina, neomicina</li> <li>• antibiotici tetraciclici: tetraciclina, doxiciclina, minociclina</li> <li>• penicillamina</li> </ul>	
Per azione tossica sul muscolo:	Cardiovascolari
<ul style="list-style-type: none"> <li>• acido epsilon-aminocaproico</li> <li>• clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, simvastatina, pravastatina</li> <li>• emetin</li> <li>• zidovudina</li> <li>• diuretici e lassativi che causano perdita di potassio</li> <li>• cortisonici per periodi prolungati (atrofia muscolare)</li> <li>• litio</li> <li>• salbutamolo</li> <li>• danazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beta-bloccanti</li> <li>• idralazina</li> <li>• perexilina</li> <li>• amiodarone</li> <li>• disopiramide</li> </ul>
Per azione miorilassante:	Neurologici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiocolchicoside</li> <li>• piridinolo mesilato</li> <li>• benzodiazepine a dosaggio elevato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fenitoina</li> <li>• ergotamina</li> <li>• litio</li> <li>• amitriptilina, imipramina, sertralina</li> </ul>
Farmaci che danneggiano le fibre nervose	Antireumatici
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antineoplastici</li> <li>• cisplatino</li> <li>• vincristina</li> <li>• taxolo</li> <li>• nitrofurazone</li> <li>• clorambucil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sali d'oro</li> <li>• indometacina</li> <li>• colchicina</li> <li>• fenilbutazone</li> </ul>
	Altri farmaci
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• disulfiram</li> <li>• cloropropamide</li> <li>• almitrina</li> <li>• vitamina B6</li> </ul>

to alla ventilazione invasiva eventualmente associata alla tracheostomia. Una VC < 1 l o inferiore al 25-30% del predetto è indice di rischio significativo di imminente insufficienza respiratoria o morte. Il danno bulbare aumenta il rischio di aspirazioni e delle conseguenti infezioni respiratorie acute che possono condurre ad un'improvvisa insufficienza respiratoria. L'uso della ventilazione non invasiva migliora l'ipoventilazione, i sintomi, la qualità della vita ed aumenta la sopravvivenza dei pazienti per molti mesi. Tuttavia la perdita del tono muscolare e la difficoltà di rimozione delle secrezioni attraverso una tosse e *clearance* efficace definisce, a sua volta, i limiti della ventilazione non invasiva. In tal caso la ventilazione invasiva rappresenta un momento terapeutico importante, soprattutto quando l'obiettivo è la sopravvivenza a lungo termine.

### Letture consigliate

- Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP et al (1997) Effect of noninvasive positive pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 127:450-453
- Allen SM, Hunt B, Green M (1985) Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest* 79:267-271
- Bach JR (1995) Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Arch Phys Med Rehabil* 76:828-832
- Barbè F, Quera-Salva MA, de Lattre J et al (1996) Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest* 110:1179-1183
- Baydur A, Behrakis PK, Zin WA et al (1982) A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 126:788-791
- Baydur A (1991) Respiratory muscle strength and control of ventilation in patients with neuromuscular disease. *Chest* 99:330-338
- Black LF, Hyatt RE (1969) Maximum respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 99:696-702
- Black LF, Hyatt RE (1971) Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 103:641-650
- Braun NMT, Arora NS, Rochester DF (1983) Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 38:616-623
- Brenner M, Mukai DS, Russell JE et al (1990) A new method for measurement of airway occlusion pressure. *Chest* 98:421-427
- Burke D, Hicks R, Gandevia SC et al (1993) Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 470:383-393
- Campbell ML, Nelson LJ, Hoyt JW (1994) Health Care Ethics Forum 94: perspectives on withholding and withdrawal of life-support. *AACN Clin Issues* 5:353-359
- Campbell ML (1993) Case studies in terminal weaning from mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2:354-358
- Cazzolli PA, Oppenheimer EA (1996) Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 139[suppl]:123-128
- Chokroverty S, Hening W, Wright D et al (1995) Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:36-42
- Clarke RSJ, Hellon RFR, Lind AR (1958) The duration of sustained contractions of the human forearm at different muscle temperatures. *J Physiol* 143:454-463

- De Troyer A, Borenstein S, Cordier R (1980) Analysis of lung restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 35:603-610
- Dolmage TE, Avendabi MA, Goldstein RS (1992) Respiratory function during wakefulness and sleep among survivors of respiratory and nonrespiratory poliomyelitis. *Eur Respir J* 5:864-870
- Douglass JA, Tuxen DV, Horne M et al (1992) Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:517-519
- Fallat RF, Jewitt B, Bass M et al (1979) Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 36:74-80
- Fiz J, Monsterrat JM, Picado C et al (1989) How many maneuvers should be done to measure maximal inspiratory mouth pressure in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 44:419-421
- Fleury B, Murciano D, Talamo C et al (1985) Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 131:822-827
- Fromageot C, Lofaso F, Annane D et al (2001) Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorder. *Arch Phys Med Rehabil* 82:123-128
- Gay PC, Edmonds LC (1995) Severe hypercapnia after low-flow oxygen therapy in patients with neuromuscular disease and diaphragmatic dysfunction. *Mayo Clin Proc* 70:327-330
- Gibson GJ (1989) Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax* 44:960-970
- Goldblatt D, Greenlaw J (1989) Starting and stopping the ventilator for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 7:789-806
- Goldring RM, Turino GM, Heinemann HO (1971) Respiratory-renal adjustments in chronic hypercapnia in man. *Am J Med* 51:772-784
- Gottesman E, McCool FD (1997) Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1570-1574
- Griffin D, Fairman N, Coursin D et al (1992) Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 102:510-514
- Griggs RC, Donohoe KM, Utell MJ et al (1981) Evaluation of pulmonary function in neuromuscular disease. *Arch Neurol* 38:9-12
- Grimm DR, Arias E, Lesser M et al (1999) Airway hyperresponsiveness to ultrasonically nebulized distilled water in subjects with tetraplegia. *J Appl Physiol* 86:1165-1169
- Håkansson CH (1956) Conduction velocity and amplitude of the action potential as related to circumference in the isolated frog muscle. *Acta Physiol Scand* 37:14-34
- Harrison BDW, Collins JV, Brown KGE, Clark TJH (1971) Respiratory failure in neuromuscular diseases. *Thorax* 26:579-584
- Herrera M, Blasco J, Venegas J et al (1985) Mouth occlusion pressure (P0.1) in acute respiratory failure. *Intens Care Med* 11:134-139
- Hill NS (2002) Ventilator Management for Neuromuscular Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 23:293-305
- Hill R, Martin J, Hakim A (1983) Acute respiratory failure in motor neuron disease. *Arch Neurol* 40:30-32
- Hovestadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, van der Meche FGA (1989) Pulmonary function tests in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:329-333
- Howard RS, Wiles CM, Loh L (1989) Respiratory complications and their management in motor neuron disease. *Brain* 112:1155-1170
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466:521-534

- Juel C (1988) Muscle action potential propagation velocity changes during activity. *Muscle Nerve* 11:714-719
- Kane RL, Wales J, Bernstein L et al (1984) A randomized controlled trial of hospice care. *Lancet* 1:890-894
- Kaplan LM, Hollander D (1994) Respiratory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Chest Med* 15:675-681
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al (1991) The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 100:1619-1636
- Krapf R (1991) Hypo and hyperventilation consequences for acid-base balance. *Schweiz Rundsch Med Prax* 80:1058-1061
- Kreitzer SM, Saunders NA, Tyler HR et al (1978) Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 117:437-447
- Lanini B, Misuri G, Gigliotti F et al (2001) Perception of dyspnea in patients with neuromuscular disease. *Chest* 120:402-408
- Lindesmith LA, Baines RD Jr, Bigelow DB, Petty TL (1968) Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. *Ann Intern Med* 68:318-327
- Lindström L, Magnusson R (1977) Interpretation of myoelectric power spectra: a model and its applications. *Proc IEEE* 65:653-662
- Lindström L (1973) A model describing the power spectrum of myoelectric signals. I. Single fiber signal. *Res Lab Med Electr* 5:73
- Lynn DJ, Woda RP, Mendell JR (1994) Respiratory dysfunction in muscular dystrophy and other myopathies. *Clin Chest Med* 15:661-674
- McCool FD, Mead J (1989) Dyspnea on immersion: mechanisms in patients with bilateral diaphragm paralysis. *Am Rev Respir Dis* 39:275-276
- Mead J (1979) Functional significance of the area of apposition of diaphragm to rib cage. *Am Rev Respir Dis* 119:31-52
- Metzger JM, Fitts RH (1986) Fatigue from high- and low-frequency muscle stimulation: role of sarcolemma action potentials. *Exp Neurol* 93:320-333
- Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard C-H et al (1995) Unilateral magnetic stimulation of the phrenic nerve. *Thorax* 50:1162-1172
- Misuri G, Lanini B, Gigliotti F et al (2000) Control of breathing: mechanism of CO<sub>2</sub> retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 117:447-453
- Moss A, Oppenheimer EA, Casey P et al (1996) Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term mechanical ventilation. *Chest* 110:249-255
- Murciano D, Boczkowski J, Lecocguic Y et al (1988) Tracheal occlusion pressure: a simple index to monitor respiratory muscle fatigue during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *An Intern Med* 108:800-805
- Nakano K, Bass H, Tyler HR, Carmel RJ (1976) Amyotrophic lateral sclerosis: a study of pulmonary function. *Dis Nerv Syst* 37:32-34
- Nelson WA, Bernat JL (1989) Decisions to withhold or terminate treatment. *Neurol Clin* 7:759-773
- Newrick PG, Langton-Hewer R (1985) Pain in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:838-840
- O'Brien T, Kelly M, Sunders C (1992) Motor neuron disease: a hospice perspective. *BMJ* 304:471-473
- Oliver D (1993) Ethical issues in palliative care-an overview. *Palliat Med* 7[suppl 2]:15-20
- Oppenheimer E (1993) Decision-making in the respiratory care of amyotrophic lateral sclerosis: should home mechanical ventilation be used? *Pall Med* 7[suppl 2]:49-64
- Pankow W, Podszus T, Gutheil T et al (1998) Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* 85:1236-1243
- Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K et al (1993) Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89:120-130

- Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M et al (1995) Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in controlled trials. *J Neurol Sci* 129[suppl]:19-26
- Piper AJ, Sullivan CE (1996) Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J* 9:1515-1522
- Polkey MI, Lyall RA, Green M et al (1998) Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158:734-741
- Polkey MI, Moxham J (2001) Clinical Aspects of Respiratory Muscle Dysfunction in the Critically Ill. *Chest* 119:926-939
- Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN (1999) Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:5-15
- Poponick JM, Jacobs I, Supiski G, DiMarco AF (1997) Effect of upper respiratory tract infection in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:659-664
- Powers SK, Farkas GA, Demirel H et al (1996) Effects of aging and obesity on respiratory muscle phenotype in Zucker rats. *J Appl Physiol* 81:1347-1354
- Rochester DF, Esau SA (1994) Assessment of ventilatory function in patients with neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 14:751-763
- Roelfs RA, Mulder DW (1980) The initial patient interview. In Mulder DW (ed) *The diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis*. Houghton Mifflin Professional Publishers, Boston, pp 129-140
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL et al (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76:159-200
- Sassoon C, Te T, Mahutte C, Light RW (1987) Airway occlusion pressure: an important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 135:107-113
- Schiffman PL, Belsh JM (1993) Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 103:508-513
- Schlamp V, Karg O, Abel A et al (1998) [Non-invasive intermittent home mechanical ventilation as a palliative treatment in amyotrophic lateral sclerosis]. *Nervenarzt* 69:1074-1082
- Sinderby C, Lindström L, Comtois N, Grassino AE (1996) Effects of diaphragm shortening on the mean action potential conduction velocity. *J Physiol* 490:207-214
- Stålberg, E (1966) Propagation velocity in human muscle fibers in situ. *Acta Physiol Scand* 70[suppl 287]:2-112
- Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P et al (2000) Usefulness of Sniff Nasal Pressure in Patients with Neuromuscular or Skeletal Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1507-1511
- Stolk J, Versteegh MIM (2000) Long-term Effect of Bilateral Plication of the Diaphragm. *Chest* 117:786-789
- The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee (1996) Palliative care in neurology. *Neurology* 46:870-872
- Truog RD, Burns JP (1994) To breathe or not to breathe. *J Clin Ethics* 5:39-41
- Vincken W, Elleker MG, Cosio MG (1987) Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in clinical neuromuscular disorders. *Am J Med* 83:673-680
- Vitacca M, Clini E, Facchetti D et al (1997) Breathing pattern and respiratory mechanics in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 10:1614-1621
- Weiner P, Waizman J, Weiner M et al (1998) Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax* 53:39-42
- Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J (1975) Occlusion pressure as a measure of respiratory centre output in conscious man. *Respir Physiol* 23:181-189
- Whitelaw WA, Derenne JP (1993) Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 74:1475-1483

- Wilcox PG, Pardy RL (1991) Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung* 169:S77
- Wilson SH, Cooke NT, Edwards RHT, Spiro SG (1984) Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. *Thorax* 39:535-538
- Wilson WC, Smedira NG, Fink C et al (1992) Ordering and administration of sedatives and analgesics during the withholding and withdrawal of life support from critically ill patients. *JAMA* 267:949-953
- Wragg SD, Hamnegard CH, Road J et al (1994) Potentiation of diaphragm twitch after voluntary contraction in normal subjects. *Thorax* 49:1234-1237
- Yap JC, Watson RA, Gilbey S, Pride NB (1995) Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol* 79:1199-1205

## Ventilazione meccanica non invasiva (NIV)

C. TERZANO, R. PACILIO, A. SEBASTIANI

### Introduzione

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è largamente utilizzata per aiutare i pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta o cronica.

La sua introduzione, in pneumologia, ha consentito la realizzazione di centri di terapia semintensiva respiratoria permettendo così di ridurre la mortalità, la necessità di intubare e, anche a causa di una minore incidenza di infezioni respiratorie, di ridurre i tempi di permanenza nelle unità di terapia intensiva.

Nello stesso tempo la NIV è in grado di migliorare i parametri emogasanalitici, attraverso un miglioramento della ventilazione alveolare senza significative variazioni del rapporto ventilazione/perfusione, di ridurre la fatica dei muscoli respiratori e di ridurre la dispnea.

La NIV trova utile collocazione nel trattamento dell'insufficienza ventilatoria conseguente a riacutizzazioni della BPCO, nell'insufficienza respiratoria ipossiemica, nelle polmoniti, nell'edema polmonare cardiogeno, nelle malattie neuromuscolari, nella cifoscoliosi e nelle apnee/ipopnee ostruttive e centrali del sonno.

In particolare, nei pazienti con BPCO, il lavoro dei muscoli inspiratori è aumentato a causa degli effetti dell'iperinflazione dinamica, il che conduce ad una insufficienza contrattile del diaframma e dei muscoli respiratori.

La BPCO, infatti, è caratterizzata da una progressiva riduzione del flusso che conduce, a sua volta, a diversi gradi di inabilità, motivo per il quale i pazienti affetti da tale patologia tendono a condurre una vita sedentaria con conseguente peggioramento della qualità della vita.

L'associazione della NIV alla riabilitazione respiratoria, nei pazienti affetti da BPCO, è in grado di migliorare la tolleranza all'esercizio, ridurre la fatica muscolare e la dispnea.

La NIV è largamente utilizzata anche nei bambini: a) nel caso di aumento del carico respiratorio, conseguente a malattie cardiopolmonari e/o deformità scheletriche; b) nella debolezza dei muscoli respiratori, conseguente a patologie neuromuscolari; c) nella sindrome da ipoventilazione centrale, da deficit neurologico del controllo della ventilazione.

Negli ultimi anni la ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) è stata sempre più utilizzata al fine di evitare l'intubazione endotracheale e le sue complicanze: traumi delle vie aeree superiori, infezioni polmonari, sinusiti.

Anche i pazienti con stato di male asmatico complicato da ritenzione di CO<sub>2</sub> possono giovare di tale modalità terapeutica potendosi osservare, nella maggior

parte dei casi, sia una riduzione della  $PCO_2$  sia una riduzione della frequenza respiratoria già dopo due ore di terapia.

La NPPV può essere utilizzata con successo anche nei pazienti con ostruzione delle vie aeree superiori, quali l'edema della glottide. In tal caso risulta particolarmente utile la combinazione con farmaci per via inalatoria e/o heliox.

La NPPV è considerata inoltre la modalità ventilatoria di prima scelta nel trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica nei pazienti con restrizioni toraciche provocate da malattie neuromuscolari e deformità della parete toracica ed è stata proposta nei pazienti con ARDS. In quest'ultimo caso la tecnologia deve essere applicata a pazienti emodinamicamente stabili e per i quali il monitoraggio e l'intubazione endotracheale sono immediatamente disponibili.

LA CPAP trova a sua volta utile applicazione nell'edema polmonare acuto aumentando rapidamente l'ossigenazione e riespandendo gli alveoli, aumentando la capacità funzionale residua, riducendo il lavoro respiratorio e migliorando le prestazioni cardiache.

I ventilatori a pressione positiva, sia invasivi che non, assistono la ventilazione attraverso l'erogazione di gas alle vie aeree, aumentando la pressione transpolmonare ed espandendo i polmoni. L'espirazione si realizza attraverso il ritorno elastico dei polmoni e le forze esercitate dai muscoli respiratori.

La differenza più importante fra la ventilazione invasiva e non invasiva è che, tramite quest'ultima, il gas è rilasciato alle vie aeree attraverso una maschera invece che con un condotto invasivo, il che ottimizza l'accettabilità della metodica da parte del paziente.

La NPPV rappresenta la ventilazione non invasiva di prima scelta rispetto ad altre alternative quali la ventilazione a pressione negativa (NPV) e l'applicazione di ventilatori addominali, anche se queste ultime tecniche si possono rivelare particolarmente utili nei pazienti che non tollerano la maschera.

L'avvento della telemedicina ha favorito, a sua volta, le comunicazioni interattive fra il personale medico e i pazienti che utilizzano i ventilatori presso il proprio domicilio ed ha migliorato la ventilazione non invasiva domiciliare. I candidati all'assistenza domiciliare devono essere selezionati in rapporto a determinati criteri medici, tecnologici, psicosociali, ambientali, organizzativi e finanziari, nonché attraverso una buona educazione del paziente e dei suoi familiari circa la corretta applicazione della tecnologia.

Nei prossimi anni il progresso tecnologico favorirà una migliore accettabilità della metodica da parte dei pazienti, mentre gli studi futuri potranno ottimizzare le tecniche applicate e meglio definire le indicazioni, i criteri di selezione dei pazienti, l'efficacia e gli effetti delle risorse utilizzate.

## **Il ventilatore meccanico**

Il ventilatore meccanico è un apparecchio che supporta o sostituisce del tutto la funzione dei muscoli respiratori, assicurando così un determinato flusso, volume

e pressione di gas agli alveoli polmonari durante l'inspirazione. Può agire in due modi: 1) aumenta la pressione all'interno delle vie aeree (*ventilazione a pressione positiva*); 2) produce all'esterno della gabbia toracica e dell'addome una pressione ciclica subatmosferica favorendo così l'entrata di gas nelle vie aeree (*ventilazione a pressione negativa*).

Si parla di *ventilazione meccanica invasiva* quando si applicano pressioni positive generate da un ventilatore attraverso un tubo endotracheale o una tracheotomia, con esclusione delle prime vie aeree. Negli ultimi 15 anni si è affermata la cosiddetta *ventilazione meccanica non invasiva (NIV)*, metodica che permette di collegare il ventilatore al paziente attraverso maschere o altre interfacce (*ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva, NPPV*); anche la *ventilazione meccanica a pressione negativa (NPV)* con polmone d'acciaio o corazze è una metodica non invasiva, ma il suo impiego è molto più limitato. Nella quasi totalità dei casi quando si parla di NIV si intende la NPPV, metodica che ha trovato largo uso in numerose patologie, acute e croniche, ed è considerata tra le più importanti innovazioni della medicina respiratoria dell'ultimo decennio.

## Modalità della ventilazione meccanica non invasiva (NIV)

Le modalità con cui il ventilatore applica la pressione positiva nelle vie aeree sono varie e la terminologia usata per identificarle può talora non essere uguale in tutti i ventilatori, generando qualche confusione (Tabella 1).

### Ventilazione controllata (*controlled mechanical ventilation, CMV*)

La macchina sostituisce totalmente l'attività respiratoria spontanea del paziente, a cui non è richiesto alcuno sforzo; l'operatore può prefissare la frequenza e la durata di ogni atto respiratorio e scegliere se impostare la pressione di insufflazione (ventilazione pressometrica) o il volume corrente, VT (ventilazione volumetrica). Nel primo caso il VT dipenderà dalla resistenza delle vie aeree e dalla *compliance* toraco-polmonare, nel secondo caso la pressione d'insufflazione sarà determinata dalla distensibilità del circuito e dalla meccanica toracica. Questa modalità di ventilazione non permette un respiro spontaneo al paziente e non è quasi mai usata nella NIV; talora si usa nelle patologie neuromuscolari o casi di compromissione dei centri respiratori.

**Tabella 1.** Principali modalità di ventilazione meccanica

- 
- Ventilazione controllata CMV
  - Ventilazione assistita/controllata ACV
  - Ventilazione controllata intermittente sincronizzata SIMV
  - Ventilazione con pressione di supporto PSV
  - Ventilazione spontanea con pressione positiva continua CPAP
  - Ventilazione a due diversi livelli di pressione bi-level
  - Ventilazione proporzionale assistita PAV
-

**Ventilazione assistita/controllata (*assist/control ventilation, ACV*)**

Il ventilatore, in assenza di sforzi inspiratori del paziente, fornisce un prefissato numero di atti respiratori (come in CMV). Se il paziente inizia un atto spontaneo e supera una certa soglia di pressione, il ventilatore eroga un atto completo reimpostato. Una frequenza respiratoria minima è comunque impostata sulla macchina che eroga l'atto se il paziente non compie uno sforzo inspiratorio spontaneo in un determinato arco di tempo. La modalità ACV è utile quando è necessario un completo riposo dei muscoli respiratori, se il *drive* centrale non è in grado di produrre una sufficiente ventilazione/minuto o nella ventilazione domiciliare dei pazienti non svezzabili (garantisce meglio la ventilazione/minuto). Sul ventilatore in ACV va impostato il VT, la frequenza respiratoria, il rapporto inspirazione/espiazione (I/E), il *trigger* e la velocità e la morfologia dell'onda di flusso inspiratorio.

**Ventilazione controllata intermittente sincronizzata (*synchronised intermittent mandatory ventilator, SIMV*)**

Il ventilatore eroga obbligatoriamente un prefissato numero di atti respiratori al paziente, in modalità volumetrica o pressometrica, ma tra un atto e l'altro della macchina il paziente respira autonomamente. Il ventilatore rispetta la ventilazione spontanea del paziente perché è sincronizzato con essa nel senso che è inibito ad avviare un atto meccanico al termine o durante un atto inspiratorio del paziente. I ventilatori più recenti prevedono possibilità di supporto volumetrico e pressometrico.

**Ventilazione con pressione di supporto (*pressure support ventilation, PSV*)**

È la modalità di ventilazione meglio tollerata e più usata in pneumologia. Solo gli sforzi inspiratori del paziente innescano il *trigger* del ventilatore che fornisce un supporto pressorio predeterminato durante l'inspirazione (*range* usuale 5-25 cmH<sub>2</sub>O). Il paziente controlla quindi la frequenza e la durata degli atti respiratori; in caso di apnea prolungata molti ventilatori hanno inserita una frequenza minima garantita (in genere 6-8/minuto) di atti meccanici.

**Ventilazione spontanea con pressione positiva continua (*continous positive airway pressure, CPAP*)**

Il ventilatore applica una pressione positiva permanente nelle vie aeree. Il principale uso della CPAP nell'insufficienza respiratoria è la correzione dell'ipossiemia grazie al reclutamento di aree polmonari collassate e alla possibilità di aumentare la concentrazione dell'ossigeno inspirato. La CPAP non può essere considerata un vero supporto ventilatorio, anche se è dimostrato che riduce il lavoro respiratorio, anche attraverso il bilanciamento della PEEPi (intrinseca) nei pazienti BPCO (vedi oltre). L'uso della CPAP nella ventilazione domiciliare per il trattamento dell'OSAS è molto diffuso grazie alla semplicità degli apparecchi, che, pur fornendo bassi flussi di picco inspiratori, sono sufficienti in queste situazioni. Diversa è la situazione in caso di riacutizzazione di BPCO in cui sono necessari alti flussi (anche oltre 60 l/min) ed in cui i ventilatori che erogano solo CPAP non sono indicati.

### **Ventilazione a due livelli diversi di pressione (*bi-level pressure support*)**

La PSV e la CPAP sono usate in combinazione, durante l'inspirazione il ventilatore fornisce una pressione positiva più alta (IPAP) che supporta l'atto del paziente e durante l'espirazione mantiene una pressione espiratoria (EPAP) che recluta zone ipoventilate e contrasta la PEEPi con effetti benefici sul lavoro respiratorio e l'ossigenazione del paziente.

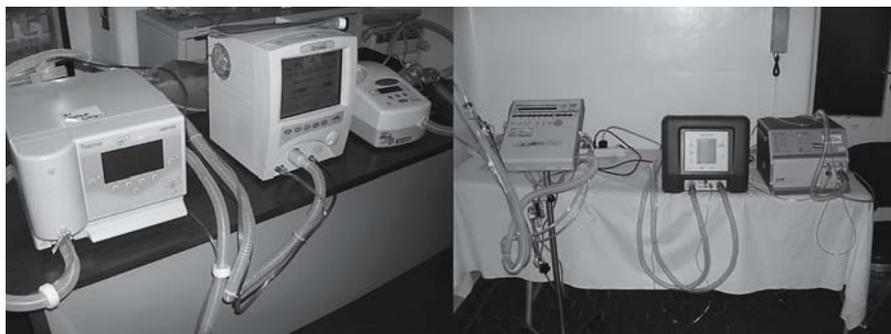
### **Ventilazione proporzionale assistita (*proportional assist ventilation, PAV*)**

Il ventilatore eroga separatamente il flusso e il volume in modo proporzionale allo sforzo istantaneo del paziente. Nella BPCO riacutizzata, la PAV diminuisce il lavoro respiratorio proporzionalmente al grado di sforzo muscolare inspiratorio ed è quindi efficiente come la PSV, ma più confortevole.

## **Ventilatori per la NIV**

I ventilatori usati nella NIV differiscono tra loro per prestazioni, caratteristiche e complessità.

Le esigenze di un malato critico in terapia intensiva sono molto diverse da quelle di un paziente stabilizzato e in ventilazione domiciliare. In generale i ventilatori più sofisticati, usati in terapia intensiva come “*life support*” hanno separati i circuiti dei gas inspirati ed espirati (bitubo); questo permette di monitorizzare le pressioni inspiratorie, la ventilazione/minuto effettiva (espirata) e di prevenire il *rebreathing* (respirazione di aria già espirata). La maggior parte dei ventilatori usati per la NIV, specie domiciliare, sono invece monotubo e i gas espirati escono in genere dal circuito passivamente, con l'aiuto di un flusso espiratorio (EPAP) prodotto dal ventilatore. Le valvole espiratorie sono quindi elementi importanti di un ventilatore monotubo, perché la loro occlusione o malfunzionamento può peggiorare l'ipercapnia col *rebreathing*. Le valvole espiratorie possono aumentare il lavoro respiratorio e i valori consueti di EPAP (3-5 cmH<sub>2</sub>O) talora non riescono, ad alte frequenze respiratorie, a prevenire il *rebreathing*. Tecnicamente esistono 3 tipi di ventilatori: a supporto/controllo di volume (volumetrici), a supporto/controllo di pressione (pressometrici) e i modelli più recenti pressometrici e volumetrici. I ventilatori volumetrici erogano un volume d'aria prefissato, la pressione nelle vie aeree varierà in relazione alle resistenze al flusso aereo. I vecchi ventilatori solo volumetrici sono stati progressivamente soppiantati dagli altri due tipi soprattutto perché sono meno tollerati per le alte pressioni erogate, le conseguenti notevoli perdite aeree e la distensione gastrica. Rimangono utili nei casi in cui le resistenze delle vie aeree e la *compliance* polmonare variano frequentemente e quando si vuole ottenere completo riposo dei muscoli respiratori. I ventilatori pressometrici, erogando un flusso aereo ad una pressione prefissata, non forniscono un volume costante, ma variabile in rapporto alle resistenze incontrate (secrezioni, broncostenosi, ecc.) e alla *compliance* toraco-polmonare. I ventilatori pressometrici sono i più usati nella NIV, grazie a



**Fig. 1.** Ventilatori per NIV

molti vantaggi: migliore tolleranza del paziente, minor peso, costo e complessità, migliore compenso delle perdite aeree. I pressometrici di ultima generazione permettono di erogare pressioni più alte (sino a 40-60 cmH<sub>2</sub>O) e di regolare la durata dell'inspirazione ed hanno svariati sistemi di monitoraggio e allarme (frequenza respiratoria, ventilazione/minuto, pressione, ecc.). I moderni ventilatori a controllo/supporto di volume o pressione sono i più completi e possono adottare le più diverse modalità di ventilazione a seconda delle necessità del paziente. Sono utili in caso di difficile adattamento ai ventilatori pressometrici più semplici e nelle situazioni di emergenza; la loro versatilità ne sta diffondendo rapidamente l'uso. Secondo la *British Thoracic Society*, l'addestramento specifico del team che pratica la NIV in un servizio ospedaliero si dovrebbe limitare a pochi tipi di ventilatori, per migliorare così la facilità d'uso in situazioni di emergenza. I ventilatori bi-level sono i più economici e flessibili per l'uso routinario, ma in ogni servizio ospedaliero che pratica NIV dovrebbe essere disponibile un ventilatore anche volumetrico.

## Triggers

Sono dispositivi importanti per il successo della NIV perché sincronizzano l'attività respiratoria del paziente con il ventilatore. Il *trigger* inspiratorio, innescato dallo sforzo inspiratorio del paziente, attiva il supporto del ventilatore, il *trigger* espiratorio attiva il passaggio del ventilatore dalla fase inspiratoria a quella espiratoria, sempre su richiesta del paziente. Il *trigger* inspiratorio può essere *a pressione* (nel circuito del ventilatore è presente un trasduttore di pressione che registra la caduta di pressione generata dallo sforzo inspiratorio del paziente e attiva la macchina) o *a flusso* (con sensori di flusso che registrano cambiamenti nel flusso di base che circola nel ventilatore e segnalano così l'inizio dell'inspirazione del paziente). Analogamente il *trigger* espiratorio (che permette di non far interferire il ventilatore con l'espirazione) può essere a pressione o a flusso e in genere è

predeterminato dal produttore nella macchina. Il mancato riconoscimento di uno sforzo inspiratorio o della fine dell'atto respiratorio per la presenza di perdite aeree può provocare asincronia macchina-paziente. Questa evenienza si può risolvere passando in modalità ACV, che è necessaria anche quando gli sforzi inspiratori del paziente non riescono ad attivare il *trigger* inspiratorio (malattie neuromuscolari, depressione *drive* centrale, ecc.).

## **Pressione positiva di fine espirazione (*positive end expiratory pressure*, PEEP)**

Indica il mantenimento, nelle vie aeree di pazienti in ventilazione meccanica, di una pressione positiva durante tutta la fase espiratoria. La PEEP determina un "effetto volume" con aumento della capacità funzionale residua ed un "effetto pressione" con incremento delle pressioni intratoraciche. La PEEP si oppone così al collasso delle vie aeree e recluta territori alveolari non o mal ventilati con miglioramento dell'ossigenazione; inoltre si oppone meccanicamente allo stravasamento in corso di edema polmonare acuto (EPA) e può ridurre il ritorno venoso al cuore, con effetti variabili sulla gittata cardiaca (che in condizioni normali diminuisce). In alcuni pazienti BPCO con iperinflazione dinamica e precoce chiusura delle vie aeree è presente la cosiddetta PEEPi (intrinseca), una pressione che deve essere annullata dallo sforzo inspiratorio per aprire le vie aeree e avviare il flusso aereo inspiratorio. Il lavoro necessario a superare la PEEPi può essere molto gravoso in corso di riacutizzazione di BPCO, l'applicazione di una PEEP estrinseca col ventilatore (in genere  $< 6$  cmH<sub>2</sub>O) bilancia la PEEPi e riduce il lavoro respiratorio.

## **Allarmi**

Sui ventilatori per la NIV sono inseriti vari tipi di allarmi che controllano la pressione, il volume e il flusso. Gli allarmi di bassa pressione segnalano la disconnessione o le eccessive perdite aeree che provocano la caduta della pressione di esercizio del ventilatore. Gli allarmi di alta pressione sono utili nei ventilatori volumetrici per evitare eccessivi picchi pressori e, in generale, per segnalare difficoltà nell'insufflazione (tosse, secrezioni, ecc.). Gli allarmi di flusso avvertono occlusioni nel circuito, peggioramento dell'ostruzione delle vie aeree o, più frequentemente, perdite aeree. Solo i ventilatori più sofisticati hanno allarmi di volume (VT o volume/minuto espirato) con computo medio delle perdite aeree e/o dell'effettivo volume espirato (bitubo).

## **Interfacce ventilatore-paziente**

La difficoltà nell'adattamento dell'interfaccia al paziente spesso si traduce in alte percentuali di insuccesso della NIV. La scarsa aderenza della maschera può

provocare eccessive perdite aeree, impossibili ad essere compensate dal ventilatore, l'uso prolungato di maschere troppo aderenti può causare ulcerazioni cutanee, specie del ponte nasale, maschere troppo strette possono causare claustrofobia, dolore o senso di soffocamento e così via. Per questi motivi esistono moltissimi diversi modelli di interfacce, sostanzialmente di tre tipi: maschere facciali, maschere nasali, caschi. In generale le *maschere nasali* sono meglio tollerate e permettono di parlare, mangiare e bere, ma presentano l'inconveniente delle perdite aeree dalla bocca, specie nel sonno. A ciò si tenta di ovviare con l'uso di mentoniere (cinghie o *straps*) che dovrebbero impedire l'apertura della bocca. Le *maschere facciali* coprono naso e bocca e permettono una ventilazione più efficace, specie in pazienti acuti e/o poco collaboranti. Con le maschere facciali si può ingoiare parte dell'aria erogata dal ventilatore, con distensione gastrica anche importante (si usano, per prevenirla, i sondini naso-gastrici). Il *casco* è senz'altro il meglio tollerato perché non aderisce al viso, ma può creare inconvenienti quali il rumore e talora ulcere da decubito sui punti di fissazione delle cinghie (cute, spalle e torace) in soggetti magri o malnutriti. La ventilazione con casco inoltre può essere praticata solo con ventilatori che generano alti flussi aerei e risulta meno efficace sull'ipercapnia rispetto a quella con maschera facciale. In un servizio che pratica la NIV in pazienti con insufficienza respiratoria acuta dovrebbero essere disponibili un'ampia varietà di interfacce per aumentare le probabilità di successo. Nel paziente acuto il passaggio da una fase iniziale con ventilazione in maschera facciale ad una successiva fase di stabilizzazione in nasale è una evenienza frequente. Nella ventilazione domiciliare invece si usano prevalentemente maschere nasali.

## Modalità della NIV e settaggio del ventilatore

La metodica con cui si adatta la macchina alle specifiche modalità ventilatorie del paziente migliora con l'esperienza dell'operatore. Al paziente andrebbero spiegate con calma le operazioni che via via si succedono nella NIV, mettendolo in posizione semiseduta (45-60°) per ridurre la possibilità di aspirazione o reflusso gastro-esofageo (talora in alcuni obesi è più favorevole il decubito laterale). Nella prima fase di adattamento la durata della NIV potrebbe essere limitata dalla scarsa familiarità e tolleranza del paziente e la presenza del medico è sempre necessaria. Si applica la maschera al viso inizialmente facendola aderire colle mani e solo successivamente fissandola con le cinghie, sempre controllando eventuali perdite aeree. È importante osservare la ventilazione del paziente: profondità, durata, frequenza degli atti respiratori e la corrispondenza tra erogazione del ventilatore e movimenti del torace.

L'obiettivo è ridurre la dispnea e il lavoro respiratorio, migliorando la ventilazione alveolare e lo scambio dei gas. Normalmente il VT è circa 5-9 ml/kg, nella *ventilazione volumetrica* nell'impostare il VT bisogna tener conto delle inevi-

tabili perdite aeree (in genere un VT di 10-13 ml/kg è sufficiente), il tempo inspiratorio è determinato direttamente (0,7-1 sec) o indirettamente con il picco di flusso inspiratorio (in genere 35-60 l/min). Nella *ventilazione pressometrica* non ci sono evidenze scientifiche sulla pressione inspiratoria ideale, usualmente i pazienti con patologia della gabbia toracica o ipoventilazione da obesità necessitano di pressioni più alte (sino a 30 e più cmH<sub>2</sub>O) rispetto ai pazienti neuromuscolari o BPCO.

Una tipica impostazione di un bi-level in caso di riacutizzazione di BPCO potrebbe essere: EPAP 4-5 cmH<sub>2</sub>O, IPAP 12-15 cmH<sub>2</sub>O aumentabile sino a 20 se tollerata, *trigger* alla massima sensibilità, frequenza respiratoria minima 12-16 atti/min, rapporto I/E 1:3.

Durante la NIV è necessario monitorare la SAO<sub>2</sub>, variando eventualmente la FIO<sub>2</sub> per raggiungere valori minimi di 88-90%. Dopo 1-2 ore di NIV si controlla l'emogasanalisi e, se migliorata (diminuzione PaCO<sub>2</sub>, aumento pH) si continua, se peggiorata si prende in considerazione l'intubazione o altri trattamenti. Dopo 4-6 ore si ripete l'EGA (emogasanalisi) e se è invariata o peggiorata rispetto all'iniziale si interrompe la NIV e si passa ad altri trattamenti (Tabella 2).

## Indicazioni alla NIV

La NIV è stata utilizzata nel trattamento dell'insufficienza respiratoria in corso di svariate patologie, anche se gli studi controllati più approfonditi sono stati condotti nella BPCO. In generale la NIV, che mira a sostenere la ventilazione per migliorare lo scambio dei gas (aumento ossigenazione, diminuzione della capnia) si può applicare in tre diverse situazioni: a) nei casi in cui la ventilazione meccanica invasiva (intubazione) non è probabilmente necessaria; b) nel tentativo, in pazienti gravi, di evitare l'intubazione, che però è necessaria se la NIV

**Tabella 2.** Procedure NIV nell'insufficienza respiratoria

Fase iniziale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scelta dell'interfaccia</li> <li>• impostazione del ventilatore</li> <li>• assicurazione del paziente</li> <li>• controllo sincronia macchina-paziente</li> <li>• controllo perdite aeree</li> <li>• valutazione SaO<sub>2</sub>, PA, ritmo cardiaco, fr. respiratoria</li> </ul>
Controllo a 1–2 ore (EGA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• se invariata o migliorata, continuare NIV</li> <li>• se peggiorata sospendere e passare ad altre procedure (intubazione)</li> </ul>
Controllo a 4–6 ore (EGA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• se migliorata continuare NIV se tollerata o sospendere e riprendere</li> <li>• se invariata o peggiorata dai valori di base, sospendere NIV</li> </ul>

**Tabella 3.** Quando usare la NIV

Pazienti con	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BPCO, alterazioni della gabbia toracica (cifoscoliosi, fibrotorace), malattie neuromuscolari, OSAS, EPA cardiogeno</li> </ul>
Scambio dei gas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosi respiratoria (<math>\text{pH} &lt; 7,35</math>, <math>\text{PaCO}_2 &gt; 45</math> mmHg)</li> <li>• Ridotto gradiente alveolo-arterioso di <math>\text{O}_2</math> (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math> mmHg) che persiste malgrado terapia medica ottimale ed <math>\text{O}_2</math> terapia controllata</li> </ul>
Stato clinico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paziente preferibilmente cosciente e collaborante</li> <li>• In grado di proteggere le vie aeree (tosse valida)</li> <li>• Stabilità emodinamica</li> <li>• Non eccessive secrezioni bronchiali</li> </ul>

fallisce; c) come trattamento alternativo nei pazienti non candidati all'intubazione. La Tabella 3 sintetizza le indicazioni alla NIV.

In casi particolari la sola presenza di dispnea e tachipnea intollerabili per il paziente e/o la presenza di segni evidenti di fatica dei muscoli respiratori (respiro paradossale, impegno dei muscoli accessori) può consigliare di iniziare la NIV anche in assenza di chiara acidosi respiratoria scompensata, che potrebbe insorgere dopo breve tempo.

## Controindicazioni alla NIV

Si distinguono in *assolute* (precludono comunque l'uso della NIV) e *relative* (si può tentare la NIV se è disponibile possibilità di immediata intubazione e ventilazione invasiva in caso insuccesso o se si è deciso precedentemente di non procedere comunque all'intubazione) (Tabella 4).

**Tabella 4.** Controindicazioni alla NIV

Assolute	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arresto cardiaco e/o respiratorio</li> <li>• traumi o ustioni facciali recenti</li> <li>• recente chirurgia del viso o delle vie aeree superiori</li> <li>• ostruzione fissa delle vie aeree superiori</li> </ul>
Relative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stato di coma</li> <li>• estrema agitazione</li> <li>• abbondanti secrezioni vie aeree</li> <li>• instabilità emodinamica</li> <li>• gravi comorbidità</li> <li>• pneumotorace non drenato</li> <li>• subocclusione intestinale</li> </ul>

## Effetti collaterali della NIV

Gli effetti collaterali più temibili della NIV sono il barotrauma e la riduzione del ritorno venoso al cuore. Queste evenienze si sono molto ridimensionate con l'uso dei ventilatori più moderni. Il barotrauma è raro con le usuali pressioni inspiratorie usate, anche se, specie in particolari pazienti (enfisematosi) si deve tener conto del rischio di pneumotorace in caso di brusco peggioramento dell'ossigenazione e/o dolore toracico. La riduzione della gittata cardiaca da diminuito ritorno venoso non sembra clinicamente rilevante in pazienti stabili in ventilazione pressometrica, ma è stata segnalata una riduzione significativa (circa 1 l) della gittata cardiaca in corso di riacutizzazione di BPCO con l'uso della PEEP esterna. Ciò può avere effetti negativi sul trasporto dell'O<sub>2</sub> in periferia. Complicazioni frequenti della NIV sono l'arrossamento sino all'ulcerazione del ponte nasale e/o la distensione gastrica (specie con la maschera facciale). Queste evenienze possono portare all'interruzione della NIV e si cerca di evitarli usando cerotti protettivi o il sondino naso-gastrico. Altri accorgimenti utili sono la periodica disconnessione del paziente dal ventilatore e l'uso di pressioni d'insufflazione minori. In caso di scarso o insufficiente controllo delle secrezioni è necessario interrompere la NIV per manovre di disostruzione come fisioterapia, broncoaspirazioni e aerosol di broncodilatatori.

## La NIV nella BPCO

Le evidenze più numerose e convincenti sui benefici della NPPV si hanno in caso di insufficienza respiratoria ipercapnica da riacutizzazione di BPCO. L'analisi sistematica di 14 studi selezionati, randomizzati e controllati, ha portato a concludere che in questi pazienti, la NPPV, rispetto alla sola terapia medica e O<sub>2</sub> terapia controllata porta a: 1) riduzione della mortalità; 2) diminuito ricorso a intubazione orotracheale; 3) riduzione delle complicazioni (specie polmoniti associate a ventilazione invasiva); 4) più rapido miglioramento (prima ora) di pH, PaCO<sub>2</sub> e frequenza respiratoria; 5) minore durata della degenza ospedaliera.

In questo contesto, la NPPV non costituisce di per sé una terapia, ma è una tecnica di supporto che permette di guadagnare tempo sino a quando la terapia medica (steroidi, broncodilatatori, antibiotici) e l'O<sub>2</sub> non abbiano controllato i fattori che hanno generato lo scompenso acuto.

## Razionale della NPPV nella BPCO riacutizzata

In corso di riacutizzazione per il paziente aumenta notevolmente il lavoro per i muscoli respiratori soprattutto per l'aumento dell'ostruzione bronchiale. Ulteriori fattori peggiorativi, quali lo svantaggio meccanico da iperinflazione, la debolezza da malnutrizione o terapia steroidea, provocano diminuita efficienza ventilatoria e impossibilità a mantenere stabile lo scambio dei gas. Ne consegue accumulo di CO<sub>2</sub> con i relativi effetti clinici (sonnolenza, tremori, ecc.). Talora

anche il *drive* centrale può essere alterato da precedente ritenzione cronica di  $\text{CO}_2$  o da sedativi e/o uso incongruo dell' $\text{O}_2$ . La risultante finale di questi fenomeni a circolo vizioso è la crescente fatica dei muscoli respiratori e il progressivo peggioramento dell'ipercapnia sino al coma e alla morte.

La NPPV può sostituire completamente i muscoli respiratori o, più comunemente, "assistere" il respiro spontaneo. Fisiologicamente si ottiene: 1) una riduzione del lavoro dei muscoli respiratori; 2) una riduzione della frequenza respiratoria; 3) un aumento del volume corrente e della ventilazione alveolare; 4) un miglioramento dell'ossigenazione; 5) una riduzione della  $\text{PaCO}_2$ .

### **Stratificazione e allocazione dei pazienti**

In circa il 20% dei ricoveri ospedalieri per BPCO è presente acidosi respiratoria. L'opportunità e la sede in cui usare la NPPV è correlata alla gravità della riacutizzazione intesa come entità dell'acidosi respiratoria: è dimostrato infatti che il valore del pH durante riacutizzazione può essere predittivo della necessità di intubazione e della mortalità a breve termine. Ai fini prognostici l'ampiezza e la velocità delle variazioni della  $\text{PaCO}_2$  (espresse dal pH) sono più importanti del valore assoluto. In sintesi, i maggiori esperti del settore e varie società scientifiche consigliano:

- NPPV in corsia pneumologica (o medica) nei pazienti con modesta acidosi (pH 7,30-7,35), in cui la NIV è consigliata, ma non obbligatoria, ed è stato dimostrato che ogni 10 pazienti trattati si evita un'intubazione;
- NPPV in unità di terapia intensiva respiratoria intermedia (UTIR) in caso di acidosi medio-grave (pH 7,25-7,30), in cui la NIV è fortemente consigliata per l'alto rischio di intubazione e in cui la metodica migliora la sopravvivenza;
- NPPV in unità di terapia intensiva (UTI) per i pazienti con acidosi grave (pH < 7,25), ad alto (50%) rischio di intubazione; va comunque sottolineato anche per questo gruppo il beneficio della NIV sulla mortalità a breve e medio (1 anno) termine.

La complessità del monitoraggio e dell'assistenza cresce colla gravità del paziente. La collocazione migliore di un servizio che pratica la NIV dipende da molti fattori locali quali l'esistenza di un UTI e/o UTIR, la presenza di uno staff esperto ecc.

### **La NIV nelle malattie della gabbia toracica e neuromuscolari**

La NIV è considerata il trattamento di scelta nell'insufficienza ventilatoria scompensata delle malattie della gabbia toracica (toracoplastica, cifoscoliosi, ecc.) e delle malattie neuromuscolari (distrofie muscolari, miopatie, sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare spinale, ecc.). La metodica ha largo uso come supporto ventilatorio domiciliare a lungo termine. Nelle malattie neuromuscolari stabili, la NIV dovrebbe essere prontamente iniziata quando si instaura ipercapnia diurna ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg), quando si verificano desatu-

razioni notturne significative da ipoventilazione e, in quelle progressive, anche quando la MIP (massima pressione inspiratoria) scende sotto i 60 cmH<sub>2</sub>O o la FVC sotto il 50% del teorico. La NIV migliora la sopravvivenza (per alcune patologie è > 80% a 5 anni), la qualità della vita (riduce la cefalea mattutina, la faticabilità e la dispnea) e riduce le giornate di ospedalizzazione. Nei pazienti con malattie neuromuscolari progressive negli stadi avanzati si può procedere, in caso di compromissione bulbare o inadeguata ventilazione, alla tracheotomia e quindi alla ventilazione domiciliare invasiva. Nei pazienti neuromuscolari è preferibile l'uso di modalità volumetriche o comunque a volume minimo garantito, per la frequente evenienza notturna di inefficiente sforzo inspiratorio.

## La NIV nell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica

### Edema polmonare acuto cardiogeno (EPA)

Nell'EPA cardiogeno la ridotta *compliance* polmonare e l'incremento delle resistenze nelle vie aeree aumenta il lavoro respiratorio. Le ampie oscillazioni nella pressione negativa pleurica generate dai muscoli respiratori aumentano la pressione transmurale del ventricolo sinistro e, conseguentemente, il post-carico (*after-load*), con riduzione della gittata cardiaca e diminuito apporto di O<sub>2</sub> ai muscoli respiratori (circolo vizioso). Il principale effetto emodinamico della NPPV è di ridurre il ritorno venoso al cuore destro (precarico o *pre-load*) attraverso l'aumento della pressione intratoracica e della pressione nell'atrio destro. L'aumento della pressione intratoracica diminuisce anche la pressione transmurale del ventricolo sinistro e dell'aorta toracica, con notevole riduzione del post-carico. La contemporanea diminuzione del pre- e post-carico provoca un miglioramento della gittata cardiaca per frazioni di eiezione < 35%. Questi effetti emodinamici si ottengono sia in NIV che in ventilazione invasiva.

L'applicazione di una CPAP relativamente bassa (5-10 cmH<sub>2</sub>O) in maschera sembra sufficiente per ottenere i benefici emodinamici sopradescritti. L'efficacia è stata dimostrata da 4 studi randomizzati e controllati e da una meta-analisi sistematica che ha dimostrato una diminuita necessità di intubazione e una ridotta mortalità ospedaliera con l'uso della CPAP vs sola terapia medica. Nei casi di EPA cardiogeno con significativa ipercapnia la NPPV con modalità variabili (ACV o PSV) sembra essere una soluzione migliore della CPAP, specie in caso di insuccesso di quest'ultima; permane comunque la necessità di usare la PEEP. Le recenti linee guida dell'*European Society of Cardiology* concludono che la NIV (CPAP o NPPV) riduce, nell'EPA cardiogeno, la necessità di intubazione, migliora l'ossigenazione e la dispnea, ma non ha sinora dimostrato convincenti effetti sulla mortalità. Dati più incoraggianti ottenuti su pazienti anziani (> 75 anni) dimostrano invece riduzione della mortalità nelle prime 48 ore.

## Polmoniti comunitarie

L'utilità della NPPV nell'insufficienza respiratoria da polmoniti acquisite in comunità non è ancora ben definita. Esistono segnalazioni favorevoli con riduzione delle necessità di intubazione, della mortalità e della degenza in UTI, che sembrano però limitate ai pazienti BPCO. Verosimilmente i pazienti con BPCO e quelli con possibilità di facile rimozione delle secrezioni tracheali sono quelli che si giovano della NIV. La CPAP è stata molto usata nella polmonite da *Pneumocistis carinii* in soggetti immunodepressi con miglioramento dell'ossigenazione e della dispnea.

## Altre patologie

Nell'ARDS, le percentuali di fallimento della NIV sono molto elevate (> 50%) e la si dovrebbe tentare solo nei casi meno gravi, in pazienti emodinamicamente stabili ed in ambiente intensivo (monitorizzazione completa, possibile rapida intubazione). Nei pazienti con emopatie maligne e insufficienza respiratoria ipossiémico-normocapnica, la mortalità, se intubati, è altissima (circa il 75%). L'uso precoce della NIV può ridurre la necessità di intubazione e quindi la mortalità in ospedale sino al 40%. Anche nell'insufficienza respiratoria ipossiémica post-trapianto d'organo la NPPV in maschera facciale riduce la necessità di intubazione, la mortalità e la degenza in UTI. Altre malattie quali la fibrosi cistica e le fibrosi polmonari interstiziali vanno incontro a elevati tassi di mortalità in caso di intubazione: l'uso della NPPV può essere considerato come supporto per ridurre la dispnea, migliorare l'ossigenazione e guadagnare tempo nell'attesa di un eventuale trapianto.

## NIV nella sindrome delle apnee nel sonno

Nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), l'ostruzione al flusso aereo è dovuto a parziale o totale collasso delle pareti del faringe durante l'inspirazione (aumento della pressione intratoracica). A ciò contribuisce il diminuito tono dei muscoli dilatatori delle prime vie aeree durante il sonno e il restringimento anatomico delle stesse nei soggetti obesi o con collo "corto". Le apnee ostruttive si possono ripetere centinaia di volte durante le ore notturne, con notevoli conseguenze cliniche (neurologiche, cardiovascolari, ecc.). L'applicazione di una CPAP con maschera nasale è da molti anni considerato il metodo più rapido ed efficace per prevenire le apnee e impedire il collasso faringeo. Esistono numerosi apparecchi che forniscono CPAP con possibili svariate opzioni ("rampa" per il graduale aumento della pressione, "autotitolamento" a secondo delle resistenze al flusso incontrate, ecc.). Nei pazienti con OSAS che presentano segni di ipoventilazione diurna di qualsiasi altra origine (obesità, BPCO, ecc.) è preferibile usare la NPPV con ventilatori bi-level ST (a frequenza minima garantita)

anziché la semplice CPAP. In genere si applica IPAP di 10-14 cmH<sub>2</sub>O per prevenire le ipopnee e le desaturazioni di O<sub>2</sub> ed EPAP di 6-9 cmH<sub>2</sub>O per eliminare le apnee, con miglioramento dei sintomi (cefalea mattutina, sonnolenza, ecc.) e della SaO<sub>2</sub> notturna in pochi giorni. Si deve rammentare che il mantenimento di una pressione positiva adeguata durante l'espirazione (PEEP), in caso di perdite aeree si ha solo con ventilatori a turbina (ad es. bi-level).

## Ventilazione a pressione negativa (NPV)

Questa particolare metodica ventilatoria non invasiva consiste nell'applicare, durante l'inspirazione, all'esterno della superficie toracica e addominale una pressione subatmosferica che induce la ventilazione con variazioni cicliche della pressione pleurica. L'espirazione è passiva, grazie al ritorno elastico del polmone e della gabbia toracica. Si ottiene così una ventilazione pressometrica ciclata a tempo che può essere usata in CMV o ACV quando al paziente è permesso di attivare un atto respiratorio meccanico tramite un *trigger*. Il *trigger* può essere a pressione o a termistore, collocato all'ingresso delle vie aeree (naso e bocca) e rileva l'inizio dello sforzo inspiratorio. Nei ventilatori più recenti è possibile erogare due livelli di pressione negativa predeterminati e quindi usare la NEEP (pressione negativa continua durante l'espirazione), analoga alla PEEP esterna della NPPV. Sono disponibili 3 tipi di apparecchiature: il polmone d'acciaio, la corazza e il poncho. L'uso di queste ultime due sta limitandosi anche per i vantaggi del polmone d'acciaio che produce pressioni negative più elevate, ha migliore tenuta e minori perdite aeree e spesso è meglio tollerato. L'uso del polmone d'acciaio è limitato dal costo e dall'ingombro dell'apparecchio, ma presenta interessanti potenziali vantaggi rispetto alla NPPV: migliora gli scambi gassosi e riduce il lavoro respiratorio anche in pazienti con scarsa o nulla autonomia ventilatoria con stato di coscienza compromesso, e aumenta il ritorno venoso e la gittata cardiaca.

L'utilizzo della NPV sia come primo trattamento ventilatorio che integrata alla NPPV (l'una come tecnica di salvataggio dell'altra in caso di insuccesso), ha



**Fig. 2.** Ventilazione in maschera facciale



**Fig. 3.** Polmone d'acciaio

mostrato elevate percentuali di successo nell'evitare l'intubazione, ridurre la mortalità e la degenza ospedaliera rispetto alla terapia medica standard. Ulteriori vantaggi dell'NPV sulla NPPV sono la possibilità d'uso in caso di intolleranza alla maschera, presenza di abbondanti secrezioni bronchiali e alterazioni dello stato di coscienza. Le controindicazioni alla NPV sono principalmente due: 1) ostruzione delle alte vie aeree in pazienti in coma o con OSAS, per il collasso a livello sopraglottico; 2) pericolo di aspirazione di materiale gastrico per disfunzione dello sfintere esofageo inferiore, specie in pazienti con disturbi neurologici che si può prevenire con la metoclopramide.

## **La NIV nello svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva**

La NPPV è stata usata nello svezzamento dalla VAM invasiva, dimostrando in alcuni studi un vantaggio in termini di tasso di re-intubazioni, sopravvivenza e durate di degenza in UTI. Recentemente un'ampio studio policentrico non ha evidenziato vantaggi della NPPV in maschera facciale rispetto alla terapia medica standard sul tasso di re-intubazioni o la mortalità in pazienti con insufficienza respiratoria post-intubazione. All'opposto lo studio dimostra che il ritardo nella reintubazione (per l'uso della NIV) può essere rischioso e aumentare la mortalità. Nel sottogruppo di pazienti con BPCO potrebbero esserci comunque i maggiori benefici della NIV, ma nello studio solo il 10% era affetto da questa malattia.

## **Ventilazione meccanica domiciliare (VMD)**

La maggior parte dei pazienti trattati con NIV per insufficienza respiratoria acuta riescono ad essere svezzati in alcuni giorni, mentre in altri la necessità di un supporto ventilatorio si prolunga. Si definisce *ventilatore-dipendente* un paziente che richieda assistenza ventilatoria meccanica per più di 6 ore al dì, per più di 3 settimane, dopo che sia stato trattato intensivamente un evento acuto e sia stato tentato, più volte, lo svezzamento. Le indicazioni alla VMD si estendono anche ad altri tipi di pazienti (Tabella 5).

La VMD ha *obiettivi fisiologici* (miglioramento dello scambio dei gas, ottimizzazione dei volumi polmonari, riduzione del lavoro respiratorio) e *obiettivi clinici* (miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità).

Le diverse condizioni del paziente possono rendere necessaria una VMD *obbligatoria* (in cui la cessazione del supporto ventilatorio può portare a pericolo di morte imminente) o *elettiva* (in cui il supporto ventilatorio porta benefici clinici e fisiologici, ma la sua interruzione non determina rischio immediato per la vita). La VMD non invasiva si attua generalmente con NPPV in maschere nasali, anche se in alcuni casi si utilizzano maschere facciali modificate (*total face*) fornite di valvole di sicurezza per permettere l'uscita dell'aria espirata. In altre situazioni è necessario praticare una tracheotomia e attuare la VMD *invasiva* (Tabella 6).

Il paziente potenzialmente candidato alla VMD, prima di essere avviato ad una procedura complessa e costosa, dovrebbe soddisfare anche alcuni criteri di fattibilità (Tabella 7); dovrebbe inoltre essere informato e addestrato, insieme alla persona che si prende cura di lui (*care-giver*) sulle procedure e aspetti più importanti della metodica (Tabella 8).

---

**Tabella 5.** Indicazioni alla VMD

---

- Pazienti non svezzabili dalla VM dopo insufficienza respiratoria acuta
  - Pazienti con obesità, malattie neuromuscolari o della gabbia toracica che abbiano avuto episodio di insufficienza respiratoria ipercapnica
  - Pazienti con sintomi di ipoventilazione alveolare ed ipercapnia cronica diurna ( $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg) con o senza ipossiemia
  - Pazienti con BPCO e ripetuti ricoveri ospedalieri (almeno 3/anno) o almeno uno che abbia richiesto la VM
- 

**Tabella 6.** Indicazioni alla VMD invasiva

---

- Ipersecrezione non controllata da strumenti aspiratori non invasivi
  - Compromissione della deglutizione con aspirazione cronica (polmoniti ab ingestis)
  - Insufficienza respiratoria sintomatica persistente, non migliorata dalla NIV
  - Paralisi o grave debolezza dei muscoli respiratori (malattie neuromuscolari in fase avanzata, ecc.)
- 

**Tabella 7.** Requisiti per iniziare la VMD

---

- Stabilità clinica generale (emodinamica, non aritmie gravi, ecc.)
  - Stabilità respiratoria (vie aeree pervie, capacità di liberarsi dalle secrezioni bronchiali, adeguata ossigenazione con  $\text{SaO}_2 > 90\%$  e  $\text{FiO}_2 < 60\%$ , settaggio stabile del ventilatore)
  - Stabilità psicosociale (paziente motivato, *care-giver* motivato e allenato, condizioni familiari o sociali che permettano assistenza 24 ore/die)
-

**Tabella 8.** Addestramento del paziente in VMD

- Tempo di autonomia in respiro spontaneo
- Durata della VMD
- Impostazione del ventilatore
- Significato degli allarmi
- Applicazione corretta del circuito e della maschera
- Sostituzione materiali d'uso

Procedure per il *follow-up* e le emergenze

Il paziente in VMD pratica una terapia complessa e costosa e la sua assistenza è affidata ad un team che dovrebbe comprendere varie figure (specialista prescrittore, medico di famiglia, *care-giver*, società di servizi). Solo l'integrazione tra queste figure può garantire un risultato ottimale della VMD ed un risparmio di risorse. Ad ogni prescrizione di protesi ventilatoria per uso domiciliare dovrebbe corrispondere un programma di *follow-up* per controllare la *compliance*, la corretta esecuzione e l'efficacia della metodica. Nel nostro paese, una potenziale difficoltà e confusione nella gestione della VMD può nascere dalla grande varietà di modelli di ventilatori in uso, spesso con caratteristiche, prestazioni e nomenclature molto diverse tra loro. I risultati della VMD sono molto buoni nelle malattie neuromuscolari e della gabbia toracica (vedi capitolo "Indicazioni alla NIV"). Nella BPCO non esiste una indicazione assoluta, ma il sottogruppo di pazienti con marcata ipercapnia cronica e ipoventilazione notturna sembra quello che maggiormente beneficerebbe della metodica.

**Letture consigliate**

- ACCP Consensus Conference (1999) Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 116:521-534
- AIPO, Gruppo di studio riabilitazione "Luciano Pesce" (2003) Raccomandazioni per la ventilazione meccanica domiciliare. Aggiornamento anno 2003. *Rass Pat App Resp* 18:461-470
- Ambrosino N, Nava S, Bertone P et al (1992) Physiologic evaluation of pressure support-ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest* 101:385-391
- Ambrosino N, Rampulla C (1992) Negative pressure ventilation in COPD patients. *Eur Respir Rev* 2:353-356
- Ambrosino N, Simonds AK (2000) Mechanical ventilation. *Eur Respir Monog* 13:155-176
- Antonelli M, Conti G, Bufi M et al (2000) Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomised trial. *JAMA* 283:235-241
- Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429-435
- Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P et al (2004) Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 100:16-24

- Appendini L, Patessio A, Zanaboni S et al (1994) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1069-1076
- Bersten AD, Holt AW, Vedig AE et al (1991) Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 325:1825-1830
- British Thoracic Society Standards of Care Committee (2002) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 57:192-211
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817-822
- Carlucci A, Richard JC, Wysocki M et al (2001) Noninvasive Versus Conventional Mechanical Ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 163:874-880
- Casanova C, Bartolome R, Celli R et al (2000) Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 158:2-1590
- Clini E, Sturani C, Rossi A et al (2002) The Italian multicentre study on non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 20:529-538
- Confalonieri M, Potena A, Carbone G et al (1999) Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: A prospective randomised evaluation of non-invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1585-1591
- [No authors listed] (1999) Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure due to Restrictive Lung Disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – a Consensus conference report. *Chest* 116:521-534
- Conti G, Antonelli M, Navalesi P et al (2002) Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial. *Intensive Care Med* 28:1701-1707
- Corrado A, Bertini S, Ambrosino N (2004) Broncopneumopatia cronica ostruttiva riacutizzata: ventilazione meccanica non-invasiva. *Rass Pat App Resp* 19:110-118
- Corrado A, Confalonieri M, Marchese S et al (2002) Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients. *Chest* 121:189-195
- Cowan MJ, Shelhamer JH, Levine JJ (1997) Acute respiratory failure in the HIV-seropositive patients. *Crit Care Clin* 13:523-552
- Decramer M, Stas KJ (1992) Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:800-802
- Diaz O, Iglesia R, Ferrer M et al (1997) Effects of non invasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1840-1845
- Diaz O, Iglesia R, Ferrer M et al (1997) Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1840-1845
- Elliot MW (2002) Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med* 28:1691-1694
- Ellis E, Bye P, Brudere JW et al (1987) Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease: positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 135:523-524
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson N et al (2004) Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation. *N Engl J Med* 350:2452-2460
- Girault C, Richard J, Chevron V et al (1997) Comparative physiological effects of non-invasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 111:1639-1648

- Gorini M, Corrado A, Villella G et al (2001) Physiologic effects of negative pressure ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1614-1618
- Gorini M, Ginanni R, Villella G et al (2004) Non-invasive negative and positive pressure ventilation in the treatment of acute of acute on chronic respiratory failure. *Int Care Med* 30:875-881
- Gorini M, Villella G, Ginanni R et al (2002) Effect of assist negative pressure ventilation by microprocessor based iron lung on breathing effort. *Thorax* 57:258-262
- Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al (2001) Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 344:481-487
- Hodson ME, Maden BP, Steven MH et al (1991) Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients- a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 4:524-527
- Kacmarek RM, Hill NS (2001) Ventilators for noninvasive positive pressure ventilation: technical aspects. In Muir J, Ambrosino N, Simon A (eds) *Noninvasive mechanical ventilation*, vol 6. *European Respiratory Monograph*, pp 76-105
- L'Her E, Duquenne F, Girou E et al (2004) Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 30:882-888
- Laursen BL, Dreijer B, Hemmingsen C et al (1998) Bi-level positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration* 65:114-119
- Masip J, Betbese AJ, Paez J et al (2000) Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 356:2126-2132
- Muir J, Ambrosino N, Simon A (2001) *Noninvasive mechanical ventilation. European Respiratory Monograph*
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2004) *Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax* 59[suppl 1]:1-232
- Nava N, Ambrosino N, Clini E et al (1998) Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 128:721-728
- [No author listed] (2001) International Consensus Conference in intensive care medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 163:283-291
- Pang D, Keenan SP, Cook DJ et al (1998) The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 114:1185-1192
- Plant PK, Elliott MW (2000) COPD: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 58:537-542
- Plant PK, Owen J, Elliott MW (2000) Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of COPD on general respiratory wards: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 355:1931-1935
- Plant PK, Owen J, Elliott MW (2000) One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 55:550-554
- Plant PK, Owen J, Elliott MW (2001) Non-invasive ventilation in acute exacerbations of COPD: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 56:708-712
- Ram FS, Picot J, Lightowler J et al (2004) Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004104
- Sanna A, Veritier C, Stanescu D (1993) Upper airway obstruction induced by negative-pressure ventilazion in awake healthy subjects. *J Appl Physiol* 75:546-552

- Schafer H, Ewig S, Hasper E et al (1998) Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 92:208-215
- Schonhofer B, Sonnembor M, Haidl P et al (1997) Comparison of two different modes of non-invasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled devices. *Eur Respir J* 10:184-191
- Simonds AK, Elliott MW (1995) Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 50:604-609
- The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 26:384-416
- Wysocki M, Antonelli M (2001) Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. In Muir J, Ambrosino N, Simon AK (eds) *Noninvasive mechanical ventilation*. European Respiratory Monograph, pp 49-66
- Wysocki M, Richard JC, Meshaka MD (2002) Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 30:323-329

## Riabilitazione respiratoria

F. PASQUA, C. TERZANO

### Introduzione

Nonostante la riabilitazione abbia ormai una “storia” piuttosto antica, la sua applicazione alle malattie respiratorie è relativamente recente: solo negli ultimi 30 anni infatti si è assistito ad una sua diffusione via via più estesa, passando da arte a scienza. Nel 1975, infatti uno “stato dell’arte” sulla diagnosi e trattamento della COPD pubblicato su JAMA metteva per la prima volta in risalto gli effetti benefici della riabilitazione su questo tipo di pazienti. Nel corso degli ultimi tre decenni, poi una grande mole di studi ne ha messo a fuoco i principi, e ne ha esteso sempre più le applicazioni, che attualmente non sono più limitate soltanto ai pazienti COPD, ma comprendono numerose altre patologie, respiratorie e non.

Tutto ciò ha senza dubbio una motivazione nel sempre più crescente impatto che le malattie respiratorie croniche hanno sul consumo delle risorse sanitarie: è ben noto come la BPCO ad esempio sia la 4<sup>a</sup> causa di morte negli Stati Uniti, subito dopo cardiopatie, tumori e patologie cerebrovascolari, e che questo dato si sia incrementato nel periodo 1965-1998 del 163%; aumentate anche, in maniera esponenziale, le visite ambulatoriali e i ricoveri ospedalieri. Nel Regno Unito vengono perse, per malattie respiratorie croniche, circa 24 milioni di giornate di lavoro, pari al 9% di tutte le assenze per malattia; d’altra parte, l’aumento della vita media nonché i progressi tecnologici della medicina stanno creando una popolazione sempre più numerosa di soggetti anziani, affetti da disabilità ed handicap più o meno rilevanti, bisognosi pertanto di essere restituiti ad un regime di vita il più autonomo possibile.

Dal punto di vista fisiopatologico, il sintomo più limitante le attività della vita quotidiana e quindi la qualità della vita di questi soggetti, è la dispnea: questa induce il paziente BPCO a ridurre progressivamente la sua attività fisica, con conseguente ipotrofia muscolare da non uso, e conseguente peggioramento della dispnea stessa, che si presenta a carichi di lavoro sempre meno elevati: si instaura pertanto un circolo vizioso che tende ad automantenersi ed a rinforzarsi, grazie anche ad altri fattori quali l’ansia e la depressione, sempre presenti nel quadro clinico di questi soggetti. Il paziente sviluppa quindi disabilità, perdita della propria autonomia, limitazione nelle attività della vita quotidiana e isolamento sociale, riducendo in modo spesso drammatico la propria qualità della vita.

La riabilitazione respiratoria si prefigge l’obiettivo di interrompere questo circolo vizioso, riducendo i sintomi e aumentando la capacità funzionale, rendendo in ultima analisi il paziente in grado di tollerare carichi di lavoro più elevati.



**Fig. 1.** Particolare della palestra di riabilitazione respiratoria della UOC Malattie Respiratorie dell’Azienda Policlinico Umberto I - Università degli Studi di Roma “La Sapienza”. Sono evidenti in primo piano la cyclette e, in secondo piano, l’armoergometro. Numerose altre tecnologie completano l’ambiente particolarmente illuminato dalla luce naturale e dotato di ampia superficie vetrata che consente la visione di un piacevole panorama durante l’esercizio fisico

Le cause della ridotta capacità a tollerare l’esercizio fisico sono determinate da uno sbilanciamento tra la aumentata richiesta ventilatoria, causata dalla alterazione degli scambi gassosi e dal precoce raggiungimento della soglia anaerobica, e la ridotta capacità ventilatoria, risultato della alterata meccanica respiratoria. In effetti il paziente BPCO è un soggetto “*ventilatory limited*”: quando cioè il livello di attività cresce, aumenta la richiesta ventilatoria che rapidamente eccede la ventilazione sostenibile, rendendo impossibile la prosecuzione dell’esercizio fisico. I programmi riabilitativi sono uno dei mezzi più efficaci a nostra disposizione per ridurre questa limitazione. Diversi studi randomizzati riportano un significativo miglioramento nella capacità di esercizio, della distanza percorsa al test del cammino, nella qualità della vita e nella percezione dei sintomi, dopo un programma di allenamento all’esercizio (Fig. 1).

## Definizione

La riabilitazione respiratoria è stata definita come “un insieme di servizi diretti a persone con malattie polmonari ed alle loro famiglie da parte di un team interdisciplinare di specialisti con lo scopo di raggiungere e mantenere il massimo livello di indipendenza e di attività nella comunità”. Questa definizione sottolinea alcuni aspetti fondamentali caratterizzanti l’attività riabilitativa in campo respiratorio: in particolare la multidisciplinarietà del programma terapeutico e lo scopo di reinserire il paziente nel suo ambiente, aggiungendo l’importante aspetto educativo al fine di promuovere una migliore gestione della malattia da parte del paziente e della sua famiglia. Quindi i programmi di riabilitazione respiratoria (PRP) dovrebbero essere considerati come una opzione che può migliorare lo standard terapeutico con il proposito di ottimizzare la capacità funzionale e riportare i pazienti al più alto livello possibile di indipendenza funzionale.

Secondo la *European Respiratory Society* (ERS) “La riabilitazione polmonare ha lo scopo di recuperare i pazienti ad uno stile di vita indipendente produttivo e soddisfacente ed impedire l’ulteriore deterioramento clinico compatibile con lo stato della malattia”. Questa definizione conferma un altro importante aspetto: i programmi riabilitativi hanno lo scopo e la capacità di influire sulla *evoluzione naturale* della malattia.

Infine, lo *statement* dell'ATS pubblicato nel 1999 definisce la riabilitazione polmonare come “un programma multidisciplinare di cura per pazienti con menomazione respiratoria cronica che è individualizzato e disegnato per ottimizzarne la performance fisica e sociale nonché l'autonomia”, ponendo l'accento sulla personalizzazione dei programmi.

## Aspetti organizzativi

### Staff

La composizione dello staff dovrebbe essere multidisciplinare, e dovrebbe comprendere innanzitutto un coordinatore, nella figura di un medico pneumologo, responsabile della valutazione dei pazienti, della prescrizione dei programmi, della supervisione dello staff, del controllo di qualità dei servizi erogati. Il terapeuta della riabilitazione poi riveste un ruolo centrale, in quanto è la figura professionale più a contatto con il paziente: esso deve occuparsi della esecuzione del programma e coadiuvare il medico nella esecuzione dei test valutativi; l'infermiere professionale è responsabile del monitoraggio clinico, partecipa alla gestione della terapia medica mediante la corretta somministrazione dei farmaci, nonché alla gestione della ossigenoterapia e della ventilazione meccanica, rivestendo anche un importante ruolo educativo; a queste figure essenziali, dovrebbero affiancarsi lo psicologo, con compiti valutativi ed eventuali attività di sostegno, ed il dietologo, importante nella valutazione nutrizionale e nella prescrizione di diete appropriate.

Il servizio sociale ha il compito di prendere contatti con la famiglia, per favorire il reinserimento del paziente nel proprio ambiente domestico, una volta completato il ciclo riabilitativo.

### Selezione dei pazienti

Il successo di un programma riabilitativo passa dall'accurata selezione dei candidati al trattamento: per questo sarebbe di grande aiuto poter disporre di criteri che permettano di identificare il paziente ideale: secondo Ries si tratterebbe di un soggetto con limitazione funzionale di grado moderato-severa, in condizioni di stabilità clinica e con terapia medica ottimizzata, senza altre importanti comorbidità, capace di apprendere e motivato a spendere il tempo e lo sforzo necessari a trarre beneficio dai programmi.

È ovvio che utilizzando questi criteri così selettivi, il numero di soggetti “trattabili” si ridurrebbe di molto, infatti è assai frequente il paziente che può eseguire solo alcune delle componenti di un processo riabilitativo e che può trarne comunque dei benefici; inoltre anche patologie diverse dalla BPCO possono essere trattate con successo.

Per tale motivo sembra più ragionevole l'adozione di criteri meno rigidi, anche se una appropriata valutazione iniziale è d'obbligo: questa deve necessa-

riamente includere uno studio dell'*impairment*, ottenuto con una valutazione funzionale che dovrebbe comprendere come minimo un esame spirometrico ed una emogasanalisi, e lo studio della forza dei muscoli respiratori (MIP e MEP); in casi selezionati potrà essere rilevata la diffusione al CO, e la saturimetria notturna. La disabilità andrà studiata tramite una quantificazione della dispnea, sia da sforzo che durante le attività della vita quotidiana, e uno studio della capacità all'esercizio fisico (test incrementali, di *endurance*, *walking test* ecc.); infine l'handicap andrà quantizzato con i questionari sulla qualità della vita. Una trattazione più dettagliata di tutte queste parametri verrà effettuata nel capitolo degli *outcomes*.

## **Controindicazioni**

L'ATS *statement* riconosce fondamentalmente due tipi di criteri di esclusione: fattori che possono interferire con la partecipazione e fattori che mettono il paziente a rischio durante l'allenamento all'esercizio fisico: su questo secondo aspetto vi è d'altro canto da dire che soggetti inabili all'esercizio fisico possono però trarre beneficio da altri aspetti della riabilitazione, quali l'educazione, il supporto psicosociale ecc. Lo stesso *statement* definisce come pazienti non ideali quelli scarsamente motivati, aggiungendo subito dopo però che la motivazione può nascere con l'inizio del programma.

Facciamo adesso cenno ad alcune di quelle condizioni che in passato erano considerate controindicazioni.

## **Età**

L'età allo stato attuale non rappresenta più una controindicazione: programmi riabilitativi sono stati applicati con successo a pazienti anziani, anche ultranovantenni; anzi la partecipazione regolare ad un training fisico specifico è considerato assai efficace nel combattere la debolezza muscolare e nel migliorare la qualità della vita di questi soggetti, anche per gli importanti effetti psicologici che determina.

## **Compromissione funzionale**

Il miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico e della qualità della vita non è correlato né all'età né ai parametri funzionali: i benefici della riabilitazione sono stati riportati in soggetti con grado di ostruzione di differente gravità.

## **Abitudine al fumo**

Anche i fumatori possono partecipare ad un programma riabilitativo, purché si impegnino a smettere, anche tramite l'inserimento in un protocollo apposito.

In conclusione, possiamo affermare che vere e proprie controindicazioni assolute sono estremamente rare: possono consistere in gravi deficit neurologici, quali la demenza, o gravi insufficienze cardiache, nonché nella mancanza di *com-*

*pliance*; Goldstein riporta alcuni altri criteri di esclusione, quali la presenza di barriere linguistiche, la compromissione cognitiva, la eccessiva distanza dall'ospedale ecc.

## Sede

In questi ultimi anni sono state fornite dalla letteratura numerose indicazioni circa la sede dove eseguire i programmi: da esse si evidenzia come l'efficacia di un programma riabilitativo è influenzata non tanto dalla sede, quanto da altre variabili, quali i componenti, la sua strutturazione e le figure professionali coinvolte. La sede di esecuzione dei programmi, solo in parte è influenzata dalla gravità della patologia: spesso sono altri i fattori che la determinano (Tabella 1).

Tenuto conto di tutto ciò, la tipologia dei pazienti che possono essere trattati nelle varie sedi è riassunta nella Tabella 2.

Per quanto l'orientamento sia diverso per le varie regioni geografiche (negli Stati Uniti ad esempio il 98% degli interventi viene eseguita in day hospital, mentre in Europa le modalità di trattamento in regime “*inpatient*” o “*outpatient*” sono praticamente sovrapponibili), i benefici di un programma riabilitativo, se ben condotto, sono stati riportati per entrambe le modalità. Il ricovero andrebbe riservato per pazienti con nulla o limitata mobilità, con patologia instabile, necessità di monitoraggio continuo e standard valutativi e terapeutici elevati, oppure con problemi di trasporto.

I vantaggi derivanti da un monitoraggio medico continuo e dalla disponibilità del personale infermieristico per 24 ore rendono questa modalità ideale per i

**Tabella 1.** Fattori che influenzano la scelta della sede

- 
- Gravità della malattia
  - Disponibilità delle risorse
  - Possibilità di viaggiare
  - Necessità di supervisione
  - Tipologia di rimborso
- 

**Tabella 2.** Possibili sedi dell'intervento riabilitativo

---

Ricovero	Paziente severo, instabile, o stabile con problemi di trasporto
Day hospital	Paziente sintomatico, ma stabile Paziente con problemi di lavoro
Domicilio	Mantenimento Paziente stabile con problemi di trasporto Paziente non trasportabile o che rifiuta il ricovero
Ambulatorio	Per singoli interventi

---

pazienti critici, quali quelli tracheostomizzati o in fase di svezzamento dalla ventilazione meccanica. Anche un breve periodo di degenza può avere ricadute positive sulla tolleranza all'esercizio fisico, con riduzione dei costi.

A favore del trattamento in day hospital, ideale per i soggetti in fase stabile, giocano ovviamente la possibilità per il paziente di poter mantenere uno stile di vita indipendente, e di contenere i costi. Inoltre pazienti affetti da ostruzione cronica delle vie aeree sottoposti ad un programma riabilitativo in day hospital sono in grado di mantenere un miglioramento significativo della qualità della vita anche ad un anno, nonostante una parziale perdita della capacità all'esercizio fisico.

Foglio et al. hanno dimostrato come interventi annuali conducano a effetti benefici nel breve termine ma senza determinarne di aggiuntivi nel lungo termine, fatta eccezione per la riduzione delle riacutizzazioni respiratorie: questo dato, confermato anche da altri autori, è comunque molto importante, in quanto oltre a ridurre il consumo di risorse sanitarie, influenza in maniera positiva la sopravvivenza, in quanto è largamente riconosciuto il contributo significativo della frequenza delle riacutizzazioni nel declino della funzionalità respiratoria in pazienti con BPCO moderata e severa.

Il trattamento in modalità *home care* ha come vantaggi la convenienza per il paziente e la propria famiglia, l'assenza di problemi di trasporto e la possibilità di adattare il programma alla situazione domiciliare, ma gli elevati costi e la possibile perdita dell'approccio multidisciplinare che costituisce uno dei cardini della riabilitazione respiratoria, ne fanno più una modalità sequenziale ai programmi in ricovero o in day hospital, piuttosto che una alternativa.

In ambulatorio si possono eseguire prestazioni singole, quali ad esempio la fisioterapia nei pazienti ipersecretivi (fibrosi cistica, bronchiectasie, ecc.) o il rinforzo dei muscoli respiratori nella preparazione all'intervento chirurgico, ma anche cicli di riabilitazione respiratoria.

## **Indicazioni della riabilitazione respiratoria**

Per quanto riguarda le patologie che possono trarre beneficio dalla riabilitazione respiratoria, anche se la BPCO ne rappresenta la indicazione principale, programmi riabilitativi sono stati applicati anche ad altre patologie respiratorie (Tabella 3).

### **BPCO**

Bisogna distinguere tra soggetti affetti da BPCO moderata e grave: per quanto riguarda i primi, un ruolo essenziale riveste il supporto educazionale e psicologico, soprattutto in relazione alla cessazione dall'abitudine tabagica, la correzione delle alterazioni nutrizionali e i rapporti con gli altri; viene inoltre raccomandato l'allenamento fisico generale e selettivo. In caso di forme ipersecretive, si deve

**Tabella 3.** Indicazioni ai programmi di riabilitazione respiratoria

- 
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - Asma bronchiale
  - Fibrosi cistica
  - Bronchiectasie
  - Insufficienza respiratoria cronica o cronica riacutizzata
  - Malattie neuromuscolari e della gabbia toracica
  - Patologie dell'interstizio
  - Trattamento pre e post chirurgico (riduzione volumetrica e trapianto)
- 

associare la fisioterapia toracica. In soggetti che ancora mantengono uno stile di vita attivo è indicata la terapia occupazionale. In tutta questa categoria di soggetti sono stati dimostrati significativi miglioramenti della tolleranza allo sforzo, della dispnea e della qualità della vita, nonché la riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie, dello stato d'ansia e della depressione. Non sono stati evidenziati cambiamenti significativi della funzionalità polmonare né miglioramenti della sopravvivenza.

I pazienti affetti da grave BPCO presentano problematiche diverse, in quanto spesso necessitano di OLT e/o di ventilazione meccanica, invasiva o non invasiva. Tutto quanto descritto sopra può essere applicato anche in questa categoria di soggetti, con la ovvia necessità di adattarlo: ad esempio potrà essere necessaria la somministrazione supplementare di ossigeno durante il training fisico o la scelta di un particolare tipo di esercizio (ad esempio il cammino libero piuttosto che il cicloergometro).

La riabilitazione potrà essere inoltre utile nell'assistenza di questi pazienti durante la fase di svezzamento dalla ventilazione meccanica, nella gestione della tracheotomia, nella correzione della denutrizione e delle posture scorrette, nonché nella educazione dei *care-givers*.

## Asma bronchiale

L'approccio è diversificato a seconda che si tratti di asma acuto o asma cronico; nella forma acuta possono essere utili le tecniche di disostruzione bronchiale, in quanto spesso l'albero bronchiale è intasato da tappi di muco; non è stata provata l'efficacia delle tecniche di rilassamento o di inspirazione lenta, e neppure il potenziamento dei muscoli respiratori, specie gli espiratori; nell'asma cronico poco utile è la disostruzione bronchiale, in quanto la componente secretiva è in questa forma molto scarsa, a meno che non sia presente una riacutizzazione flogistica.

Componente essenziale di un programma riabilitativo nell'asmatico è l'aspetto educativo, rivolto alla cessazione del fumo, al controllo dell'ambiente e degli altri fattori di rischio, nonché alla corretta gestione dei farmaci: esistono molti studi che dimostrano i benefici della educazione nel soggetto

asmatico, in termine di riduzione delle assenze dal lavoro e da scuola, e di minor consumo delle risorse sanitarie (riduzione dei ricoveri e delle visite al pronto soccorso).

Importante è invece l'allenamento allo sforzo, in quanto uno dei problemi più importanti del paziente asmatico è lo scarso tono muscolare che viene determinato dall'inattività a cui involontariamente si sottopone per paura di scatenare la dispnea, con conseguente impatto negativo sulla qualità della vita: numerosi autori ne hanno dimostrato la efficacia sui sintomi, sul massimo consumo di ossigeno e sulla *performance* cardiovascolare, pur in assenza di miglioramenti funzionali.

Tra gli *outcomes* che possono venire influenzati favorevolmente dalla riabilitazione respiratoria vi è la sopravvivenza, in quanto la mortalità per asma è influenzata direttamente dall'inadeguato trattamento.

### **Malattie interstiziali diffuse**

Vi è scarsità di studi sull'efficacia della riabilitazione nelle malattie interstiziali diffuse (ILD), anche per un generale pessimismo circa questo tipo di patologia. La prognosi a lungo termine di questi soggetti è infatti sfavorevole, ed il grado di *impairment* fisiologico è piuttosto avanzato nel momento in cui questi pazienti si presentano all'attenzione del clinico; Novitch però ha dimostrato in uno studio condotto su 23 soggetti affetti da ILD, miglioramenti significativi sulla tolleranza allo sforzo, ed altri autori concordano sul fatto che si tratta comunque di una pratica sicuramente sotto-utilizzata.

Nel passato i programmi erano volti ad aumentare l'espansione toracica. Con esiti discordanti sono stati fatti anche tentativi di modifica del pattern respiratorio nei pazienti affetti da ILD, cercando di ridurre la frequenza e di aumentarne il volume corrente, ma questo costituisce un approccio errato, in quanto in questi pazienti il pattern spontaneo sembra essere quello che garantisce la migliore ventilazione con la minore spesa energetica.

Intervento giustificato è invece la disostruzione bronchiale, soprattutto nelle fasi di riacutizzazione flogistica. Importante è inoltre il mantenimento di un buon tono muscolare, che di sovente viene perso per la inattività a cui questi pazienti si costringono a causa della dispnea, nonché per le prolungate terapie cortisoniche che tendono a danneggiare la massa muscolare e ossea. L'ossigenoterapia può alleviare la dispnea, ma non sembra influenzare la sopravvivenza.

Da quando i pazienti con ILD sono considerati buoni candidati al trapianto, la riabilitazione respiratoria ha trovato una sua collocazione nella gestione pre e postoperatoria.

### **Riabilitazione del paziente chirurgico**

Le indicazioni più comuni della riabilitazione respiratoria in questo campo sono la *lung volume reduction surgery* (LVRS) e il trapianto polmonare: gli obiettivi che

si prefigge sono quelli di ridurre le complicanze postoperatorie, di garantire il miglior recupero funzionale possibile e di conseguenza, tramite la riduzione della degenza postoperatoria, di contenere i costi e di favorire una rapida ripresa dell'attività.

Possiamo distinguere un intervento riabilitativo preoperatorio e uno postoperatorio: il primo ha lo scopo di ottimizzare i parametri funzionali, in previsione dell'intervento.

È ben noto infatti che una buona funzione dei muscoli respiratori è associata ad una minore incidenza di complicazioni perioperatorie; per tale motivo tutti i pazienti candidati ad un trapianto od in procinto di essere sottoposti a LVRS dovrebbero essere inseriti in un programma riabilitativo, anche se non sempre le condizioni cliniche lo consentono. Un lavoro recente di Baldi et al. dimostra come un programma riabilitativo pre-intervento determina miglioramenti significativi nella tolleranza allo sforzo, che diventano ancora più consistenti dopo intervento.

Il trattamento postoperatorio ha invece lo scopo di ridurre le complicanze, la degenza e la morbilità. Nella fase postoperatoria immediata, che viene svolta nella divisione chirurgica, la inibizione della *clearance* mucociliare può essere determinata da molti fattori, quali il dolore della ferita, l'uso di sedativi ed analgesici e la ridotta espansibilità toracica. Pertanto l'azione del fisioterapista andrà rivolta soprattutto alla rimozione delle secrezioni; importante è anche lo svezzamento dal ventilatore, i cui tempi sono variabili da paziente a paziente, e la mobilizzazione degli arti, prima solo passiva, poi anche attiva, importante per evitare le trombosi profonde; gli esercizi muscolari saranno prima contro gravità e poi contro resistenza, per ridurre al minimo l'ipotrofia muscolare. Appena possibile il paziente dovrà essere messo seduto fuori del letto e poi fatto deambulare.

Criner ha dimostrato un effetto aggiuntivo sulla tolleranza all'esercizio fisico, sulla sensazione di dispnea e sulla qualità della vita in pazienti sottoposti a riabilitazione e LVRS, rispetto a soggetti che praticavano solo riabilitazione. D'altro canto Stiebellehner ha riportato effetti benefici di un programma di allenamento all'*endurance* in soggetti trapiantati sulle più semplici attività della vita quotidiana. Questi dati vanno confermati da altri lavori, vuoi per la esiguità della casistica, vuoi per la necessità di studi a lungo termine.

### **Riabilitazione respiratoria in area critica**

I pazienti ricoverati in terapia intensiva, sia essa generale che respiratoria, vanno frequentemente incontro alle patologie tipiche dovute al decondizionamento muscolare causato dall'allettamento prolungato e dai farmaci. La riabilitazione di un paziente allettato deve pertanto essere iniziata il più precocemente possibile in quanto la immobilizzazione prolungata a letto ha conseguenze fisiologiche importanti: si inizia pertanto con la impostazione di posture corrette e con una mobilizzazione degli arti; non appena possibile si mette il paziente in posizione seduta, prima nel letto e poi su una sedia: ciò contribuisce a prevenire la insorgenza delle polmoniti nosocomiali.

Qualcuno ha proposto l'associazione di elettrostimolazioni del quadricipite alla mobilizzazione attiva: rispetto ai pazienti trattati solo con quest'ultima, è stata evidenziata una maggiore forza del quadricipite, nonché un minor numero di giorni necessari per far passare il paziente dal letto alla sedia.

L'allenamento specifico dei muscoli scheletrici tramite ergometri non è quasi mai possibile in ICU, anche se comunque sarebbe assai importante, in quanto la debolezza muscolare, causata dall'allettamento, dalla ipossia, dalla malnutrizione e dagli interventi farmacologici (cortisonici e sedativi), è la causa principale della impossibilità per questi pazienti di compiere i principali atti della vita quotidiana: alcuni studi controllati hanno dimostrato che l'allenamento degli arti inferiori migliora la tolleranza all'esercizio fisico e diminuisce la percezione della dispnea.

Pertanto, dopo i primi giorni in cui si mobilizza il soggetto solo passivamente, si impostano delle sessioni per l'allenamento degli arti, facendo sollevare dei pesi o facendoli agire contro resistenza. Poi si passa al cammino; quando i pazienti verranno trasferiti dalla ICU in degenza, potranno poi essere inseriti nei programmi comuni.

Allenamento dei muscoli respiratori: l'argomento molto dibattuto. Molti autori affermano che la inefficienza del diaframma in questi soggetti è dovuta più alle alterazioni strutturali causate dalla iperinflazione che alla atrofia muscolare; inoltre pressioni inspiratorie troppo elevate possono generare fatica muscolare e quindi ritenzione di CO<sub>2</sub>.

Disostruzione bronchiale: importante, in quanto l'atrofia muscolare favorisce il ristagno delle secrezioni e quindi la possibilità di riacutizzazioni; numerose sono le tecniche a disposizione, quali la tosse guidata, il drenaggio posturale, la espirazione forzata, il drenaggio autogeno, l'ELTGOL: tutte queste tecniche sono utili dal punto di vista clinico, ma non vi sono studi che chiariscano quale sia la più utile né quali siano i pazienti che più ne possano beneficiare. Nella prevenzione delle atelettasie infine assai importante è l'applicazione della CPAP in maschera.

Esistono pochi studi randomizzati che dimostrano l'efficacia dei programmi riabilitativi in ICU. Uno studio di Nava ha dimostrato che un programma di ri-Allenamento allo sforzo in pazienti svezzati dalla ventilazione meccanica dopo un episodio di insufficienza respiratoria acuta si dimostrava efficace nel migliorare la tolleranza allo sforzo, la forza dei muscoli respiratori e la dispnea.

## **Fibrosi cistica e bronchiectasie**

In questo tipo di patologia la fisioterapia toracica rappresenta un momento centrale, in quanto una buona detersione delle vie aeree è di aiuto sia nel migliorare la ventilazione sia nel prevenire le infezioni: pertanto, anche se per, motivi etici vi è scarsità in letteratura di studi randomizzati e controllati, il suo impiego è comunque raccomandato; le tecniche utilizzate sono state le più varie, ma nessuna sembra possedere sostanziali vantaggi rispetto alle altre. Programmi di allenamento fisico generale si sono inoltre dimostrati utili nel migliorare la tolleranza allo sforzo di questi pazienti, ma non la funzione respiratoria, e sono comunque raccomandati nella preparazione all'eventuale trapianto polmonare. Fondamen-

tale infine l'aspetto educativo, rivolto non solo al paziente ma anche alla sua famiglia, essenziale nel consentire una migliore convivenza con la patologia.

## Malattie neuromuscolari

A questo gruppo di malattie appartengono diversi quadri patologici, congeniti o acquisiti, che spesso pongono delle problematiche assistenziali abbastanza simili. Una classificazione dei principali disordini neuromuscolari che possono coinvolgere l'apparato respiratorio, è riportata nella Tabella 4.

Tra quelle che più frequentemente richiedono l'intervento dello pneumologo riabilitatore, citiamo le malattie del motoneurone, tra cui spicca la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), e le varie forme di distrofie muscolari, fra le quali la più importante è senz'altro la distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

La DMD è appannaggio, come è noto, dell'età più giovane, in quanto colpisce i ragazzi subito dopo la nascita, con una debolezza muscolare ingravescente e progressiva, conducendoli sulla sedia a rotelle intorno ai 12-15 anni ed a morte subito dopo i 20; la causa è quasi sempre la insufficienza respiratoria acuta conseguente alle infezioni respiratorie.

Infatti, la debolezza dei muscoli respiratori è causa di due conseguenze importanti: la prima è la diminuzione della capacità vitale di circa 200-250 cc l'anno: quando i valori scendono sotto il litro o sotto il 30% del teorico, si instaura la ipoventilazione, prima notturna, che si evidenzia con la comparsa di cefalea mattutina, turbe del sonno e aumento della stanchezza, e poi anche diurna. È proprio in questa fase che la scarsa efficienza della tosse, che rappresenta il secondo fenomeno negativo della debolezza muscolare, predispone il paziente alle infezioni respiratorie e quindi allo scompenso acuto e spesso all'exitus.

Ecco pertanto che la riabilitazione in questa tipologia di pazienti deve avere essenzialmente tre scopi: correggere la ipoventilazione, cercare di rinforzare quanto possibile il tono dei muscoli respiratori e prevenire le infezioni respiratorie.

**Tabella 4.** Disordini neuromuscolari

Del sistema nervoso centrale	Stroke Malattia di Parkinson Sclerosi multipla
Del midollo spinale	Traumi del midollo Malattia del motoneurone Poliomielite
Del nervo periferico	Sindrome di Guillain-Barré <i>Critical Illness Polyneuropathy</i>
Della trasmissione neuromuscolare	<i>Myasthenia gravis</i> Sindrome miastenica Botulismo
Del muscolo	Distrofia muscolare Miopatie congenite Miopatie metaboliche Collagenopatie

Il primo obiettivo viene raggiunto tramite la ventilazione meccanica, invasiva o non invasiva, che andrebbe iniziata quando compaiono i primi segni di ipoventilazione notturna e protratta per almeno 10-12 ore al giorno; non vi sono invece le stesse evidenze per la NIMV “profilattica”, che anzi in uno studio di Raphael si è dimostrata addirittura dannosa.

Il secondo obiettivo viene perseguito con un allenamento specifico dei muscoli respiratori che si è dimostrato efficace nel migliorare la forza di tali muscoli, nel rallentare la caduta progressiva della capacità vitale, nonché nel ridurre la sensazione di dispnea.

Il mantenimento di un adeguato riflesso della tosse rappresenta inoltre un altro aspetto fondamentale nella gestione dei pazienti neuromuscolari, e può essere ottenuto assistendo i malati nella fase inspiratoria della tosse stessa, aumentando il volume di aria inspirato, tramite insufflazione manuale (apparecchio Ambu) o meccanica (tramite ventilatore se il paziente è già ventilato) e nella fase espiratoria, tramite la compressione manuale toraco-addominale o tramite applicazione di una pressione negativa. Recentemente è stato proposto l'uso di un ausilio meccanico, l'*in-exsufflator*, che combina le due fasi e che sembra dotato di caratteristiche molto promettenti per questo tipo di pazienti: se ne parlerà più in dettaglio nel capitolo sulla disostruzione bronchiale.

## Componenti del programma riabilitativo

Una delle chiavi del successo di un programma riabilitativo è la personalizzazione: la scelta fra le varie componenti, andrà fatta paziente per paziente, a secondo delle sue esigenze, della patologia di base e dei risultati che vogliamo ottenere.

Nella tabella seguente (Tabella 5) sono riportati tutti i possibili interventi, con il relativo ed attuale grado di evidenza scientifica.

**Tabella 5.** Componenti di un programma riabilitativo

---

### Evidenza A

- Ottimizzazione della terapia medica
- Cessazione dal fumo
- Allenamento all'esercizio fisico generale
- Ossigeno terapia a lungo termine

### Evidenza B

- Nutrizione
- Fisioterapia toracica
- Allenamento dei muscoli respiratori
- Allenamento di gruppi muscolari degli arti superiori
- Riposo dei muscoli respiratori (ventilazione meccanica)

### Evidenza C

- Coordinazione respiratoria
  - Terapia occupazionale
  - Supporto psico-sociale
  - Educazione
-

## Allenamento all'esercizio fisico generale

Come già detto il decondizionamento muscolare è conseguenza diretta della inattività causata in questi pazienti dalla dispnea. A tal proposito un recente lavoro di Van Hul ha dimostrato come la forza muscolare, l'*endurance* e la capacità dinamica al lavoro del muscolo quadricipite di soggetti sani sono nettamente superiori a quelli di pazienti BPCO. Che la causa del deficit di forza sia dovuto alla atrofia muscolare è supportata dal fatto che nel BPCO la forza dello stesso muscolo quadricipite è ridotta in maniera significativa rispetto ad altri gruppi muscolari, quali i pettorali e dorsali, e non sembra in rapporto ad altri fattori, quali la malnutrizione e l'ipossiemia; questi muscoli, oltre ad essere più utilizzati nelle attività della vita quotidiana, possono essere reclutati, in qualità di muscoli respiratori accessori, più volte nella giornata.

Queste osservazioni giustificano quindi la opportunità di lavorare sul muscolo periferico, vista la correlazione esistente tra forza del quadricipite e capacità all'esercizio.

Per tale motivo qualsiasi programma riabilitativo dovrebbe comprendere l'allenamento all'esercizio fisico.

In teoria è indicato in tutti i pazienti con ostruzione cronica delle vie aeree con limitazione delle attività della vita quotidiana. Prima di essere inclusi nel programma i pazienti dovrebbero essere in condizione di stabilità clinica, lontani da riacutizzazioni e con terapia medica ottimizzata. Criteri di esclusione sono rappresentati da: recente infarto miocardico, presenza di angina instabile, aritmie gravi, problemi ortopedici o disturbi metabolici scompensati. La fase successiva consiste nel valutare la motivazione del paziente: non è raro infatti che esso abbia timore della dispnea che l'esercizio può scatenare, e deve pertanto essere convinto dei benefici dell'allenamento.

Gli effetti benefici del training muscolare sono ben noti. Nel soggetto sano l'allenamento determina, tra i vari effetti, l'incremento del massimo consumo di ossigeno, della forza, dell'*endurance* e della massa muscolare, nonché diminuzione del tessuto adiposo e miglioramento della sensazione di benessere; gli stessi effetti possono essere riscontrati anche nei soggetti affetti da ostruzione delle vie aeree.

Le caratteristiche dell'esercizio fisico di cui dobbiamo tenere conto nell'impostare un programma di riabilitazione respiratoria sono rappresentate da: specificità, intensità, frequenza e durata degli effetti.

Per quanto riguarda la specificità, è ormai codificato che l'allenamento produce effetti solo sul gruppo muscolare allenato. I programmi di allenamento comprendono il cicloergometro, il *treadmill* o entrambi. Tali modalità hanno dimostrato efficacia, provata dall'aumento del massimo consumo di ossigeno, del tempo di *endurance* e della distanza coperta durante il test del cammino in 6 minuti.

L'intensità dovrebbe essere programmata in modo da poter raggiungere 30 minuti di esercizio almeno tre volte a settimana ad un carico pari al 60% del mas-

simo consumo di ossigeno o della frequenza cardiaca di picco, determinati con una preliminare prova da sforzo incrementale.

Per quanto riguarda la durata raccomandata, vi è molta discordanza in letteratura, con periodi che variano tra i due e i sei mesi. La frequenza non dovrebbe scendere sotto le tre sedute settimanali: un numero inferiore non è considerato allenante.

Argomento dibattuto è anche la durata degli effetti. Foglio et al., hanno valutato 61 soggetti affetti da ostruzione cronica delle vie aeree (35 asmatici e 26 BPCO) e hanno osservato come i benefici di un ciclo di riabilitazione sulla tolleranza all'esercizio fisico, la dispnea e la qualità della vita, pur diminuendo progressivamente nel tempo, si mantenevano a livelli superiori a quelli basali fino ad un anno dalla fine del trattamento.

### **Allenamento degli arti superiori**

Grande importanza è data dalla letteratura all'allenamento degli arti inferiori, ma molte attività della vita quotidiana coinvolgono gli arti superiori (lavarsi, pettinarsi ecc.): molti pazienti BPCO riferiscono limitazioni proprio in questo tipo di attività con ripercussioni notevoli sulla qualità della vita; il motivo principale di questa limitazione risiede nel fatto che nei soggetti in cui la capacità del diaframma a sviluppare forza è ridotta, i muscoli del cingolo scapolare assumono un ruolo importante nel generare le pressioni inspiratorie. Molti lavori affermano che programmi di allenamento specifico degli arti superiori determinano significativi miglioramenti della loro performance. I metodi consigliati sono o esercizi a braccia sostenute, come con l'ergometro a manovella, o a braccia non sostenute, come quelli che prevedono la utilizzazione di pesi, manubri o bande elastiche collegate alle caviglie.

### **Allenamento dei muscoli respiratori**

La funzione dei muscoli respiratori, soprattutto gli inspiratori, è fortemente compromessa nei pazienti BPCO. Ciò contribuisce alla dispnea, alla limitazione all'esercizio fisico e alla ipercapnia. In pazienti BPCO l'allenamento specifico di tali muscoli, si è dimostrato efficace purché l'intensità dell'esercizio sia superiore al 30% della MIP e la durata di almeno 20-30 minuti al giorno, per non meno di 5 giorni a settimana; una metanalisi ha però dimostrato come la maggior parte degli studi in merito sia condotta a livelli insufficienti di MIP. Il metodo scelto può essere la iperventilazione isocapnica, tecnica complessa usata prevalentemente in laboratorio, o la respirazione contro resistenze aggiunte al respiro, tramite strumenti a soglia.

Che l'allenamento specifico di questi muscoli determini un loro cambiamento strutturale, è stato evidenziato da Bishop nel diaframma di ratto, e più recentemente nell'uomo da Ramirez Sarmiento che, tramite biopsia dei muscoli interco-

stali esterni ha trovato un rimodellamento specifico della struttura muscolare sia a carico delle fibre di tipo I che di tipo II.

Nonostante vari autori sostengano che l'allenamento dei muscoli respiratori, aggiunto al training fisico generale migliori la capacità all'esercizio, e che la migliorata funzione di tali gruppi muscolari riduca la dispnea e migliori la qualità della vita, bisogna essere molto cauti nell'utilizzarlo in pazienti con fibre muscolari danneggiate o in adattamento fisiologico.

## Fisioterapia toracica

La fisioterapia toracica comprende una serie di tecniche volte alla rimozione delle secrezioni; ha pertanto lo scopo di coadiuvare e in certi casi sostituire i meccanismi fisiologici della *clearance* tracheo-bronchiale, quasi sempre alterati nelle patologie respiratorie croniche. In tal modo si può evitare il ristagno delle secrezioni bronchiali, ottimizzando la ventilazione e riducendo le complicanze infettive.

Sebbene la sua efficacia sia dibattuta, il suo utilizzo può portare benefici nelle forme caratterizzate da secrezioni particolarmente abbondanti, quali la fibrosi cistica o le bronchiectasie. La fisioterapia toracica è utile anche nelle patologie neuromuscolari, nelle quali il riflesso della tosse è assente o scarsamente efficace.

Schematicamente le tecniche fisioterapiche sono rappresentate da: a) tecniche che non utilizzano una pressione espiratoria positiva, quali il classico drenaggio posturale; b) manovre assistite; c) espirazione lenta totale a glottide aperta (ELTGOL); d) drenaggio autogeno e) tecniche che utilizzano la pressione positiva espiratoria, quali la espirazione controllata, il *flutter* e la *PEP mask*. Di fatto le prime sfruttano prevalentemente la postura, mentre le altre sfruttano la espirazione contro resistenza, che ritarda il collasso dinamico delle vie aeree e migliora la ventilazione collaterale; in tal modo l'aria supera l'ostruzione, e durante la fase espiratoria è in grado di spingere le secrezioni verso la bocca.

La scelta di una tecnica piuttosto di un'altra non è motivata dall'efficacia, visto che in letteratura non vi è evidenza scientifica della effettiva superiorità di una sull'altra, ma piuttosto da motivazioni diverse, quali la *compliance* del paziente, la possibilità di essere assistito o meno, la gravità della sua ostruzione ecc.

Recentemente è stato proposto l'utilizzo di un ausilio meccanico, l'*in-exsufflator*, che si è dimostrato in grado di assistere la inspirazione garantendo una pressione positiva di insufflazione compresa tra i +30 e i +50 cmH<sub>2</sub>O ed una negativa tra i -30 e i -50 cmH<sub>2</sub>O per la fase espiratoria. L'apparecchio viene anche denominato *cough machine*, ovvero macchina della tosse, in quanto può essere utilizzato per assistere la tosse nei pazienti con patologie neuromuscolari.

L'apparecchio è indicato soprattutto nei soggetti che hanno una capacità vitale inferiore a 1500 cc, con difficoltà nella espettorazione; il suo impiego si è dimostrato capace di migliorare la *compliance* polmonare, con conseguente diminuzione del lavoro respiratorio. Esistono però ancora scarsi dati sulla sua effettiva utilità nel paziente BPCO (Fig. 2).



**Fig. 2.** L'*in-exsufflator*. Possono trarre beneficio dall'uso dell'apparecchio i pazienti nei quali l'atto della tosse è inefficace per la presenza di distrofia muscolare, miastenia gravis, poliomielite o altri disturbi neurologici associati a compromissione dei muscoli respiratori. L'apparecchio è anche indicato per il trattamento di pazienti la cui capacità di tossire è ostacolata dalla presenza di altri disturbi broncopulmonari, quali enfisema, fibrosi cistica e bronchiectasi. È efficace sia nei pazienti sottoposti a tracheotomia che nei pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva. L'apparecchio deve essere utilizzato con cautela, previa verifiche approfondite, nei pazienti con enfisema bolloso, sensibilità nota a pneumotorace o pneumo-mediastino o che abbiano subito un barotrauma recente

## Coordinazione respiratoria

Questo temine comprende una serie di tecniche, tra cui le principali sono la respirazione a labbra socchiuse, la respirazione lenta e profonda, la respirazione diaframmatica, e gli esercizi di rilassamento, che hanno lo scopo di controllare la frequenza respiratoria, di ridurre l'*air trapping*, e di diminuire quindi il lavoro respiratorio. La respirazione a labbra socchiuse è stata già presa in considerazione in un'altra parte di questo capitolo. Discuteremo pertanto in breve altre tecniche, la cui importanza comunque si è notevolmente ridimensionata in questi ultimi anni.

Gli esercizi di rilassamento tendono a fornire al paziente la consapevolezza dello stato di contrazione dei propri muscoli, migliorando quindi l'efficienza della respirazione: non esistono però in letteratura studi conclusivi al riguardo.

La respirazione lenta e profonda avrebbe lo scopo di migliorare la ventilazione alveolare e diminuire di conseguenza la domanda respiratoria e la dispnea: è stato però dimostrato che questa tecnica potrebbe aumentare il lavoro respiratorio e generare fatica diaframmatica.

La respirazione diaframmatica consiste nella espansione volontaria della parete addominale, durante la discesa inspiratoria del diaframma: l'obiettivo che si pone è quello di migliorarne l'efficienza ma, l'aumento della asincronia dei movimenti toraco-addominali e il reclutamento di un muscolo già compromesso possono anche qui produrre un effetto negativo.

In conclusione, anche se queste tecniche sono largamente diffuse, il loro uso routinario non è raccomandato, riservandole solo a pazienti selezionati.

## Educazione

Il ruolo specifico dell'educazione nella gestione della BPCO è stato finora poco studiato; è apparso comunque che da sola non migliora i dati funzionali, né la capa-

cità all'esercizio, né i sintomi. Tuttavia una migliore comprensione delle caratteristiche della malattia, dei metodi per ottimizzare le energie, del meccanismo d'azione e dell'uso dei farmaci, del corretto uso dell'ossigeno, ecc., può sicuramente favorire una migliore adesione del paziente al protocollo terapeutico. È inoltre utile per raggiungere anche altri obiettivi, quali la cessazione dall'abitudine tabagica.

## Componente psicosociale

Nella malattia cronica è spesso presente una importante componente psicologica, determinata dalle rinunce e perdite che la malattia determina: perdita dello stato sociale, della occupazione, della vita di relazione e quant'altro. Compito del supporto psicologico è pertanto quello di fornire un aiuto ad accettare ed a convivere con queste perdite, rimuovendo sintomi quali l'ansia e la depressione. L'ansia è presente in circa il 30% dei pazienti con BPCO, mentre la depressione in circa il 20%; disturbi del sonno vengono riscontrati in circa la metà dei soggetti. Gli interventi sono strutturati in psicoterapia di gruppo, gestione dello stress, tecniche di rilassamento, terapia comportamentale ecc.

## Terapia occupazionale

La terapia occupazionale è un settore della riabilitazione che si occupa dell'addestramento dei pazienti allo svolgimento delle comuni attività della vita quotidiana, compromesse dalla patologia di base. Essa viene attuata tramite una serie di interventi che aiutano il soggetto a raggiungere il massimo grado possibile di autonomia. Si rivolge pertanto a stimolare la ripresa di attività funzionali di base, quali l'igiene personale, la deambulazione, la capacità di alimentarsi da solo, ecc. Tale pratica nel nostro paese, al contrario di quanto accade in altri, è ancora poco diffusa, anche perché mancano scuole che forniscano una preparazione adeguata agli operatori.

## Nutrizione

Una perdita di peso significativa ed involontaria (> 10% del peso corporeo in un periodo di 6 mesi) è presente nel 20% dei pazienti con BPCO di grado moderato-grave seguiti in regime ambulatoriale ed in circa il 35% dei pazienti avviati a cicli di FKT. Problemi nutrizionali sono presenti fino nel 50% dei pazienti con BPCO in fase di riacutizzazione. La denutrizione è un marker predittivo di mortalità. Connors, in una coorte di 1016 soggetti ricoverati in ospedale per riacutizzazione di COPD, ha individuato nel *Body Mass Index* (BMI) uno degli *outcomes* più significativi nel predire la sopravvivenza in questi pazienti, insieme all'età, all'*Apache* (*Acute physiologic and chronic health evaluation*) score ed al grado di ostruzione.

Altri studi però, oltre a confermare questo dato, hanno anche dimostrato come tale fattore prognostico sia reversibile e che pertanto tale tendenza possa essere invertita con un adeguato approccio terapeutico.

La denutrizione d'altra parte non influenza solo la sopravvivenza, ma anche la capacità all'esercizio e la risposta terapeutica all'allenamento fisico.

La correzione degli squilibri nutrizionali rappresenta pertanto al giorno d'oggi uno dei capisaldi di un programma riabilitativo.

## Benefici della riabilitazione respiratoria

Se il programma è correttamente prescritto ed eseguito, i benefici ottenuti consistono in un miglioramento della tolleranza allo sforzo, della dispnea e della qualità della vita, che si riflette in una aumentata capacità ad eseguire le attività della vita quotidiana. I pazienti riferiscono anche una riduzione dell'ansia e della depressione correlati con lo stato di malattia. Viene anche riportata una riduzione della spesa sanitaria, grazie alla diminuzione del numero e dei giorni di ricovero ospedaliero.

La riabilitazione respiratoria non determina significativi cambiamenti nella funzionalità polmonare, mentre gli effetti sulla sopravvivenza sono ancora poco studiati (Tabella 6).

## Durata degli effetti

Numerosi lavori hanno documentato come un programma riabilitativo ben condotto e che comprenda l'allenamento all'esercizio fisico generale, degli arti superiori e l'educazione, dà benefici sulla tolleranza allo sforzo, sulla dispnea e sulla qualità della vita che persistono per circa uno-due anni. In particolare Griffiths ha rilevato, rispetto ad un gruppo di controllo, miglioramenti dei parametri succitati e riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie fino ad un anno, mentre Guell, seppure diminuiti, li ha dimostrati in un *follow-up* pro-

**Tabella 6.** Risultati attesi della riabilitazione respiratoria

Outcome	Risultati attesi
Dispnea	+++
Tolleranza allo sforzo	++
Qualità della vita	++
Consumo delle risorse sanitarie	+
Funzione dei muscoli respiratori	++
Sopravvivenza	?
Funzione polmonare	-

tratto a due anni; tale dato è confermato da Foglio, la quale ha inoltre dimostrato l'assenza di miglioramenti aggiuntivi determinati da interventi annuali successivi.

## Valutazione dell'*outcome*

La valutazione dell'*outcome* rappresenta una componente fondamentale di qualsiasi programma riabilitativo, in quanto misura i risultati raggiunti dal paziente e verifica l'efficacia del programma: ciò è, come intuibile, molto importante, in quanto qualsiasi sistema sanitario condiziona l'erogazione delle risorse alla dimostrazione dell'efficacia dei protocolli. Le caratteristiche ideali di uno strumento valutativo dovrebbero essere la validità e sensibilità, ma anche la velocità e facilità di somministrazione, che vanno verificati all'inizio ed alla fine del ciclo riabilitativo ed a distanza di 6-12 mesi per valutarne l'efficacia nel tempo.

Gli outcomes possono essere classificati secondo la definizione di *impairment*, *disability* ed handicap del WHO.

Le principali misure di *outcome* sono riassunte nella tabella che presentiamo, desunta dalle raccomandazioni AIPO sulla riabilitazione respiratoria (Tabella 7).

### Misure obbligatorie

#### Misure di *impairment*

**Valutazione clinica** È importante all'inizio del ciclo per stabilire la gravità della patologia e l'impatto di questa sulle attività della vita quotidiana.

**Tabella 7.** Principali misure di outcome in riabilitazione respiratoria

---

#### Misure obbligatorie

- 1) Misure di *impairment*
  - Valutazione clinica
  - Test di funzionalità respiratoria
  - Forza dei muscoli respiratori
- 2) Misure di *disability*
  - Test da sforzo
  - Misura della dispnea
- 3) Misure di handicap
  - Misura della qualità della vita

#### Misure complementari

- 1) Funzione dei muscoli periferici
  - 2) Utilizzo delle risorse sanitarie
  - 3) Sopravvivenza
  - 4) Valutazione nutrizionale
-

**Prove di funzionalità respiratoria** Devono comprendere la spirometria e l'emogasanalisi; in effetti gli interventi riabilitativi non influenzano le alterazioni fisiopatologiche e la compromissione funzionale non si correla con la capacità all'esercizio fisico e non è predittiva dei risultati.

**Forza dei muscoli respiratori** Non può essere misurata in maniera diretta e viene quindi calcolata indirettamente, determinando la loro capacità di generare pressioni massimali. I parametri più frequentemente utilizzati sono la MIP (massima pressione inspiratoria) e la MEP (massima pressione espiratoria). Esse riflettono il massimo sforzo combinato di tutti i muscoli, rispettivamente inspiratori ed espiratori. I test vengono eseguiti effettuando delle manovre statiche massimali, inspiratorie od espiratorie, contro una via aerea occlusa, il che consente una misura non invasiva della forza di questi gruppi muscolari. La MIP pertanto è rappresentata dalla massima pressione negativa che può essere misurata all'apertura delle vie aeree quando un soggetto inspira a vie aeree occluse partendo da volume residuo (VR) o da capacità funzionale residua (CRF), mentre la MEP è la massima pressione positiva che viene misurata all'apertura delle vie aeree, quando il soggetto espira a vie aeree occluse partendo da capacità polmonare totale (CPT) o da CRF. I valori più alti si ottengono rispettivamente da VR per la MIP e da CPT per la MEP; in realtà in questa modalità vengono misurate non solo le pressioni generate dai muscoli respiratori, ma anche quella esercitata dalla forza di ritorno elastico del sistema toracopolmonare: per tale motivo la misurazione a partire da CRF riflette meglio la pressione effettivamente generata dai muscoli respiratori. Numerosi autori hanno cercato di identificare valori normali di riferimento, ma i risultati sono estremamente variabili: per cui, dal punto di vista clinico, è molto meglio utilizzare le rilevazioni in serie e le variazioni in uno stesso soggetto.

## Misure di disability

**Test da sforzo** La valutazione della capacità all'esercizio può essere eseguita tramite un test di tipo incrementale su cicloergometro o treadmill o con un test di endurance.

*Test da sforzo incrementale:* nel test incrementale limitato dai sintomi, vengono misurati gli effetti della riabilitazione respiratoria sulle variabili fisiologiche, quali la frequenza cardiaca e respiratoria, la pressione arteriosa, la SaO<sub>2</sub>, l'ECG, nonché il massimo consumo di ossigeno. La dispnea e la stanchezza degli arti inferiori vengono rilevati tramite apposite scale. In questo esercizio il carico di lavoro viene incrementato a intervalli regolari, fino alla massima tolleranza o fino a una frequenza cardiaca pari all'85% del massimo predetto; i parametri di cui sopra vengono rilevati a intervalli regolari.

L'eventuale analisi dei gas espirati permette di calcolare la ventilazione minuto, il consumo di ossigeno, la produzione di CO<sub>2</sub>, la soglia anaerobica e lo spazio

morto. Al vantaggio della precisione e dell'affidabilità si oppone il costo nonché la necessità di personale esperto e la impossibilità di poterlo utilizzare su tutti i pazienti.

Lo *shuttle walking test* ne è una variante “povera”, introdotta da Singh: consiste nel far camminare il paziente lungo una distanza di 10 metri a velocità gradualmente crescenti. La velocità è dettata da un rumore di “beep” dato da un registratore, e, all’inizio, è di 0,5 m/sec, ma cresce ogni minuto tramite l'accorciamento del tempo tra due “beep”. Il test termina quando il paziente accusa dispnea tale da non poter mantenere il passo. Il risultato è costituito dalla distanza totale percorsa. L'esame è riproducibile e correla molto bene con il massimo consumo di ossigeno di un test incrementale; sembra inoltre particolarmente responsivo ai cambiamenti dopo riabilitazione. Presenta l'inconveniente di riprodurre un test incrementale, senza poter monitorare tutti i parametri fisiologici di cui sopra.

*Test di endurance*: viene condotto anch'esso su cicloergometro o *treadmill* ad una frazione di carico costante (normalmente il 60% del wattaggio raggiunto con una preliminare prova incrementale) fino all'esaurimento: in questo caso l'*outcome* non è rappresentato dal numero di watt raggiunte, ma dal tempo.

Sembra abbastanza sensibile ai miglioramenti dopo riabilitazione, forse perché riflette gli affetti dell'allenamento sugli arti inferiori, comunemente usato nei programmi riabilitativi.

La variante più utilizzata è il *walking test*: come è noto consiste nel far camminare il più velocemente possibile il soggetto lungo un percorso preventivamente misurato per un tempo fissato, in genere 6 o 12 minuti; si tratta senza dubbio del test più frequentemente usato in riabilitazione respiratoria, per la sua semplicità, riproducibilità, tollerabilità e facilità di apprendimento, nonché per la sua attinenza alle attività della vita quotidiana. Inoltre si è dimostrato molto sensibile ai miglioramenti indotti dalla riabilitazione respiratoria. Sembra però correlarsi scarsamente con la severità dell'ostruzione: questo dato potrebbe confermare l'importanza di altri fattori nella genesi della limitazione all'esercizio fisico nei pazienti BPCO.

Gli inconvenienti consistono nell'effetto della pratica e dell'incoraggiamento: uno studio di Larson ha dimostrato un miglioramento progressivo della distanza percorsa in prove successive: per tale motivo viene raccomandata l'esecuzione di almeno due test, distanziati l'uno dall'altro di circa 15 minuti. D'altra parte il semplice incoraggiamento si è dimostrato capace di incrementare la distanza di circa 30 metri, dato che molti studi attribuiscono all'effetto terapeutico. Per tale motivo una standardizzazione del protocollo è essenziale: recentemente l'*American Thoracic Society* ha emanato delle linee guida a tal proposito. La distanza considerata clinicamente significativa è 54 metri.

Infine, abbastanza di recente, ne è stata proposta una versione “accorciata”, su tre minuti, per i pazienti anziani, che sembra possedere buone caratteristiche di riproducibilità.

**Misura della dispnea** Tutti gli autori sono concordi nell'affermare che i programmi di riabilitazione respiratoria sono in grado di migliorare il sintomo

dispnea, sia durante l'esercizio fisico che nello svolgimento delle attività della vita quotidiana. Le scale della dispnea si possono dividere in due gruppi: quelle che misurano la dispnea da sforzo, che viene valutata tramite la scala di Borg (Tabella 8) o la scala analogica visiva (VAS), e quelle che invece misurano la dispnea che insorge durante le attività della vita quotidiana, che può essere valutata tramite il questionario del *Medical Research Council* (MRC) (Tabella 9) con il BDI (*Baseline Dyspnea Index*) e il TDI (*Transitional Dyspnea Index*).

Nella scala di Borg la percezione della dispnea durante esercizio viene graduata su una scala che va da 0 a 10, mentre nella VAS (ved. Cap. 13) il paziente viene invitato a indicare la propria intensità di dispnea su una linea di 100 o 200 mm, le cui estremità corrispondono alla sensazione di "dispnea insopportabile" e "assenza di dispnea".

La misurazione della dispnea è una prova comunemente usata in riabilitazione respiratoria.

La dispnea nelle attività della vita quotidiana può essere misurata con l'MRC o con il BDI/TDI. In quest'ultimo il BDI quantifica la dispnea prendendo in considerazione tre aree: compromissione funzionale, ampiezza del compito e ampiezza dello sforzo, usando per ciascuno uno score che va da 0 (severa) a 4 (assenza); lo score totale perciò, sommando le tre aree, può andare da 0 a 12.

Il cambiamento nella dispnea viene misurato con il TDI: i cambiamenti in ciascuna delle tre aree vengono misurati da uno score che va da -3 (massimo peggioramento) a 0 (nessun cambiamento) a +3 (massimo miglioramento). Lo score totale può pertanto andare da -9 a +9. BDI correla abbastanza con altre misure, mentre TDI si è dimostrato efficace nel dimostrare gli effetti della riabilitazione. Un miglioramento di TDI di 1-2 punti è considerato clinicamente significativo.

**Tabella 8.** Scala di Borg modificata

0	Nessuna	5	Intensa
0,5	Molto molto lieve	6	
1	Molto lieve	7	Molto intensa
2	Lieve	8	
3	Moderata	9	Molto molto intensa
4	Piuttosto intensa	10	insopportabile

**Tabella 9.** *Medical Research Council Dyspnea Scale*

1. Mi manca il respiro solo per sforzi intensi
2. Mi manca il respiro solo se corro in piano o se faccio una salita leggera
3. Cammino più lentamente della gente della mia stessa età quando vado in piano, oppure mi debbo fermare per respirare quando cammino al mio passo in piano
4. Mi devo fermare per respirare dopo che ho camminato in piano per circa 100 metri e/o dopo pochi minuti
5. Mi manca troppo il respiro per uscire di casa o mi manca il respiro quando mi vesto o mi spoglio

## Misure di handicap

*Qualità della vita*: secondo una recente definizione di PW Jones, la qualità della vita è “la quantificazione dell’impatto della malattia sulla vita quotidiana e sullo stato di benessere, in un modo formale e standardizzato”. In campo pneumologico l’asma e la BPCO costituiscono delle patologie “croniche”, per cui l’efficacia di qualsiasi trattamento deve essere vista in termine di miglioramento del livello di malattia e non come curabilità reale. La misura dello stato di salute costituisce pertanto un momento obbligato in qualsiasi protocollo riabilitativo.

D’altra parte la HRQL è un concetto soggettivo, basato sulla percezione individuale della menomazione funzionale: questo spiega come i questionari sono correlati solo debolmente con il grado di ostruzione delle vie aeree, riflettendo la variabilità individuale della percezione dello stato di salute.

Gli strumenti di cui disponiamo quantificano l’impatto che la malattia esercita sulle attività della vita quotidiana, sulla salute e sul benessere, unificando in un unico score gli effetti di processi fisiopatologici che coinvolgono sistemi ed organi diversi: ecco pertanto che vengono misurati sintomi come la dispnea, e la fatica, ma anche l’impatto e il ruolo sociale, lo stato emozionale e la valutazione funzionale.

Il questionario ideale dovrebbe essere contemporaneamente discriminativo, in grado cioè di separare i soggetti con migliore qualità della vita da quelli con peggiore, e valutativo, capace pertanto di rivelare cambiamenti anche piccoli dopo terapia.

I questionari più utilizzati possono essere suddivisi in generici (analizzano lo stato di salute a prescindere dalla causa) e specifici (disegnati per singole patologie) (Tabella 10).

**Tabella 10.** Principali questionari sulla qualità della vita

### Generici

- *Sickness Impact Profile (SIP)*:  
Items: 136; Componenti: 12; Tempo: 30 minuti (intervista); Score: 1 totale, 2 globali (fisico, psicosociale) 1 score per ciascun componente; Risultato: scala da 0 a 100 (peggiore stato di salute).
- *Short Form 36 (SF36)*:  
Items: 36; Componenti: 8; Tempo: 10 minuti (autosomministrabile); Score: 2 globali (fisico, mentale), 1 per ogni componente. Risultato: scala da 0 a 100 (migliore stato di salute).

### Specifici

- *Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)*:  
Items: 20; Componenti: 4 (dispnea, funzione emotiva, mastery, fatica); Tempo: 15 minuti (intervista); Score: 1 totale, 1 per ogni componente. Risultato: scala da 0 a 140 (migliore stato di salute).
- *St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*:  
Items: 76; Componenti: 3 (sintomi, attività, impatto); Tempo: 15 minuti (autosomministrato); Score 1 totale, 1 per ogni componente; Risultato: scala da 0 a 100 (peggiore livello di salute).
- *Maugeri Foundation Respiratory Failure Questionnaire (MRF-28)*:  
Items: 28; Componenti: 3 (attività quotidiana, funzione cognitiva, invalidità); 5 minuti (autosomministrato); Score: 1 totale, 1 per ogni componente; Risultato: scala da 0 a 28 (peggiore stato di salute).

*Questionari generici:* sono disegnati per analizzare lo stato di salute a prescindere dalla patologia che lo influenza. Presentano tuttavia il vantaggio che la loro riproducibilità e affidabilità sono stati verificati per differenti malattie e che la stessa procedura può essere applicata a pazienti diversi; tuttavia, non essendo stati concepiti specificatamente per pazienti respiratori, non si sono dimostrati sufficientemente sensibili nello svelare cambiamenti clinicamente significativi dopo terapia (capacità valutativa).

In particolare il SIP sembra fornire una valida misura del peggiorato stato di salute soprattutto nei pazienti con grave limitazione al flusso ( $FEV_1 < 50\%$  del predetto), mentre non si correla con il livello di ipossiemia, cosa che succede con questionari patologia-specifici. Tutto ciò fa sì che il SIP sia più sensibile nello svelare il progressivo deterioramento dello stato di salute, piuttosto che il miglioramento.

L'SF-36 è più facile da usare rispetto al SIP e sembra costituire una valida misura della salute sia negli asmatici che nei BPCO dimostrandosi capace di svelare miglioramenti dopo trattamento farmacologico, ma non dopo riabilitazione.

*Questionari specifici:* sono stati disegnati per superare la mancanza di sensibilità dei questionari generici.

In particolare il CRQ, che riguarda però solo i pazienti BPCO e non gli asmatici, ha dimostrato di essere abbastanza affidabile, riuscendo a discriminare tra diversi gradi di malattia e di essere sensibile a variazioni dopo terapia. L'utilizzo di una scala di Likert però lascia spazio a differenze soggettive, nella comprensione, percezione e giudizio delle differenze tra i sette punti della scala stessa. Inoltre il dominio della dispnea è individualizzato: i pazienti devono scegliere le aree della vita limitate dal sintomo su base individuale: ciò impedisce la comparazione tra diversi individui; un cambiamento di 0,5 unità per domanda, viene considerato clinicamente significativo.

Il SGRQ è stato invece strutturato per misurare lo stato di salute sia per gli asmatici che per i pazienti BPCO. È uno strumento applicabile anche a studi a lungo termine, standardizzato ed ampiamente validato. Un cambiamento dello score di almeno 4 punti è considerato clinicamente significativo. Rispetto al CRQ presenta il vantaggio di non utilizzare una scala di Likert ma una scelta tra vero o falso in quasi tutti gli items.

Di più recente introduzione è l'MRF-28, composto da soli 28 items ed applicabile anche ai pazienti più severamente compromessi, con insufficienza respiratoria cronica indipendente dalla malattia di base (BPCO, ma anche cifoscoliosi ecc.), dalla terapia (ossigenoterapia a lungo termine o ventilazione meccanica), dall'età o dal sesso. Delle sue tre componenti una, le attività della vita quotidiana, è comune agli altri questionari, mentre le altre due rappresentano la vera novità. In particolare la funzione cognitiva definisce gli effetti di essa sulle attività della vita quotidiana, mentre l'invalidità include l'esperienza dell'isolamento sociale e della dipendenza da altri.

## Misure complementari

**Funzione dei muscoli periferici** Come già detto in precedenza la forza dei muscoli periferici, e segnatamente del quadricipite nei BPCO è ridotta in maniera significativa rispetto ai soggetti normali; inoltre contribuisce alla limitazione all'esercizio e al consumo di risorse sanitarie. Una misurazione della forza del quadricipite, rilevata tramite dinamometro, può pertanto avere una sua importanza.

**Sopravvivenza** I migliori predittori di sopravvivenza sembrano essere la gravità dell'ostruzione bronchiale, l'ipossiemia arteriosa, il grado di ipertensione polmonare e il peso corporeo; recentemente Bowen ha dimostrato che un incremento della distanza coperta al test del cammino su 12 minuti dopo ciclo riabilitativo costituisce un indice prognostico favorevole in pazienti affetti da BPCO di grado moderato-severo. Anche se la letteratura in proposito è scarsa, la evidenza che la riabilitazione può influenzare in maniera positiva diversi outcomes (peso, ipossiemia, tolleranza allo sforzo ecc.) avvalorava l'ipotesi che la riabilitazione possa migliorare la sopravvivenza nei pazienti BPCO.

**Valutazione nutrizionale** È ben noto che le anomalie nutrizionali, perdita di peso e marcata riduzione della massa magra, sono spesso presenti nella BPCO avanzata; d'altra parte la denutrizione è un forte predittore negativo della sopravvivenza, indipendente dal FEV<sub>1</sub>. Ecco pertanto che una valutazione iniziale, con rilevamento del *Body Mass Index*, e la eventuale correzione di queste anomalie può avere una sua importanza.

**Utilizzo delle risorse sanitarie** I pazienti affetti da patologie respiratorie croniche costituiscono una categoria di forti consumatori di risorse sanitarie, intese sia come costi diretti (ricoveri ospedalieri, uso di farmaci, visite al pronto soccorso ecc.), che indiretti (assenza dal lavoro, riduzione dell'aspettativa di vita). Anche se è ormai universalmente accettato che la riabilitazione respiratoria migliora la tolleranza allo sforzo, la dispnea e la qualità della vita, pochi sono i lavori che valutano l'aspetto economico. È pur vero che la letteratura riporta diversi lavori che sottolineano come un programma riabilitativo sia in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni e di giorni di ospedalizzazione durante l'anno, ma sono assai scarsi gli studi randomizzati controllati.

## Lettere consigliate

- Ambrosino N, Bellone A, Gigliotti (2001) Raccomandazioni sulla Riabilitazione Respiratoria. *Rass Patol App Resp* 16:164-180
- American Thoracic Society Statement (2002) Guidelines for the six-minute Walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111-117
- Bach JR (1993) Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 104:553-562
- Bach JR (2002) Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS *Chest* 122:92-98
- Baldi S, Rapellino M, Mancuso M et al (2000) *Rass Pat App Resp* 15:483-48
- Bendstrup KE, Ingenman Jensen J, Holm S et al (1997) Out-patient rehabilitation improves activities of daily living, quality of life, and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 10:2801-2806
- Bernard S, LeBlanc P, Martin DH et al (1998) Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:629-634
- Bishop A, Gayan-Ramirez G, Rollier H et al (1997) Intermittent inspiratory muscle training induces fiber hypertrophy in rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1583-1589
- Black LF, Hyatt RE (1969) Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 99:696-702
- Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS et al (2000) Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 118:697-703
- Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG et al (2003) Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not? A five-year study. *Pediatr Pulmonol* 35:208-213
- Cahalin LP, Braga M, Matsuo Y et al (2002) Efficacy of diaphragmatic breathing in persons with chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *J Cardiopulm Rehabil* 22:7-21
- Carone M, Bertolotti G, Anchisi F et al (1999) Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. *Eur Respir J* 13:1293-1300
- Carrieri-Kohlman V, Douglas MK, Gormley JM et al (1993) Desensitization and guided mastery: treatment approaches for the management of dyspnea. *Heart Lung* 22:226-234
- Chailleux E, Fauroux B, Binet F et al (1996) Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTA-DIR Observatory. *Chest* 109:741-749
- Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E et al (2000) Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 15:816
- Clini E, Foglio K, Bianchi L et al (2001) In-hospital short-term training program in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 120:1500-1505
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C et al (1996) Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) *Am J Respir Crit Care Med* 154:959-967
- Couser JI Jr, Guthmann R, Hamadeh MA et al (1995) Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest* 107:730-734
- Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF et al (1997) The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 112:1534-1538
- Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S et al (1999) Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:2018-2027
- Crockoft AE, Saunders MJ, Berry G (1981) Randomized controlled trial of rehabilitation in chronic respiratory disability. *Thorax* 36:2003-2005

- de Torres JP, Pinto-Plata V, Ingenito E et al (2002) Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD *Chest* 121:1092-1098
- Decramer M, Gosselink R, Trooster T et al (1997) Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 10:417-423
- Devine EC, Pearcy J (1996) Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Educ Couns* 29:167-178
- Doffman S, Hawkins P (2001) Shuttle walking test. *Thorax* 56:895-896
- Donner CF, Howard P (1992) Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with recommendations for its use. Report of the European Respiratory Society Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group (S.E.P.C.R. Rehabilitation Working Group). *Eur Respir J* 5:266-275
- Dyer CA, Singh SJ, Stockley RA et al (2002) The incremental shuttle walking test in elderly people with chronic airflow limitation. *Thorax* 57:34-38
- Elkins MR, Jones A, Schans C (2004) Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003147
- Emery AEH (1998) The muscular dystrophies. *BMJ* 117:901-908
- Emtner M, Finne M, Stalenheim G (1998) High-intensity physical training in adults with asthma. A comparison between training on land and in water. *Scand J Rehabil Med* 30:201-209
- Esau SA, Bellemare F, Grassino A et al (1983) Changes in relaxation rate with diaphragmatic fatigue in humans. *J Appl Physiol* 54:1353-1360
- Ferrari K, Goti P, Misuri G et al (1997) Chronic exertional dyspnoea and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 175:311-319
- Fishman AP (1994) Pulmonary rehabilitation research: NIH workshop summary, *Am J Respir Crit Care Med* 149:825-833
- Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N (2001) Is it usefully to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with Chronic Airway Obstruction? A two-year controlled study. *Chest* 119:1696-1704
- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G et al (1999) Long term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction (CAO). *Eur Respir J* 11:125-132
- Gerardi DA, Lovett ML, Benoit-Connors JZ et al (1996) Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 9:431-435
- Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ et al (2002) Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2
- Goldstein RS, Gork EH, Stubbing D et al (1994) Randomized controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 344:1394-1397
- Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH et al (1997) Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 112:370-379
- Gosselin N, Lambert K, Poulain et al (2003) Endurance training improves skeletal muscle electrical activity in active COPD patients. *Muscle Nerve* 28:744-753
- Gosselink R, Decramer M (2000) Muscle training in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir Mon* 13:99-110
- Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P et al (2000) Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients *Arch Phys Med Rehabil* 81:747-751
- Gosselink R, Wagenaar RC, Rijswijk H et al (1995) Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1136-1142
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M (1996) Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:976-980

- Gozal D, Thiriet T (1999) Respiratory muscle training in neuromuscular disease: long-term effects on strength and load perception. *Med Sci Sports Exerc* 31:1522-1527
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al (2000) Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet* 355:362-368
- Gross D, Ladd HW, Riley EJ et al (1980) The effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegic. *Am J Med* 68:27-35
- Guell R, Casan P, Belda J et al (2000) Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. *Chest* 117:976-983
- Harik-Khan RI, Wise RI, Fozard GL (1998) Determinants of maximal expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1459-1464
- Hodgkin JE, Balchum OJ, Kass I et al (1975) Chronic obstructive airway disease: current concepts in diagnosis and comprehensive care. *JAMA* 232:1243
- Iriberry M, Galdiz JB, Gorostiza A et al (2002) Comparison of the distances covered during 3 and 6 min walking test. *C Respir Med* 96:812-819
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH (1989) Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clin Trials* 10:407-415
- Jones AP, Rowe BH (2004) Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1
- Jones AP, Rowe BH (2000) Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000045
- Jones PW (1997) Quality of life measurement: the value of standardization. *Eur Respir J Rev* 7:46-49
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al (1992) Self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 145:1321-1327
- Kang SW, Bach JR (2000) Maximum insufflation capacity: and cough flows in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 79:222-227
- Ketelaars CAJ, Huyer Abu-Saad H et al (1997) Long-term outcome of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 112:363-369
- Klefbeck B, Hamrah Nedjad J (2003) Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 84:994-999
- Klefbeck B, Lagerstrand L, Mattsson E (2000) Inspiratory muscle training in patients with prior polio who use part-time assisted ventilation. *Arch Phys Med Rehabil* 81:1065-1071
- Koessler W, Wanke T, Winkler G et al (2001) 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest* 120:765-769
- Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS (1997) The components of a respiratory rehabilitation program: a systematic overview. *Chest* 111:1077-1088
- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH et al (1996) Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 348:1115-1119
- Larson JL, Covey MK, Vitalo CA et al (1996) Reliability and validity of the 12-minute distance walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nursing Res* 45:818-822
- Lewis D, Bell SK (1995) Pulmonary rehabilitation, psychosocial adjustment, and use of healthcare services. *Rehabil Nurs* 20:102-107
- Liaw MY, Lin MC, Cheng PT et al (2000) Resistive inspiratory muscle training: its effectiveness in patients with acute complete cervical cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 81:752-756
- Lisboa C, Munoz V, Beroiza T et al (1994) Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 7:1266-1274
- Lisboa C, Villafranca C, Leiva A et al (1997) Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance. *Eur Respir J* 10:537-542

- Lyall RA, Donaldson N, Fleming T et al (2001) A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 57:153-156
- Mahler D, Guyatt GH, Jones PW (1998) Clinical measurement of dyspnea. In: Mahler D (ed) *Dyspnea*. Marcel Dekker, New York, pp 149-198
- Mahler DA, Harver A (1996) *Dyspnea*. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary rehabilitation*. Marcel Dekker, New York, pp 97-116
- Main E, Prasad A, Schans C (2005) Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002011
- Maltais F, Le Blanc P, Simard C et al (1996) Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154:442-447
- Marciniuk DD, Gallagher CG (1994) Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 15:287-303
- Markovitz GH, Cooper CB (1998) Exercise and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 4:272-280
- Markstrom A, Sundell K, Lysdahl M et al (2002) Quality-of-life evaluation of patients with neuromuscular and skeletal diseases treated with noninvasive and invasive home mechanical ventilation. *Chest* 122:1695-1700
- Nava S (1998) Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil* 79:849-854
- Niedermaier MS, Clemente PH, Fein AM et al (1991) Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are independent of lung function. *Chest* 99:798-804
- Novitch RS, Thomas HM (1996) *Pulmonary rehabilitation in chronic interstitial disease*. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary Rehabilitation*. Marcel Dekker, New York, pp 683-700
- Orlik T, Sands D (2001) Long-term efficiency study of selected chest physiotherapy methods used in the treatment of cystic fibrosis. *Med Wieku Rozwoj* 5:245-257
- Phillips GE, Pike SE, Jaffe A (2004) Comparison of active cycle of breathing and high-frequency oscillation jacket in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 37:71-75
- Pulmonary rehabilitation (1999) Official Statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1666-1682
- Ram FS, Robinson SM, Black PN (2000) Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med* 34:162-167
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R et al (2002) Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1491-1497
- Raphael JC, Chevret S, Chastang C et al (1987) Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. *Rev Mal Respir* 4:195-197
- Reardon J, Awad E, Normandin E et al (1994) The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 105:1046-1052
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM et al (1995) Effect of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 122:823-832
- Ries AL, Moser KM (1982) Predicting treadmill-walking speed from cycloergometry exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 126:924-927
- Ringbaek TJ, Broendum E, Hemmingsen L et al (2000) Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Exercise twice a week is not sufficient! *Respir Med* 94:150-154
- Sanchez Riera H, Dapena Fernandez FJ, Gomez Dominguez F et al (1999) Comparative study of the efficacy of 2 respiratory physiotherapy protocols for patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 35:275-279

- Sanchez Riera H, Montemayor Rubio T, Ortega Ruiz F et al (2001) Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise performance, and quality of life. *Chest* 120:748-756
- Schols AM, Slangen J, Volovics L et al (1998) Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1791-1797
- Simonds AK, Muntoni F, Heather S et al (1998) Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 53:949-952
- Simpson JM, Valentine J, Worsfold (2002) The Standardized Three-metre Walking Test for elderly people (WALK3m): repeatability and real change. *C Clin Rehabil* 16:843-850
- Smith K, Cook D, Guyatt GH et al (1992) Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 145:533-539
- Stiebellehner L, Quittan M, End A et al (1998) Aerobic endurance training program improves exercise performance in lung transplant recipients. *Chest* 113:906-912
- Traver GA, Cline MG, Burrows B (1979) Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 119:895-902
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M (2000) Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 109:207-212
- van der Schans C, Prasad A, Main E (2000) Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001401
- van der Schans CP, Ruben BK, Olseni L et al (1999) In: Ambrosino N, Donner CF, Rampulla C (eds) *Advances in Rehabilitation: Topics in pulmonary rehabilitation*. Maugeri Foundations Book, Pavia, pp 229-244
- van Veldhoven NH, Vermeer A, Bogaard JM et al (2001) Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil* 15:360-370
- Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R et al (2004) Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 29:267-274
- Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL (2003) A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 48:24-28
- Vitacca M, Clini E, Bianchi L et al (1998) Acute effects of deep diaphragmatic breathing in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 11:408-415
- Wang TG, Wang YH, Tang FT et al (2002) Resistive inspiratory muscle training in sleep-disordered breathing of traumatic tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 83:491-496
- Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R et al (1998) Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 12:363-369
- Weiner P, Magadle R, Beckerman M et al (2003) Specific expiratory muscle training in COPD. *Chest* 124:468-473
- Weiner P, Man A, Weiner M et al (1997) The effect of incentive spirometry and inspiratory muscle training on pulmonary function after lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:552-557
- Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A et al (1981) Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 36:752-758
- Wijkstra PJ, TenVergert EM, Van Altena R et al (1994) Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ). *Thorax* 49:465-467
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC et al (1989) Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 139:1435-1438
- Winkler G, Zifko U, Nader A et al (2000) Dose-dependent effects of inspiratory muscle training in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 23:1257-1260

- Witek TJ Jr, Mahler DA (2003) Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J* 21:267-272
- Wykstra PJ, Van Altens R, Kraan J et al (1994) Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 7:269-273
- Yohannes AM (2001) Pulmonary rehabilitation and outcome measures in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gerontology* 47:241-245
- Zanotti E, Felicetti G, Maini M et al (2003) Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 124:292-296
- Zhu E, Petrof BJ, Gea J et al (1997) Diaphragm muscle fiber injury after inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1110-1116
- Zu Wallack RL, Patel K, Reardon J et al (1991) Predictors of improvement in the 12-minute walking distance following a six-week outpatient pulmonary rehabilitation program. *Chest* 99:805-808

## Ossigenoterapia

C. TERZANO, R. PACILIO

### Introduzione

Il trattamento dell'insufficienza respiratoria mediante somministrazione di ossigeno rappresenta uno dei cardini della terapia medica, sia in ambito ospedaliero che extra ospedaliero, ed è di stretta competenza dello specialista pneumologo.

L'ossigeno è un elemento chimico presente in natura sotto forma di gas inodore, incolore ed insapore. Non è infiammabile, ma favorisce la combustione.

Presenta molecola biatomica, stabile, che liquefa alla temperatura di  $-183^{\circ}\text{C}$ .

Si può preparare in laboratorio per decomposizione termica di ossidi o perossidi, mentre industrialmente si prepara per distillazione dell'aria liquida.

In tale operazione, effettuata a  $-196^{\circ}\text{C}$ , si distilla prima l'azoto e, successivamente a  $-183^{\circ}\text{C}$ , si distilla l'ossigeno.

La scoperta dell'ossigeno è dovuta al francese Antoine Lavoisier che, nel 1777, lo definì con il termine "oxygine", dal greco oxy = acido e gen = generatore, ritenendolo, in modo chiaramente errato, il principale elemento coinvolto nella formazione degli acidi.

Le prime applicazioni in medicina dell'ossigeno risalgono alla fine del settecento, grazie a J. Priestly che applicò con successo tale nuova terapia ad un malato con insufficienza respiratoria.

Nel 1887, George Holzapple tratta con successo un caso di polmonite pneumococcica mediante ossigeno ricavato artigianalmente attraverso il mescolamento in un unico contenitore di cloruro di potassio e ossido di manganese.

L'applicazione dell'ossigeno come presidio medico nei problemi respiratori prosegue poi anche nel corso della prima guerra mondiale per risolvere crisi respiratorie e forme di avvelenamento da vapori tossici.

Successivamente, l'ossigeno cominciò ad essere esteso anche per il trattamento degli edemi polmonari (Leonard Hill) oltre che delle polmoniti lobari (Alvin Barach). A quest'ultimo va senz'altro il merito di aver iniziato l'era della moderna ossigenoterapia.

A. Barach mise infatti a punto la prima tenda ad ossigeno per il trattamento della polmonite lobare grave, nonché i primi apparecchi portatili per la fornitura di ossigeno a pazienti enfisematosi al fine di alleviarne la dispnea.

Anche se la tenda ad ossigeno rappresentò il primo tentativo di applicare l'ossigenoterapia nella realtà clinica, esso fu gravato da molti inconvenienti quali la dimensione della tenda e, soprattutto, la mancanza di metodiche rapide per la

determinazione del  $O_2$  e del  $CO_2$  ematico. Questo spiega il gran numero di decessi registrati, probabilmente per carbonarcosi.

Dal 1960 inizia la moderna era dell'ossigenoterapia grazie ad una serie di studi che hanno potuto dimostrare i benefici dell'ossigenoterapia in pazienti con insufficienza respiratoria cronica e all'introduzione dell'apparecchio per emogasanalisi, che ha permesso una valutazione più diretta della funzione respiratoria. Ciò ha consentito di dividere in due categorie di base il deficit respiratorio acuto: 1) l'insufficienza di ossigenazione manifestata dall'ipossiemia; 2) l'insufficienza della ventilazione manifestata dall'acidosi respiratoria acuta.

## Trasporto dell'ossigeno

La quantità di ossigeno trasportata ai tessuti nell'unità di tempo ( $DO_2 = \text{oxigen delivery}$ ) può essere calcolata moltiplicando la portata cardiaca  $Q$  per il contenuto arterioso di ossigeno,  $CaO_2$ , attraverso la formula:

$$DO_2 = Q \times CaO_2$$

dove  $CaO_2$  è dato dalla somma fra:

- ossigeno disciolto nel sangue =  $0,03 \text{ ml} \times l$ , cioè 3 ml per ogni litro di sangue
- quota di ossigeno combinato con l'Hb (ogni litro di sangue contiene in media 147 g di Hb).

Poiché ogni molecola di Hb ha la capacità di fissare 4 molecole di ossigeno, ogni litro di sangue dovrebbe essere capace di trasportare 0,00912 moli di ossigeno pari a 204 ml di ossigeno.

Nella realtà 1 litro di sangue trasporta in media 197 ml di ossigeno cioè 1,34 ml di ossigeno per ogni grammo di Hb che moltiplicato per i 147 g di emoglobina contenuti in ogni litro di sangue, consente di ottenere 197 ml di ossigeno.

La  $CaO_2$  sarà data dalla concentrazione emoglobinica moltiplicata per 1,34 e per la saturazione dell'Hb, cioè:

$$CaO_2 = Q \times Hb \times SatO_2 \times 1,34$$

Pertanto il trasporto dell'ossigeno coinvolge principalmente tre apparati: respiratorio, cardiocircolatorio ed emopoietico.

Una ipossiemia perciò potrà dipendere da: alterazioni dei parametri respiratori, ridotta portata cardiaca, alterazioni ematopoietiche (anemie, Hb patologiche, ecc.).

Aumentando la pressione parziale dell'ossigeno attraverso la somministrazione esterna di ossigeno si otterrà un aumento della  $PaO_2$  e della  $SpO_2$ , anche se tale aumento sarà in funzione del rapporto ventilazione/perfusione.

Improvvisi richieste di ossigeno da parte dei tessuti periferici vengono evase principalmente attraverso il parametro cardiocircolatorio con un incremento della portata fino a 3-4 volte e con conseguente aumento del  $DO_2$  fino a 3-4 volte. Il paramero ventilatorio invece non apporterà apprezzabili aumenti del contenuto arterioso.

## Ipossiemia e ipossia

Ipossia ed ipossiemia rappresentano due termini spesso confusi fra loro.

Per ipossia si intende la ridotta distribuzione di ossigeno ai tessuti periferici. L'ipossiemia è invece una riduzione del contenuto di ossigeno nel sangue arterioso circolante. Spesso l'ipossiemia è la causa più frequente di una ipossia. Tuttavia vi sono dei casi in cui si ha una ipossia senza avere ipossiemia, cioè il sangue arterioso ha un normale contenuto di ossigeno. Questo avviene nel caso di: grave insufficienza cardiaca, shock, avvelenamento da monossido di carbonio o da cianuro.

Possibili cause di una ipossiemia sono rappresentate da: a) riduzione del contenuto di ossigeno nell'aria inspirata dal paziente (asfissia, elevata altitudine, ecc); b) squilibrio ventilazione/perfusione: asma, BPCO, malattia polmonare diffusa; c) ipoventilazione di origine centrale (edema cerebrale, overdose da narcotici ecc); d) paralisi dei muscoli respiratori; e) *shunt* destro-sinistro: polmoniti, edema polmonare cardiogeno, ARDS, atelettasia.

L'*ipoventilazione alveolare* è causa di una caduta della  $\text{PaO}_2$  cui corrisponde un aumento della  $\text{PaCO}_2$ . L'ipossiemia conseguente allo *squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione* è facilmente correggibile. Infatti, aumentando la pressione inspiratoria dell'ossigeno a livello degli alveoli scarsamente ventilati, è possibile ottenere  $\text{PaO}_2$  in grado di saturare completamente il sangue venoso capillare. Per tale motivo i pazienti con BPCO o asma acuto possono essere trattati con modiche quantità di ossigeno supplementare. Nello *shunt* intrapolmonare destro-sinistro, invece, difficilmente la terapia con ossigeno supplementare è in grado di correggere l'ipossiemia, considerato che la pressione alveolare dell'ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ) è estremamente scarsa nelle regioni polmonari prive di ventilazione. In questo caso sarà necessario somministrare alte concentrazioni di  $\text{O}_2$  o applicare modalità terapeutiche quali la pressione positiva tele-inspiratoria (PEEP) e il decubito del paziente con il lato malato più in alto, che aiuta a diminuire la perfusione e lo *shunt* nell'area interessata. Da notare che l'applicazione della PEEP tende a peggiorare sia il trasporto sistemico dell'ossigeno che l'ossigenazione dei tessuti nonostante il miglioramento della  $\text{PaO}_2$ . Nel caso di applicazione della PEEP sarà pertanto necessario un accurato monitoraggio emodinamico, soprattutto in presenza di ipovolemia.

La  $\text{PaO}_2$ , a sua volta, varia in funzione di diversi parametri, quali: età del paziente, posizione assunta dal paziente (seduta, supina, prona, laterale), altitudine, concentrazione di Hb, pressione parziale dell'ossigeno nell'aria respirata, ed andrebbe calcolata paziente per paziente attraverso la formula:  $103,5 - (0,42 \times \text{età})$ ; infatti tale valore tende a ridursi con l'età del paziente stesso. Ad esempio a 20 anni è pari a 90 mmHg, ad 80 anni invece è pari a circa 60-70 mmHg.

La  $\text{PaO}_2$  si misura in millimetri di mercurio (mmHg), ma è possibile esprimerla anche in kiloPascal (kPa): 1 kPa equivale a 7,5 mmHg mentre 1 mmHg equivale a 0,133 kPa.

I valori standard della  $\text{PaO}_2$  fanno riferimento a condizioni esterne ben definite: concentrazione esterna di  $\text{O}_2$  pari al 21% ( $\text{FiO}_2 = 21\%$ ) e temperatura cor-

porea pari a 37°C. Variazioni di tali parametri sono comunque interpretati dall'emogasanalizzatore stesso che ci evita così di far ricorso a complessi calcoli.

Dal punto di vista pratico l'*ipossiemia* viene distinta in: *lieve*, se la PaO<sub>2</sub> è pari o di poco superiore a 60 mmHg; *moderata*, se la PaO<sub>2</sub> è compresa fra 45-59 mmHg; *grave*, se la PaO<sub>2</sub> è al di sotto di 45 mmHg.

## Saturimetria

Il saturimetro (o pulsossimetro) è un piccolo strumento che va applicato all'estremità del dito del paziente al fine di valutare la saturazione del sangue arterioso (SpO<sub>2</sub>) e la frequenza cardiaca (Fig. 1).

Guardando all'interno dello strumento ove viene applicato il dito del paziente è possibile osservare una luce rossa.

Il saturimetro, che in realtà è un colorimetro misura, tramite questo fascio di luce rossa, l'emoglobina ossigenata nell'arteriola digitale. Attraverso un rettangolo posto nella parte del sensore connessa al cavetto vengono emessi dei raggi luminosi della banda del colore rosso. Tali raggi vengono poi captati, dopo aver attraversato i tessuti, da un altro rettangolo posizionato sul lato opposto. Infatti l'emoglobina ossigenata assorbe luce rossa di lunghezza d'onda differente da quella assorbita dall'emoglobina ridotta. L'Hb ossigenata assorbe luce nello spettro del rosso, mentre quella ridotta assorbe luce nello spettro vicino all'infrarosso.

Il fascio di luce attraversa quindi il vaso sanguigno e in base al tipo di luce assorbita ci fornisce la saturazione di ossigeno i cui valori normali sono compresi fra 95 e 99%. Il 100% si può osservare solo nei soggetti che iperventilano (Tabella 1).



**Fig. 1.** Pulsossimetro con memoria utilizzabile anche per la valutazione e lo screening delle desaturazioni notturne

**Tabella 1.** Valori della saturimetria: classificazione in base alla gravità

97-100	Valore normale
90-96	Lieve ipossia, somministrare ossigeno
85-90	Ipossia grave, somministrare ossigeno ad alti flussi
< 85	Ipossia gravissima, rischio di arresto cardiaco

In alcuni casi poi, il saturimetro potrebbe non funzionare affatto. Infatti nei casi di shock, grave ipotensione, ipotermia e vasocostrizione, mancano del tutto le pulsazioni nell'arteriola digitale, condizione essenziale per il corretto funzionamento del saturimetro.

Vi sono, all'opposto, delle condizioni in cui il saturimetro è addirittura più affidabile dell'EGA (emogasanalisi). Nel caso di pazienti leucemici con un numero di globuli bianchi superiore a 50000, infatti, l'EGA può risultare falsamente ipossiémica mentre in realtà i leucociti in eccesso consumano rapidamente l'ossigeno nella siringa utilizzata per il prelievo arterioso.

## Quando iniziare l'ossigenoterapia

L'ossigenoterapia deve essere applicata ogni qualvolta la  $PaO_2$  del paziente scende al di sotto dei 60 mmHg e la  $SpO_2 < 90\%$ , al fine di riportare la  $PaO_2$  a valori normali (75-100 mmHg) e la saturazione ossiemoglobinica ( $SpO_2$ )  $\geq 90\%$ .

La  $PaO_2$  dipende da 4 fattori fondamentali: 1) pressione parziale dell'ossigeno nella miscela gassosa inspirata<sup>(1)</sup>; 2) dalla ventilazione alveolare; 3) dal rapporto ventilazione/perfusione; 4) dalla capacità di diffusione della membrana alveolo capillare.

È pertanto facilmente intuibile quando si può verificare ipossiémia: a) ad elevate altitudini, per la bassa pressione parziale dell'ossigeno; b) in presenza di ipoventilazione alveolare; c) in presenza di patologie cardiache o respiratorie che alterano i processi diffusivi o il rapporto ventilazione/perfusione (V/Q).

## Cause di ipossiémia cronica

Le cause di ipossiémia cronica possono essere sia polmonari che non. Fra le cause respiratorie distinguiamo patologie ostruttive, restrittive e di tipo misto.

Fra le patologie respiratorie di tipo ostruttivo trovano spazio tutte quelle affezioni del polmone caratterizzate da una ostruzione a livello sia delle grandi sia delle piccole vie aeree quali: asma, bronchite cronica, enfisema.

In tali casi l'ipossiémia è determinata dalla limitazione al flusso aereo di tali pazienti che, se in un primo momento provoca solo ipossiémia, successivamente si associa ad ipercapnia per l'alterazione del rapporto V/Q. Infatti, accanto a zone con elevato rapporto V/Q coesistono aree con basso rapporto V/Q che in una

---

<sup>(1)</sup> La pressione parziale dell'ossigeno a livello del mare è di 158 mmHg, mentre quella dell'anidride carbonica è pari a 0,3 mmHg; invece, le pressioni parziali dell'aria che espiriamo, sono pari a 116 mmHg e 29 mmHg rispettivamente per l'ossigeno e l'anidride carbonica, in quanto non tutto l'ossigeno inspirato viene utilizzato. Per tale motivo esiste la possibilità di fare la respirazione bocca a bocca, cioè l'aria che noi espiriamo e quindi mandiamo nei polmoni della persona soccorsa ha ancora una grossa quantità di ossigeno utilizzabile in questa situazione di emergenza.

prima fase determinano solo lieve ipossiemia grazie al fenomeno della vasocostrizione ipossica.

Fra le patologie respiratorie di tipo restrittivo, invece, rientrano tutte quelle affezioni del polmone in cui risulta compromessa l'espansione del polmone stesso durante gli atti respiratori per cause differenti, che possono essere di natura parenchimale (fibrosi polmonare o pneumotorace), di natura osteo articolare (cifoscoliosi o spondilite anchilosante), di natura neuromuscolare (sclerosi laterale amiotrofica, poliomielite, distrofie ecc.).

Infine fra le patologie respiratorie di tipo misto ricordiamo le pneumoconiosi e l'obesità severa in pazienti BPCO.

Fra le cause di ipossiemia extra-polmonare è necessario includere le apnee ostruttive del sonno, le patologie cardiovascolari (ipertensione polmonare primitiva e ipertensione polmonare post embolica), le cardiopatie congenite cianogene, alcune epatopatie.

## Segni e sintomi di ipossiemia

La diminuzione del contenuto di ossigeno determina una situazione di ipossia cellulare che può essere compensata inizialmente da un aumento della gittata cardiaca nel tentativo di mantenere una  $PO_2$  adeguata.

Tuttavia in situazioni di ipossiemia acuta tutto ciò non basta e la prima e più immediata conseguenza è la compromissione della funzione cerebrale. Ad una  $PaO_2$  di 55 mmHg compaiono infatti gravi effetti collaterali, quali i disturbi della memoria recente. Con valori di  $PaO_2$  alveolare inferiori a 60 mmHg si manifesta vasocostrizione polmonare ipossica ed ipertensione arteriosa polmonare che possono condurre rapidamente al cuore polmonare. Si può osservare anche aumentata produzione di eritropoietina da parte dei reni con conseguente aumento della eritrogenesi ed aumento quindi dell'ematocrito e della viscosità del sangue (ulteriore contributo all'ipertensione polmonare).

Inoltre, l'attivazione dei riflessi chemorecettoriali arteriosi determina un aumento del drive respiratorio e quindi un incremento del lavoro ventilatorio.

Segnali caratteristici della ipossiemia sono rappresentati dalla dispnea e dalla cianosi cui si associa l'ippocratismo digitale (dita a bacchetta di tamburo e unghie a vetro d'orologio) (Tabella 2).

**Tabella 2.** Sintomi di ipossia tissutale

- 
- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| • Dispnea                      | • Ipotensione da vasodilatazione periferica |
| • Cianosi                      | • Confusione mentale acuta (delirium)       |
| • Iperventilazione (tachipnea) | • Alterazione dello stato mentale           |
| • Tachicardia                  | • Coma                                      |
| • Aritmie                      |   |
-

## Indicazioni principali dell'ossigenoterapia

Obiettivo principale dell'ossigenoterapia è quello di riportare alla norma il contenuto di ossigeno del sangue arterioso: una  $\text{PaO}_2$  arteriosa  $\geq 60$  mmHg e una saturazione  $\geq 90\%$ .

Infatti, osservando la curva di dissociazione dell'emoglobina, possiamo notare che, proprio per la sua forma sigmoide, ad ogni riduzione del valore della  $\text{PaO}_2$  al di sotto di 60 mmHg corrisponde una desaturazione molto elevata, mentre al di sopra di tale valore ogni ulteriore aumento della  $\text{PaO}_2$  non corrisponde ad un evidente aumento della saturazione di ossigeno (Fig. 2).

In pratica la  $\text{PaO}_2$  deve essere mantenuta sempre al di sopra di tale valore perché ad una sua ulteriore diminuzione corrisponderà una brusca caduta della saturazione di ossigeno.

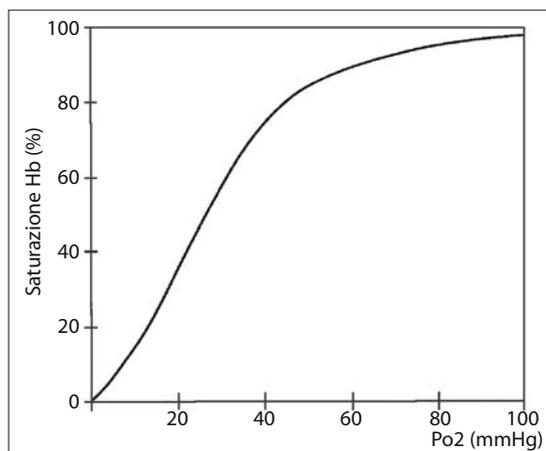
Vediamo quindi sinteticamente quali sono i principali meccanismi fisiopatologici che sono alla base dell'ipossitemia arteriosa.

### Ipoventilazione

Si tratta di una condizione caratterizzata da una riduzione della ventilazione/minuto e quindi anche della ventilazione alveolare. La  $\text{PaO}_2$  arteriosa dipende dalla  $\text{PO}_2$  alveolare. Quest'ultima a sua volta dipende dalla velocità di diffusione dell'ossigeno attraverso la membrana alveolo-capillare e dalla velocità con cui l'aria alveolare viene nuovamente arricchita di ossigeno grazie ai continui atti respiratori. Tuttavia se questi diminuiscono si avrà una riduzione della  $\text{PaO}_2$  arteriosa.

### Riduzione della diffusione

In un polmone normale, la  $\text{PaO}_2$  arteriosa è uguale a quella alveolare. La diffusione dell'ossigeno attraverso la membrana alveolo-capillare è soggetta alla legge di Fick. Questa stabilisce che la velocità di trasferimento di un gas attraverso una lamina di tessuto è direttamente proporzionale all'area del tessuto ed alla differen-



**Fig. 2.** Curva di dissociazione dell'emoglobina per valore di Hb pari a 15 g/dl

za di pressione parziale che vige tra i due lati della lamina ed inversamente proporzionale allo spessore della lamina stessa. Quindi ogni aumento di spessore della membrana alveolo-capillare si traduce in un riduzione del passaggio di ossigeno dall'aria alveolare al sangue arterioso polmonare con conseguente ipossiemia.

### **Shunt**

Rappresenta una condizione in cui il sangue venoso misto raggiunge la circolazione sistemica senza che avvengano gli scambi gassosi nel polmone a livello alveolo capillare. Normalmente una piccola quota di sangue non ossigenato giunge direttamente nel ventricolo sinistro ma si tratta di uno *shunt* fisiologico e senza grosse conseguenze per la PaO<sub>2</sub> arteriosa. Quando però si verificano comunicazioni anomale fra grande e piccola circolazione si manifesta ipossiemia più o meno marcata. Una sua peculiarità è data dal fatto che in questi soggetti la somministrazione esterna di ossigeno anche al 100% non risolve il problema dal momento che il sangue continua a non passare per gli alveoli polmonari malgrado la PaO<sub>2</sub> alveolare sia aumentata.

### **Alterazione del rapporto ventilazione perfusione**

Si tratta della causa di ipossiemia di gran lunga più frequente. È una situazione in cui si osservano zone del polmone normalmente ventilate, ma poco perfuse (elevato rapporto V/Q). In questo caso, pur essendoci elevati valori di PaO<sub>2</sub> alveolare, il contenuto di ossigeno del sangue arterioso aumenta di poco perché la curva di dissociazione dell'Hb è oramai quasi orizzontale e quindi non ulteriormente migliorabile; oppure si realizzano zone poco ventilate, ma normalmente perfuse (basso rapporto V/Q) e in questo caso si verifica il contrario: la PaO<sub>2</sub> alveolare è molto più bassa (vedi curva di dissociazione dell'Hb).

Si capisce bene pertanto che le zone iperventilate non possono compensare le zone ipoventilate perché ad una iperventilazione non corrisponde una "iperossigenazione" del sangue arterioso.

L'obiettivo principale dell'ossigenoterapia è quello di correggere l'ipossia alveolare e/o tessutale. Tuttavia l'ipossia tessutale non è corretta dall'ossigenoterapia da sola, considerato che la somministrazione di ossigeno ai diversi tessuti dipende da un adeguato funzionamento del sistema cardiovascolare (flusso e *output* cardiaco), ematico (Hb e sua affinità per l'ossigeno) e respiratorio (pressione dell'ossigeno arterioso e ottimale funzionamento della parete toracica, dei muscoli respiratori, delle vie aeree e del parenchima polmonare nonché dei centri respiratori bulbari, del midollo spinale e del sistema endocrino). Il rifornimento di ossigeno ai tessuti dipende da molti fattori, quali la ventilazione, la diffusione attraverso la membrana alveolo-capillare, l'emoglobina, l'*output* cardiaco e la perfusione tessutale.

In occasione di uno stato di insufficienza respiratoria, si realizza un'inabilità a mantenere i gas ematici entro livelli normali ( $\geq 60$  mmHg) con o senza una pressione parziale di CO<sub>2</sub> entro i limiti di normalità (37-43 mmHg nel sangue arterioso).

## Tipi di insufficienza respiratoria

L'insufficienza respiratoria può essere acuta o cronica e richiede la valutazione tramite emogasanalisi arteriosa. L'*insufficienza respiratoria acuta* si realizza improvvisamente oppure lentamente nel caso di pregressa compromissione polmonare. L'*insufficienza respiratoria cronica* si sviluppa invece lentamente in rapporto alla sottostante malattia polmonare.

L'insufficienza respiratoria, tuttavia, si può verificare anche se i polmoni sono sani come avviene, ad esempio, nelle malattie del sistema nervoso, della parete toracica o delle vie aeree superiori.

L'inadeguato scambio gassoso è associato a ipossiemia con o senza ipercapnia, mentre un'adeguata ventilazione conduce a ipossiemia con ipercapnia (Tabella 3).

L'obiettivo della terapia dell'insufficienza respiratoria è raggiungere e mantenere adeguati scambi gassosi capovolgendo la catena di processi che tendono a far precipitare verso l'insufficienza.

La prima cosa da fare è determinare se l'ipossiemia può essere corretta con la sola somministrazione dell'ossigeno o se invece richiede l'aggiunta della ventilazione meccanica. La decisione è affidata, rispettivamente, all'assenza o presenza di ipercapnia.

Segni e sintomi dell'ipossiemia, oltre a quelli che sottendono e/o complicano la malattia di base, sono rappresentati da: irrequietezza, palpitazioni, sudorazione, alterazione della coscienza, cefalea, confusione e cianosi. La pressione arteriosa può all'inizio aumentare, ma tende a ridursi con l'aggravarsi dell'ipossiemia. L'ipercapnia accompagna l'ipossiemia ogni volta che è presente ipoventilazione (vedi Tabella 3: Deficit della ventilazione).

**Tabella 3.** Cause di insufficienza respiratoria

A. Deficit della ventilazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressione del centro respiratorio: farmaci (narcotici, anestetici, sedativi), infarto e trauma cerebrale</li> <li>• Malattie neuromuscolari (miastenia gravis, sindrome di Guillain-Barre, lesioni encefaliche e/o spinali, poliomielite, botulismo, porfiria)</li> <li>• Ostruzione delle vie aeree (BPCO, grave attacco asmatico)</li> <li>• Deficit restrittivi (interstiziopatia polmonare, cifoscoliosi, spondilite anchilosante, paralisi diaframmatica bilaterale, grave obesità)</li> </ul>
B. Compromissione della diffusione e degli scambi gassosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema polmonare</li> <li>• ARDS (<i>acute respiratory distress syndrome</i>)</li> <li>• Tromboembolia polmonare</li> <li>• Fibrosi polmonare</li> </ul>
C. Anormalità della ventilazione-perfusione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BPCO</li> <li>• Fibrosi polmonare</li> <li>• ARDS</li> <li>• Tromboembolia polmonare</li> </ul>

Inizialmente, in occasione di insufficienza respiratoria acuta, sono necessarie elevate concentrazioni di ossigeno sia per correggere l'ipossiemia sia per prevenire il danno d'organo.

In patologie come la *BPCO*, nelle quali esiste il rischio di ipercapnia, devono essere utilizzate basse concentrazioni di ossigeno, mentre nelle condizioni acute che non sono sottese da una patologia polmonare cronica, quali polmonite, embolia polmonare, pneumotorace, attacco asmatico grave, edema polmonare e infarto del miocardio, possono essere somministrate alte concentrazioni di ossigeno. Nelle *riacutizzazioni della BPCO*, allorquando si osserva una riduzione della ventilazione alveolare, l'ipossiemia può essere ridotta somministrando ossigeno ad una concentrazione del 24% al fine di migliorare l'ossigenazione senza perdere l'effetto stimolante respiratorio.

Nell'*ARDS* è richiesta, in alcuni casi, per correggere l'ipossiemia, l'applicazione di PEEP (*positive end expiratory pressure*) di circa 10-15 cmH<sub>2</sub>O per raggiungere una PaO<sub>2</sub> di circa 60 mmHg con la minor possibile FiO<sub>2</sub>. Al fine di ridurre il rischio della tossicità da O<sub>2</sub>, la FiO<sub>2</sub> non dovrebbe eccedere, dopo 24 ore, il 60%.

I pazienti con *stato asmatico* o *asma acuto grave* sono generalmente ipossiemicici. L'ipossiemia è corretta attraverso la somministrazione di ossigeno attraverso maschera o cannula nasale al flusso di 4-6 l/min al fine di raggiungere una FiO<sub>2</sub> di 35-40% e una PaO<sub>2</sub> ≥ 80 mmHg, mentre andrebbe evitata la somministrazione di sedativi che possono precipitare la ritenzione di CO<sub>2</sub> e sottoporre il paziente a rischio di ipercapnia e narcosi da CO<sub>2</sub> (in tal caso è richiesta ventilazione assistita).

Nelle *gravi polmoniti acute* può essere presente ipossiemia e insufficienza respiratoria. In tal caso l'ossigeno deve essere somministrato a 4-6 l/min al fine di raggiungere una PO<sub>2</sub> di almeno 60 mmHg.

I pazienti affetti da *interstiziopatie polmonari* possono lamentare dispnea anche in seguito a piccoli sforzi. In tali casi la somministrazione di ossigeno (FiO<sub>2</sub> di circa 40%) si rivela di particolare utilità.

L'ipossiemia può accompagnare, in alcuni casi, la *tromboembolia polmonare*. In tal caso l'ossigenoterapia può prevenire l'infarto polmonare.

In caso di *pneumotorace spontaneo* e *pneumomediastino* è consigliata la somministrazione di ossigeno al 100%, in particolare nei pazienti con precedenti patologie broncopolmonari, per brevi periodi (12-16 ore) al fine di evitare gli effetti tossici dell'ossigeno.

L'obiettivo dell'ossigenoterapia è pertanto quello di correggere l'ipossiemia e ridurre il lavoro respiratorio e cardiaco. L'ossigeno deve essere usato come un farmaco e le sue dosi devono essere accuratamente individualizzate. È necessario inoltre eseguire un monitoraggio ripetuto dei gas ematici in tutti i soggetti sottoposti a terapia con ossigeno.

L'ossigeno può essere somministrato, al flusso di 1,2 o 3 l/min, attraverso canule e sondini naso-faringei e diversi tipi di maschere. Poiché la FiO<sub>2</sub> dipende largamente dalla ventilazione/minuto del paziente e l'esatta concentrazione dell'ossigeno inalato non è calcolabile quando si utilizza sia il sondino nasofaringeo sia gli occhialini nasali, la FiO<sub>2</sub> può essere calcolata utilizzando la formula:

$$FiO_2 = 20 + 4 \times \text{flusso di } O_2 \text{ (l/min)}$$

Contrariamente ai sondini nasofaringei, le cannule nasali sono generalmente ben tollerate dai pazienti, inserendosi in ogni narice per circa 1 cm. Le cannule nasali sono utilizzate nei pazienti ipercapnici che richiedono la somministrazione supplementare di ossigeno fino al 40%. Una portata di 4-6 litri fornirà al paziente una concentrazione di  $O_2$  compresa tra il 36 e il 44%, mentre la velocità di flusso può variare da 1 a 6 litri/minuto.

Le maschere di Venturi coprono naso e bocca, sono disponibili in diverse forme e possono erogare concentrazioni fisse di ossigeno al 24, 28, 35 e 40%. Con tale sistema la valutazione della  $FiO_2$  è più precisa rispetto alle cannule nasali. L' $O_2$  entra nella maschera attraverso un meccanismo che aspira l'aria dall'atmosfera per miscelarla all' $O_2$ ; il flusso è sufficientemente rapido da far uscire l'anidride carbonica che tende ad accumularsi nella mascherina. Nei pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva questo tipo di maschera non solo migliora l'ipossia, ma riduce anche il rischio di ritenzione di  $CO_2$ .

Risolto l'episodio acuto, se i parametri emogasanalitici lo consentono, si può interrompere la somministrazione di ossigeno. Nei pazienti con patologie respiratorie croniche è invece necessario somministrare ossigeno a basse concentrazioni per lunghi periodi.

La somministrazione di ossigeno a lungo termine (> 15 ore/die) si è rivelata in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con BPCO, di migliorare l'emodinamica, la capacità all'esercizio fisico e la meccanica polmonare. Quando utilizzata insieme alla riabilitazione respiratoria è inoltre in grado di migliorare la qualità della vita. Ulteriori effetti benefici sono rappresentati da: miglioramento della funzione cardiaca, aumento del peso corporeo, correzione della policitemia, riduzione dell'ipertensione polmonare, miglioramento del metabolismo scheletrico-muscolare e dell'impotenza sessuale.

Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con BPCO possono avere desaturazioni notturne dal 25 al 45% dei casi sebbene non siano ipossiemicici durante il giorno. Per tale motivo può rendersi necessario applicare l'ossigenoterapia notturna, soprattutto se sono presenti segni di insufficienza cardiaca destra, cuore polmonare o eritrocitosi (ematocrito  $\geq 55\%$ ). L'ossigenoterapia andrebbe prescritta, inoltre, anche ai pazienti con BPCO che diventano ipossiemicici durante l'esercizio fisico, soprattutto al fine di facilitare la riabilitazione e consentire un aumento dei livelli di attività.

Purtroppo, i segni e sintomi dell'ipossiemia non sono specifici, rendendosi spesso evidenti solamente quando la condizione si aggrava. Al fine di assicurare una corretta dose di ossigeno, è inoltre necessario eseguire dei test che consentano di valutare le necessità del paziente in occasione dell'espletamento delle attività quotidiane. Una pulsossimetria in occasione del test del cammino della durata di 6 minuti può rivelarsi pertanto particolarmente utile per determinare la quantità di ossigeno richiesta per eseguire una determinata attività mentre, in occasione del sonno, la pulsossimetria può suggerire un incremento del flusso di ossigeno anche superiore ad 1 l/min. Ne deriva che una corretta prescrizione di

**Tabella 4.** Prescrizione di ossigeno a lungo termine ai pazienti con BPCO

- Misurare la  $\text{PaO}_2$  a riposo e con pulsossimetro ( $\text{SpO}_2$ ) durante 6MWT (test del cammino della durata di 6 minuti) al fine di determinare la dose di ossigeno da somministrare a riposo e durante l'esercizio fisico
- La dose corretta deve dar luogo ad una  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg e/o una saturazione di ossigeno ( $\text{SpO}_2$ )  $> 90\%$
- Prescrivere la dose specifica di ossigeno (l/min) per il numero di ore/die stabilito e la dose appropriata da somministrare durante l'esercizio e il sonno
- Prescrivere la specifica fornitura di ossigeno (bombola, concentratore) e il sistema di erogazione (cannule nasali, maschera)

ossigeno deve indicare: 1) la dose di ossigeno (l/min); 2) il numero di ore/die dedicate alla somministrazione; 3) la dose da somministrare durante l'esercizio; 4) il tipo di apparecchio che deve fornire ossigeno: bombola di ossigeno liquido, bombola di gas compresso, concentratore; 5) apparecchio erogatore: cannula nasale, maschera, catetere transtracheale (Tabella 4).

La prescrizione di ossigeno gassoso per tutti quei malati che ne necessitano come presidio terapeutico immediato (forme di ossigenoterapia urgente non a carattere cronico) quali, ad esempio, patologie neoplastiche terminali e insufficienze cardio-respiratorie acute, può essere fatta da qualsiasi medico del SSN su ricetta regionale.

In tutti gli altri casi in cui l'ossigenoterapia ha carattere di cronicità, cioè di terapia non più dettata dall'urgenza ma cronica, la prescrizione dell'ossigeno liquido deve essere fatta dallo specialista pneumologo operante presso una struttura pubblica accreditata presso la propria regione di appartenenza, dopo che quest'ultimo ha espletato tutti gli accertamenti specialistici necessari ad instaurare un corretto piano terapeutico.

## Modalità e tecniche per la conservazione e la somministrazione di ossigeno

Le fonti di ossigeno a cui si fa ricorso nell'ossigenoterapia sono rappresentate da: 1) bombole di gas compresso; 2) contenitori di ossigeno liquido; 3) concentratori di ossigeno.

Le *bombole di ossigeno gassoso compresso* (Fig. 3), sono tradizionalmente utilizzate per la terapia a breve termine a causa della loro ridotta capienza.

Data la scarsa autonomia si usano solo quando vi sono particolari difficoltà o quando il paziente rifiuta altri tipi di somministrazione di ossigeno. La loro capienza varia dai 500 litri ai 2800 litri circa. La loro durata è in rapporto al flusso di erogazione applicato. Ad esempio, una bombola di 500 litri con un flusso di 2 litri al minuto dura circa 4 ore. L'ossigeno in bombola deve essere sempre utilizzato con un riduttore, cioè un dispositivo atto a ridurre la pressione, con un flussometro e con un umidificatore, all'interno del quale non bisogna mai far ristagnare l'acqua distillata al fine di evitare lo sviluppo di patogeni (ad es. *Legionella species*) e la comparsa di infezioni broncopolmonari anche gravi.



**Fig. 3.** Bombole di ossigeno gassoso. Sono evidenti il riduttore, il flussimetro e l'umidificatore

Le bombole di ossigeno gassoso ad uso medico sono riconoscibili per il colore bianco a differenza di quelle ad uso industriale che sono bianche solo nella parte superiore.

Spesso alle bombole di ossigeno gassoso compresso si preferiscono le *bombole ad ossigeno liquido*.

Il contenitore per ossigeno liquido (Fig. 4) è formato da 2 contenitori: a) uno di base in grado di garantire una riserva notevole di ossigeno, basti pensare che 1 litro di ossigeno liquido si converte in 860 litri di ossigeno gassoso; b) l'altro portatile, detto *stroller* (Fig. 5) che serve per brevi spostamenti dei pazienti sia in casa che fuori di casa.



**Fig. 4.** Contenitori per ossigeno liquido. Offrono l'opportunità di ricaricare anche lo *stroller*



**Fig. 5.** *Stroller*. Garantisce un'autonomia massima di circa 8 ore al flusso di 2 l/min



**Fig. 6.** Concentratore di ossigeno. Garantisce un flusso di ossigeno elevato (fino a 9 l/min) e una concentrazione massima del 95%

Il *recipiente madre* è montato su di un carrello che può essere tranquillamente spostato da una stanza all'altra grazie alle ruote ed ha una capienza che varia dai 20 ai 44 litri a seconda dei modelli.

Il *recipiente portatile* o *stroller*, ha invece un peso molto ridotto, così come le sue dimensioni, che lo caratterizzano per la sua trasportabilità. La sua capacità garantisce una autonomia che varia dalle 3 alle 8 ore con un flusso di 2 litri al minuto.

Data l'elevata capacità del contenitore madre esso permette, con un flusso di 2 litri/minuto, una autonomia di 6-10 giorni.

La pressione vigente nel contenitore di ossigeno liquido è 100 volte inferiore a quella vigente nelle bombole gassose e quindi, i rischi di esplosioni sono pressoché nulli.

I *concentratori di ossigeno* (Fig. 6) sono apparecchi che concentrano l'ossigeno dall'aria ambiente 24 ore su 24.

Funzionano a corrente e sono utilizzati per lo più in quei pazienti che necessitano di ossigeno ad alti flussi in modo continuo.

Il concentratore separa l'ossigeno dall'aria attraverso dei filtri molecolari che trattengono tutti gli altri gas e richiede minima manutenzione.

I suoi vantaggi sono rappresentati dalla notevole riduzione dei costi rispetto all'ossigeno gassoso (circa 25% in meno) e dal limitato ingombro.

Gli svantaggi sono invece rappresentati dalla rumorosità dell'apparecchio, dalla limitazione della trasportabilità e dal fatto di non poter raggiungere flussi elevati (a 4 l/min la concentrazione scende al di sotto dell'85%) (Tabelle 5, 6).

## Complicanze dell'ossigenoterapia

Sebbene l'ossigeno non esploda, esso è tuttavia in grado di esaltare marcatamente la combustione. Pertanto è assolutamente necessario non fumare o utilizzare fiamme libere in prossimità di chi ne fa uso. La somministrazione di ossigeno non è esente da rischi. Anche se è più dannoso l'ossigeno ad alti flussi rispetto a

**Tabella 5.** Concentrazione iniziale di ossigeno da somministrare

- PaO<sub>2</sub> < 40 mmHg: 100%
- PaO<sub>2</sub> tra 40 e 55 mmHg: 40-60%
- PaO<sub>2</sub> tra 60 e 100 mmHg: 24%, solo in casi particolari (insufficienza cardiaca, patologie acute)
- Ipossia con aumento PaCO<sub>2</sub>: 24% con monitoraggio della respirazione e della concentrazione di CO<sub>2</sub>
- Ipossia refrattaria con PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg e FiO<sub>2</sub> > 60%: ventilazione meccanica
- PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg: ossigeno non indicato

FiO<sub>2</sub>: frazione di O<sub>2</sub> nell'aria inspirata

**Tabella 6.** Conversione da litri/minuto a percentuale di O<sub>2</sub>. Aumento del 4% per ogni l/min in più; non è consigliabile aumentare oltre i 5 litri

Litri/minuto	O <sub>2</sub> (%)
1	24
2	28
3	32
4	36
5	40
6	44

quello a bassi flussi, molto dipende anche da altri fattori, quali la dose somministrata, la durata del trattamento e la pressione parziale.

La tossicità dell'ossigeno è legata alla eccessiva produzione di anione superossido, perossido di ossigeno e idrossile.

Bassi dosaggi di ossigeno consentono ad alcuni enzimi del nostro organismo di neutralizzarli, ma dosaggi eccessivi di O<sub>2</sub> sviluppano quantità eccessive di radicali liberi di O<sub>2</sub> con conseguente danno cellulare.

L'ossigenoterapia può inoltre dar luogo a diversi rischi, quali: a) danni al naso e alla bocca, inclusa secchezza delle mucose, provocati da cateteri e maschere; b) i pazienti, quali quelli con BPCO, che hanno perso la sensibilità al CO<sub>2</sub> e dipendono dal *drive* ipossico, sono a rischio di depressione ventilatoria (ipoventilazione) che può condurre a ipercapnia e narcosi da CO<sub>2</sub> (tale rischio è comunque basso quando l'ossigeno è utilizzato a bassi flussi); c) i pazienti sottoposti ad ossigenoterapia a lungo termine mostrano, in seguito ad esame autoptico, modificazioni proliferative e fibrotiche a carico dei polmoni (danno citotossico).

Inoltre, l'ossigeno somministrato ad alte concentrazioni (> 60% e per oltre 48 ore) è in grado di danneggiare la membrana alveolare fino a provocare ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*: sindrome da distress respiratorio dell'adulto) caratterizzata da edema alveolare e infiltrati polmonari proteici.

Raramente sono state segnalate allergie ai materiali componenti le maschere e gli occhiali.

Nel caso di ossigenoterapia ad alti flussi si possono osservare tracheobronchiti, atelettasie da riassorbimento, danno parenchimale.

Le tracheobronchiti si manifestano con tosse e bruciore retrosternale in seguito ad ossigenoterapia a lungo termine e sono reversibili dopo l'interruzione della somministrazione di ossigeno.

L'atelettasia da riassorbimento si verifica nelle unità alveolo-capillari a causa di una riduzione del rapporto V/Q. La somministrazione di ossigeno al 100% aumenta il gradiente alveolo-arterioso dell'ossigeno provocando così la comparsa di addensamenti polmonari e riduzione della capacità vitale. Anche queste alterazioni sono reversibili in seguito alla sospensione dell'ossigenoterapia.

Il danno parenchimale, sia acuto che cronico, da iperossia è difficilmente distinguibile dalle altre alterazioni parenchimali del polmone. Si sviluppa in due fasi: 1) fase essudativa, con edema e formazione di membrane ialine; 2) fase proliferativa, con iperplasia di cellule alveolari e fibrosi. È reversibile in seguito alla sospensione della somministrazione di ossigeno.

## Lettere consigliate

- [No authors listed] (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152[Suppl 5]:S88-S93
- American College of Chest Physicians, National Heart, Lung and Blood Institute (1984) National Conference on Oxygen Therapy. *Chest* 86:234-247
- Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J et al (1995) Effects of the administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 122:747-754
- Bellone A, Venanzi D, De Angelis G et al (1994) Who should prescribe long-term oxygen in patients affected by chronic arterial hypoxemia? *Monaldi Arch Chest Dis* 49:396-398
- BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease (1997) The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 52[Suppl 5]:S1-S28
- Campbell E, Baker D, Crites-Silver P (1988) Subjective effects of oxygen for delivery by nasal cannula: a prospective study. *Chest* 86:241-247
- Christopher KL, Spofford BT, Petrun MD et al (1990) A necessity for long-term oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 142:721-724
- Conference Report (1986) Problems in prescribing and supplying oxygen for Medicare patients. *Am Rev Respir Dis* 134:340-341
- Criteria for Medicare coverage of oxygen services in the home (1985) *Federal Register* 50:3-504
- Dahlby RW, Hogg JC (1980) Effect of breathing dry air on structure and function of airways. *J Appl Physiol* 61:312-317
- Dilworth JP, Higgs CMB, Jones PA et al (1989) Prescription of oxygen concentrators: adherence to published guidelines. *Thorax* 44:576-578
- Estey W (1980) Subjective effects of dry versus humidified low-flow oxygen. *Respir Care* 25:1143-1144
- Fisher AB (1980) Oxygen therapy: side effects and toxicity. *Am Rev Respir Dis* 122:61-69
- Goldstein RS, Young J, Rebeck AS (1982) Effect of breathing pattern on oxygen concentration received from standard face masks. *Lancet* 2:1188-1190
- Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P et al (1997) Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxemia. *Thorax* 52:674-679

- Granados A, Escarrabill J, Borràs JM et al (1997) The importance of process variables analysis in the assessment of long-term oxygen therapy by concentrator. *Respir Med* 91:89-93
- Howard P, Waterhouse JC, Billings CG (1992) Compliance with long-term oxygen therapy by concentrator. *Eur Respir J* 5:128-129
- Jubran A, Tobin MJ (1990) Reliability of pulse oximetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator dependent patients. *Chest* 97:1420-1425
- Kampelmacher MJ, Kersteren RG, Alsbach GPJ et al (1999) Prescription and usage of long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir Med* 93:46-51
- Massey LW, Hussey JD, Albert RK (1988) Inaccurate oxygen delivery in some portable liquid oxygen devices. *Am Rev Respir Dis* 137:204-205
- Medical Research Council Working Party (1981) Report of long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1:681-685
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (1980) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 93:391-398
- O'Donohue WJ Jr (1991) Effect of oxygen therapy on increasing arterial oxygen tension in hypoxemic patients with stable chronic obstructive pulmonary disease while breathing ambient air. *Chest* 100:968-972
- Okubadejo AA, Paul EA, Wedzicha JA (1994) Domiciliary oxygen cylinders: indications, prescription and usage. *Respir Med* 88:777-785
- Pépin J-L, Barjhoux CE, Deschaux C et al (1996) Long-term oxygen therapy at home. *Chest* 109:1144-1150
- Redding JS, McAlfie DD, Parham AM (1978) Oxygen concentrations received from commonly used delivery systems. *South Med J* 71:169-172
- Report of the Medical Research Council Working Party (1981) Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1:681-685
- Restrick LJ, Paul EA, Braid GM et al (1993) Assessment and follow-up of patients prescribed long term oxygen treatment. *Thorax* 48:708-713
- Ringbaek T, Lange P, Viskum K (1999) Compliance with LTOT and consumption of mobile oxygen. *Respir Med* 93:333-337
- Sassoon CSH, Hassell KT, Mahutte CK (1987) Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 135:907-911
- Ström K, Boe J (1988) A national register for long-term oxygen therapy in chronic hypoxia: preliminary results. *Eur Respir J* 1:952-958
- Toome B (1989) Allergic contact dermatitis to a nasal cannula (letter). *Arch Dermatology* 125:571
- Vain NE, Prudent LM, Stevens DP et al (1989) Regulation of oxygen concentration delivered to infants via nasal cannula. *Am J Dis Child* 143:1458-1460
- Walshaw MJ, Lim R, Evans CC et al (1988) Prescription of oxygen concentrators for long term oxygen treatment: reassessment in one district. *BMJ* 297:1030-1032
- Waterhouse JC, Nichol J, Howard P (1994) Survey on domiciliary oxygen by concentrator in England and Wales. *Eur Respir J* 7:2021-2025
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M et al (1985) Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 131:493-498
- Williams BT (1981) Geographic variation in the supply of domiciliary oxygen. *BMJ* 282:1941-1943

## Il trapianto polmonare

T. DE GIACOMO

### Introduzione e cenni storici

Il trapianto polmonare rappresenta l'unica procedura salvavita per una varietà di patologie polmonari in fase avanzata. Dall'inizio degli anni '90, nel mondo sono stati effettuati oltre 6400 trapianti polmonari. La sperimentazione su animali risale agli anni '40 - '50 con alcuni studi particolarmente interessanti di Demikhov e Metras che dimostrarono la fattibilità del trapianto. Hardy nel 1963 effettuò il primo trapianto polmonare singolo su un uomo che sopravvisse per 18 giorni. Dal 1963 al 1978 furono compiuti numerosi tentativi di trapianto che tuttavia fallirono per complicanze delle anastomosi bronchiali o per rigetto. Negli anni '80, l'introduzione della ciclosporina A, un potente immunosoppressivo, il miglioramento delle tecniche di preservazione e delle anastomosi bronchiali si risvegliò l'interesse per il trapianto polmonare. A Stanford nel 1981 fu effettuato il primo trapianto cuore-polmoni per ipertensione polmonare primitiva e Joel Cooper nel 1989 a Toronto, effettuò i primi trapianti singoli per fibrosi polmonare coronati da successo.

### Indicazioni

Tutti i pazienti affetti da insufficienza respiratoria in fase avanzata che rispondono ai seguenti requisiti, dovrebbero essere considerati candidabili al trapianto polmonare:

1. Insufficienza respiratoria grave non trattabile con altre terapie mediche o chirurgiche
2. Assenza di altre gravi patologie
3. Limitazione significativa delle normali attività di vita
4. Pazienti in grado di deambulare e di partecipare a programmi di riabilitazione
5. Stato nutrizionale accettabile
6. Profilo psicologico e stato sociale soddisfacente

### Criteri di selezione in base alla patologia di base

Uno degli aspetti fondamentali è l'adeguato *timing* per il "*referral*" dei pazienti con insufficienza respiratoria ai centri trapianto. Questo *timing* è legato al grado di insufficienza respiratoria ed all'aspettativa di sopravvivenza per la patologia di

base: una classe III della *New York Heart Association* o una aspettativa di vita di 1-2 anni costituiscono i criteri di base per l'invio dei pazienti al centro trapianti per la valutazione e la selezione. Nella Tabella 1 sono riassunti i principali parametri clinici relativi alle patologie di base ai fini dell'indicazione al trapianto polmonare.

### **Malattia ostruttiva cronica delle vie aeree**

Dal momento che valori di  $FEV_1 < 30\%$  del predetto sono associati ad una sopravvivenza del 60-80% a 2 anni, il trapianto polmonare dovrebbe essere proposto a pazienti con enfisema ed un  $FEV_1 < 30\%$  del valore predetto. Fattori ulteriori sono rappresentati da severa ipossiemia ed ipercapnia, ipertensione polmonare, calo ponderale, frequenti esacerbazioni respiratorie con ricoveri ospedalieri.

### **Malattie restrittive**

La storia naturale delle malattie restrittive è molto variabile. La fibrosi polmonare è associata ad una sopravvivenza media di 5 anni dopo la diagnosi. La scarsa risposta alla terapia corticosteroidica ed una  $FVC < 67\%$  del valore predetto sono associati ad una sopravvivenza del 50% a 2 anni; un altro indicatore di mortalità è una  $TLC < 60\%$  del predetto. Pertanto vi è indicazione al trapianto per quei pazienti con malattia restrittiva severa, ipossiemia e scarso *performance status*.

### **Malattia vascolare polmonare**

La sopravvivenza media dei pazienti affetti da ipertensione polmonare primitiva è di circa 3 anni. Indicatori di scarsa sopravvivenza sono la classe III e IV della NYHA, elevata pressione atriale destra, elevata pressione polmonare media e ridotto indice cardiaco. Una pressione polmonare media  $> 85$  mmHg è associata ad una sopravvivenza media  $< 12$  mesi, mentre una risposta ai vasodilatatori polmonari è un indice prognostico più favorevole. Infatti la terapia con infusione di prostaciclina ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza, della tolleranza allo sforzo ed una migliore qualità di vita. Il trapianto appare indicato solo se i pazienti non tollerano la terapia con prostaciclina o se questa è inefficace.

### **Patologie settiche croniche del polmone**

Queste patologie, in particolare fibrosi cistica e bronchiectasie, hanno un elevato rischio di mortalità se il  $FEV_1 < 30\%$  del valore predetto (45% a 2 anni). Altri fattori di scarsa sopravvivenza sono il calo ponderale, la comparsa di pneumotoraci recidivanti, frequenti ospedalizzazioni per esacerbazioni infettive e respiratorie, e l'emottisi. Questo tipo di patologia richiede esclusivamente il trapianto polmonare bilaterale. Altre importanti variabili in questi pazienti sono rappresentate dall'età, dal sesso, dall'eventuale insufficienza pancreatica e diabete associato alla fibrosi cistica e soprattutto dal tipo di colonizzazione batterica. Spesso infatti si tratta di pazienti colonizzati da germi multi o totiresistenti (stafilococco aureo, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas*, ecc.).

**Tabella 1.** Linee guida per la programmazione di un trapianto polmonare

Malattie polmonari ostruttive croniche ed enfisema da deficit di antitripsina

- FEV<sub>1</sub> dopo broncodilatazione <30% del previsto
- Ipossia a riposo (PO<sub>2</sub> < 55–60 mmHg)
- Ipercapnia
- Ipertensione polmonare secondaria significativa
- Decorso clinico (estremamente importante)  
Determinazione del ritmo di declino del FEV<sub>1</sub>  
Esacerbazioni pericolose per la sopravvivenza

Fibrosi cistica

- FEV<sub>1</sub> dopo broncodilatazione <30% del previsto
- Ipossia a riposo (PO<sub>2</sub> < 55 mmHg)
- Ipercapnia
- Decorso clinico (estremamente importante)  
Aumentata frequenza e gravità delle esacerbazioni  
Perdita di peso
- Casi controversi nella decisione di accettazione al trapianto  
Infezione da *Pseudomonas*, *Aspergillus* o micobatteri resistenti a ogni terapia  
Epatopatia

Fibrosi polmonare idiopatica

- VC, TLC < 60% del previsto
- Ipossia a riposo
- Ipertensione polmonare secondaria significativa
- Manifestazioni cliniche radiologiche funzionali >60% dopo sei mesi di terapia

Ipertensione polmonare primaria

- Classe NYHA III o IV
- Pressione media dell'atrio destro ≥ 10 mmHg
- Pressione media dell'arteria polmonare ≥ 50 mmHg
- Indice cardiaco ≤ 2,5 l/min/m<sup>2</sup>

## Controindicazioni

Assolute controindicazioni sono rappresentate da:

1. Patologie significative a carico di altri organi o apparati
2. Neoplasie
3. Abitudine al fumo di sigaretta e abuso di sostanze tossiche
4. Stato nutrizionale scadente
5. Localizzazioni infettive extra-polmonari
6. Grave osteoporosi ed eventuali fratture patologiche
7. Impossibilità a partecipare a programmi di riabilitazione
8. Problemi psico-sociali significativi e scarsa *compliance* a procedure mediche  
Alcune condizioni possono rappresentare controindicazioni relative, spesso legate alla esperienza dei singoli centri trapianto:

1. *Età*: la maggioranza dei centri trapianto pone come limite di età di 45 anni per il trapianto cuore-polmone, 60-65 anni per il trapianto polmonare singolo e 50-55 anni per il trapianto polmonare bilaterale. Una maggiore età espone a maggiori rischi di morbilità e mortalità.
2. *Dipendenza dalla ventilazione meccanica*: i pazienti in ventilazione meccanica hanno una maggiore mortalità e solo in casi selezionati e per pazienti già inseriti in lista di attesa sarà valutata l'opportunità di procedere al trapianto in caso di disponibilità di donatore compatibile.
3. *Terapia corticosteroidica*: in passato elevati dosaggi di corticosteroidi costituivano una controindicazione al trapianto polmonare per il rischio di complicanze della cicatrizzazione bronchiale. Attualmente corticosteroidi a basso dosaggio sono accettati (< 20 mg/die).
4. *Infezioni*: i pazienti con fibrosi cistica colonizzati da *B. cepacia* hanno una maggiore incidenza di mortalità dal momento che si tratta di germi resistenti alla maggioranza degli antibiotici. Tuttavia, alcuni centri trapianto non considerano tale situazione una controindicazione. Anche i pazienti con tubercolosi attiva sono di solito esclusi dal trapianto. Infezioni da micobatteri atipici non costituiscono controindicazione, come pure la colonizzazione da aspergelo previo trattamento con antifungine. Pazienti con infezione da HIV, epatite attiva B o C sono esclusi dal trapianto.
5. *Stato nutrizionale*: pazienti con grave stato nutrizionale e cachessia come pure i pazienti obesi presentano una maggiore incidenza di morbilità e mortalità.
6. *Patologie extra-polmonari*: pazienti con patologie significative di cuore, fegato, reni non sono candidabili a trapianto polmonare. Poiché la terapia immunosoppressiva è nefrotossica, la presenza di un valore di *clearance* della creatinina < 50 ml/min costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale post-trapianto. Una patologia coronaria importante predispone i pazienti all'infarto miocardio nel periodo peri-operatorio, mentre un paziente con insufficienza ventricolare sinistra viene di solito escluso dal trapianto polmonare. Maggiore morbilità e mortalità è stata osservata in pazienti con patologie epatiche significative ed il livello di bilirubina sierica > 2 mg/dl rappresenta il fattore limitante. La presenza di patologie del connettivo costituisce una controindicazione relativa che va valutata caso per caso.

## Valutazione preoperatoria per il trapianto polmonare

I pazienti considerati candidabili al trapianto polmonare vengono sottoposti ad una accurata valutazione preoperatoria, di solito effettuata presso il centro trapianti, al fine di identificare i candidati ideali a tale procedura. Solo coloro che risultano idonei vengono inseriti in lista di attesa per il trapianto, ed una volta in lista, mantenuti in stretto *follow-up*. Infatti, la lista di attesa è una situazione dinamica nel senso che i pazienti selezionati possono uscire dalla lista in caso di peggioramenti del quadro clinico e sviluppo di condizioni che costituiscono una controindicazione temporanea o definitiva al trapianto..

## Quadro ematochimico

Necessario per escludere condizioni anche latenti di: diabete, insufficienza renale, insufficienza epatica, anemia o altre patologie ematologiche, deficit o altre alterazioni della coagulazione, malnutrizione proteico-calorica, deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, malattie sistemiche (autoimmuni) con organo bersaglio extrapolmonare.

## Valutazione della funzionalità polmonare

*Quadro emogasanalitico con  $FiO_2$  al 21% (aria ambiente) e sotto somministrazione di ossigeno alla quantità usuale.* Necessario per valutare la funzione di scambio dell'apparato respiratorio.

*Radiogrammi standard e tomografia computerizzata (TC) total body.* Necessaria per la valutazione morfologica dell'apparato respiratorio con particolare attenzione a bolle di enfisema, possibili aderenze pleuriche, anomalie anatomiche, morfologia cardio-vascolare.

*Prove di funzionalità respiratoria.* Necessarie a valutare lo stadio della malattia.

*Scintigrafia polmonare per ventilazione e perfusione.* Contribuisce alla scelta del polmone da trapiantare, in caso di trapianto di polmone singolo.

*Fibrobroncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL).* Necessaria per valutare la morfologia dell'albero tracheobronchiale e ottenere informazioni sullo stato infettivo dei polmoni e sullo stato immunologico degli stessi (sottopopolazioni linfocitarie del BAL).

## Valutazione della funzionalità cardiaca

*Elettrocardiogramma standard.*

*Elettrocardiogramma dinamico secondo Holter.*

*Ecocardiogramma ed ecocardiogramma doppler.* Utile a fini della valutazione dei diametri e dei volumi delle cavità atriali e ventricolari, gli spessori e la cinesia parietale, la dinamica valvolare, i flussi transvalvolari, la compliance ventricolare sinistra, le pressioni polmonari, la portata cardiaca, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

*Scintigrafia miocardica di perfusione con tallio ( $^{201}Tl$ ) effettuata a riposo e con test al dipiridamolo.* Fornisce informazioni in merito alla perfusione miocardica.

*Cateterismo destro, coronarografia e ventricolografia sinistra.* Ai fini di valutare i principali valori emodinamici del piccolo circolo e sistemici.

## Valutazione infettivo-immunologica

Esami eseguiti a tale scopo:

- Colture dell'escreato, del *brush* protetto e del BAL (ottenuti durante broncoscopia)
- Colture delle urine

- Colture dei tamponi nasali, faringei, rettali e vaginali
- Sierologia per CMV, Herpes simplex virus, Varicella zoster virus e Epstein-Barr virus, oltre a *Mycoplasma*, *Legionella*, *Aspergillus* e *Candida*.

### **Valutazione odontoiatrica**

Processi infiammatori cronici di pertinenza odontoiatrica devono essere esclusi o identificati prima della selezione finale.

### **Altre valutazioni**

- Valutazione fisioterapica-riabilitativa
- Valutazione psichiatrica
- Valutazione nutrizionale
- Valutazione ORL

### **Selezione del donatore**

La valutazione del donatore si articola in più fasi dipendenti una dall'altra che comprendono esami strumentali e l'osservazione diretta da parte dell'equipe chirurgica dell'organo da trapiantare.

Estremamente importante è la radiografia del torace ripetuta più volte nel corso dell'osservazione per dimostrare che il polmone è indenne da patologie croniche e che non vi sono focolai broncopneumonici o contusioni polmonari.

La funzionalità dei polmoni viene valutata sulla base dei valori di  $\text{PaO}_2$  con una  $\text{FiO}_2$  del 100% e una PEEP di 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ . I donatori che in queste condizioni hanno una  $\text{PaO}_2$  inferiore a 300 mmHg devono essere considerati non idonei.

Altro fondamentale mezzo di valutazione è costituito dalla fibrobroncoscopia, necessario per escludere eventuali anomalie anatomiche e la presenza di materiale *ab ingestis* nell'albero tracheo-bronchiale inalato nella fase di incoscienza prima o durante l'intubazione.

Durante l'esame fibrobroncoscopico è possibile inoltre evidenziare secrezioni purulente la cui presenza è indice di un processo infettivo tale da impedire l'utilizzo dei polmoni. Viene inoltre eseguito il prelievo protetto delle secrezioni da entrambi i bronchi (BAL) da sottoporre a esame batterioscopico-batteriologico sul quale orientare l'antibioticoterapia del ricevente.

A morte cerebrale accertata, inizia l'ultima fase della valutazione del donatore che si sviluppa in sala operatoria, a torace aperto, al momento dell'esame diretto della superficie esterna dei polmoni e alla loro palpazione.

Sebbene i criteri di selezione del donatore possono variare da centro a centro, le linee guida generali sono elencate nella Tabella 2.

**Tabella 2.** Criteri di idoneità alla donazione di polmone

1. Età < 55 anni
2. Anamnesi negativa per pregressi interventi toracici, infezioni polmonari, neoplasie, importante tabagismo
3. Assenza di reperti patologici all'esame radiografico del torace
4.  $\text{PaO}_2 > 300$  mmHg,  $\text{FiO}_2 = 100\%$  e  $\text{PEEP} = 5$  cmH<sub>2</sub>O
5. Esame microbiologico dell'espettorato negativo
6. Esame broncoscopico negativo
7. HBsAg negativo, anti-HIV negativo, anti-HCV negativo

## Tecnica del prelievo e preservazione del polmone

Bisogna premettere che attualmente la maggioranza dei prelievi è multiorgano e quindi la tecnica chirurgica è spesso legata al contemporaneo prelievo degli altri organi che devono ovviamente essere preservati e soprattutto non danneggiati.

Dopo sternotomia mediana longitudinale si procede all'apertura del pericardio e delle pleure mediastiniche e si passa all'esplorazione diretta dei polmoni che solo a questo punto vengono definitivamente considerati idonei al trapianto. Stabilita l'idoneità dei polmoni, le *équipes* cardiaca e toracica procedono alla preparazione del cuore e dei polmoni per il loro prelievo; contemporaneamente l'*équipe* di chirurghi addetta al prelievo degli organi addominali esegue la laparotomia e procede alla valutazione e successivamente alla preparazione degli organi da prelevare (fegato, reni, pancreas). Si circonda con un laccio l'aorta ascendente; si lega e seziona il tronco arterioso brachio-cefalico; si liberano e si circondano le vene cave superiore ed inferiore; si circonda con un laccio la trachea, rispettando il tessuto peritracheale inferiore e della carena, ricco di anastomosi vascolari. Si eseguono borse di tabacco sull'aorta ascendente e sull'arteria polmonare per il successivo posizionamento delle cannule da perfusione (cardioplegia e pneumoplegia).

Si somministra eparina al donatore (300 UI/kg), si pongono le cannule nell'aorta ascendente e nell'arteria polmonare, si somministra un bolo di 500 µg di prostaglandine E<sub>1</sub> nell'arteria polmonare per vasodilatarne il circolo e favorire la omogenea distribuzione del liquido di preservazione. A tale scopo vengono impiegate soluzioni fredde a 4°C (soluzione EuroCollins, Soluzione University of Wisconsin, Perfadex, Celsior) al dosaggio di 50-60 ml/kg.

Dopo aver legato la vena cava superiore e infuso prostaglandine nel circolo polmonare, si clampo l'aorta ascendente. Dopo aver sezionato la vena cava inferiore e inciso l'auricola sinistra o l'atrio per far defluire le soluzioni di preservazione dal circolo addominale e polmonare si inizia la perfusione di tutti gli organi da prelevare (cuore, polmoni, fegato, reni). Completata la perfusione, che di solito dura 5-10 minuti, si procede al prelievo del cuore e successivamente del blocco bipolmonare. Una volta prelevati i polmoni vengono immersi in soluzioni di cristalloidi alla temperatura di 1-4°C in contenitori idonei al trasporto. Con

le correnti tecniche di preservazione, una soddisfacente funzione polmonare può essere mantenuta per 6-8 ore dopo il prelievo. Il danno ischemico del polmone si manifesta soprattutto a livello dell'endotelio polmonare con aumento della permeabilità ed edema alveolare ed interstiziale.

## **Anestesia e tecnica nel trapianto polmonare**

### **Anestesia**

La maggior parte della preparazione anestesiológica del paziente avviene con paziente sveglio e collaborante al fine di evitare un'anestesia generale con prolungata ventilazione meccanica ed ottimizzare i tempi del prelievo e reimpianto.

L'intubazione avviene con tubo orotracheale bilume tipo Carlens, sia per il trapianto polmonare destro che sinistro.

La posizione del paziente sul letto operatorio varia a seconda del tipo di trapianto. Nel TPS il paziente viene posto in decubito laterale, con il bacino ruotato in modo da mantenere possibile un accesso ai vasi femorale. Nel TPD il paziente viene posto supino con le braccia lungo i fianchi.

Seguendo le indicazioni dei centri più esperti la strumentazione del paziente per il trapianto polmonare è costituita da:

- catetere perdurale;
- catetere in arteria radiale;
- catetere di Swan Ganz (7.5 F) a fibre ottiche (PVC, PAP, WP, CO, emogasanalisi, valori derivati, saturazione venosa mista in continuo);
- catetere centrale multivie;
- catetere venoso periferico ad ampio lume;
- ECG;
- temperatura;
- saturazione arteriosa;
- catetere vescicole, diuresi oraria;
- $V_E$ , gas anestetici espirati;
- $ET_{CO_2}$ .

Ulteriori apparecchiature a disposizione sono di solito quella per la circolazione extracorporea (CEC), un apparecchio per recupero di sangue dal campo operatorio, sistema di riscaldamento del lettino operatorio e un fibrobroncoscopio.

### **Tecnica del trapianto**

La tecnica chirurgica del trapianto di polmone ricalca quella originale proposta da Metras nel 1950 ed eseguita sul cane. Essa è stata via via modificata con l'applicazione dei progressi della chirurgia vascolare per la confezione delle anastomosi arteriose e venose, e della chirurgia ricostruttiva tracheobronchiale per la confezione delle anastomosi sulla via aerea.

### Vie d'accesso

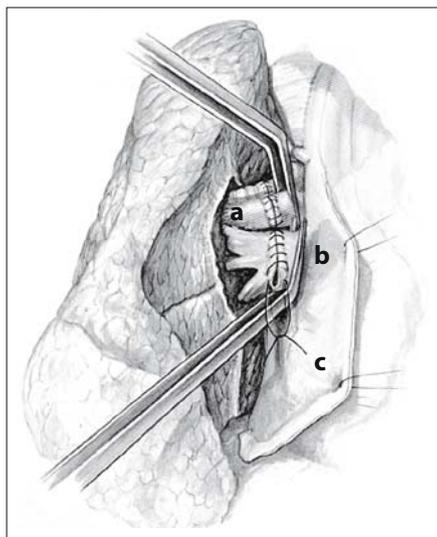
Il trapianto polmonare singolo (TPS) viene eseguito attraverso una toracotomia posterolaterale al V spazio intercostale. Quando si effettua la toracotomia, può essere indicato preparare la regione inguinale omolaterale, in modo da poter eseguire l'incannulazione femorale per il bypass cardiopolmonare qualora questo si rendesse necessario. Il trapianto polmonare bilaterale (TPB) si effettua o attraverso una doppia toracotomia antero-laterale sul V spazio intercostale oppure attraverso una toraco-sternotomia trasversale bilaterale (tecnica *clam-shell*, o a conchiglia) che produce una esposizione molto migliore di quella ottenuta con la sola sternotomia mediana.

Il trapianto cuore-polmone viene di solito effettuato attraverso la sternotomia mediana longitudinale o talvolta attraverso un'incisione tipo *clam-shell*.

### Scelta del lato

Nell'TPS effettuato per malattie polmonari ostruttive o restrittive, la tecnica deve essere quella di sostituire l'organo con peggiore funzione, dimostrata pre-operatoriamente dalla scintigrafia polmonare quantitativa del rapporto ventilazione-perfusione. Nell'TPS per IPP, la tecnica è quella di trapiantare o sostituire il lato con la migliore funzione in modo da ridurre al minimo la turba post-operatoria del rapporto ventilazione-perfusione. La sostituzione bilaterale del polmone viene effettuata usando in successione la tecnica del polmone singolo, sostituendo per primo quello che presenta una funzione peggiore. Se non vi è differenza tra i due polmoni, la sostituzione comincia dal polmone destro.

Si inizia con la pneumonectomia del ricevente previa preparazione dell'arteria e delle vene polmonari. Nei pazienti con patologie settiche croniche del polmone, la lisi delle aderenze pleuroparenchimali costituisce una fase delicata dell'intervento, poiché spesso queste sono tenaci e riccamente vascolarizzate. Completata la pneumonectomia, il polmone del donatore adeguatamente preparato per il reimpianto (gli elementi dell'ilo polmonare isolati e preparati) viene adagiato nel cavo pleurico, approssimando gli ili del donatore e del ricevente. Il reimpianto inizia con la anastomosi bronchiale termino-terminale effettuata con un filamento riassorbibile 3/0 o 4/0 (polidiossanone PDS) con una sutura continua della pars membranacea e con punti staccati sulla pars cartilaginea, adattando i due lumi come si fa nelle resezioni a manicotto. Viene poi eseguita l'anastomosi dell'arteria polmonare, anch'essa termino-terminale usando una sutura continua di monofilamento 4/0 o 5/0 non riassorbibile; tale sutura viene completata ma inizialmente non legata. Infine si procede all'anastomosi venosa che viene confezionata sull'atrio sinistro del ricevente dopo aver preparato una cuffia di atrio sinistro attorno allo sbocco delle vene polmonari del donatore. Questo accorgimento facilita la anastomosi rendendola unica e maggiormente resistente alle eventuali torsioni, considerata la fragilità delle vene polmonari. L'anastomosi viene effettuata usando una sutura continua monofilamento non riassorbibile 4/0 (Fig. 1). La ri-perfusione dell'organo trapiantato viene ripristinata inizialmente per via retrograda declampando dapprima l'atrio sinistro. Tale manovra



**Fig. 1.** Trapianto polmonare destro. Schema delle anastomosi: **a)** bronchiale, **b)** arteriosa, **c)** venosa

consente di far fuoriuscire, attraverso la sutura arteriosa non ancora legata, sangue misto a liquido di lavaggio ed aria accumulatasi nel circolo polmonare durante le procedure di prelievo e reimpianto. Contemporaneamente viene anche ripristinata la ventilazione. Infine si declampa l'arteria polmonare e si lega definitivamente la sutura. Vengono inseriti due tubi di drenaggio toracici nello spazio pleurico e viene eseguita la chiusura della parete toracica. A fine intervento si esegue una broncoscopia attraverso il tubo per verificare se la mucosa bronchiale del donatore sia rosea e vitale, e per aspirare eventuali secrezioni.

Nel trapianto cuore-polmoni, dopo aver istituito il by-pass cardiopolmonare ed effettuato la pneumonectomia bilaterale, si procede alla cardiectomia, incidendo l'atrio destro del ricevente dalla vena cava inferiore all'auricola destra, ed il cuore viene reimpiantato confezionando in successione l'anastomosi striale destra e quella aortica. Alcuni centri preferiscono anastomosi bronchiali bilaterali simili a quelle effettuate nel trapianto polmonare bilaterale; altri preferiscono la anastomosi tracheale.

### **Supporti particolari per il trapianto**

Il by-pass cardiopolmonare (CPB) nel trapianto di polmone viene usato per inadeguata ventilazione, ossigenazione o instabilità emodinamica. Il CPB è usato di routine per il trapianto cuore-polmone ed in tutti i trapianti per malattie vascolari polmonari, mentre è quasi mai necessario nell'TPS per enfisema. Nel trapianto per malattie restrittive associate ad un grado significativo di ipertensione del piccolo circolo è frequente l'impiego dell'assistenza circolatoria. In circa il 10-20% dei trapianti polmonari bilaterali, il CPB si rende necessario talvolta durante il reimpianto del secondo polmone se il primo polmone reimpiantato non consente adeguati scambi respiratori.

## Trattamento nell'immediato post-operatorio

Il paziente viene trasferito in fase post-operatoria nell'unità di terapia intensiva dove il monitoraggio comprende l'elettrocardiogramma, l'ossimetria ed il controllo continuo delle arterie sistemiche e polmonare. Il dolore nel post-operatorio viene controllato mediante l'impiego della analgesia perdurale. La gestione della ventilazione meccanica varia con il tipo di trapianto. Nel TPS per enfisema non viene utilizzata la pressione tele-espilatoria positiva (PEEP) per evitare la iper-distensione del polmone nativo enfisematoso che ha un'aumentata *compliance* con aumento del rischio di pneumotorace per rottura di bolle enfisematose. Nel TPS per IPP, invece, si preferisce usare una ventilazione a pressione positiva (PEEP) di 10 cmH<sub>2</sub>O per almeno 36 ore, per controbilanciare la tendenza all'edema polmonare. Nel TPD o nel TPS per FPI vengono usati parametri ventilatori standard con una PEEP fra 5-10 cmH<sub>2</sub>O. L'ossigenazione ottimale viene assicurata riducendo al minimo la somministrazione di liquidi, con un prudente uso di diuretici e della PEEP, con la fisioterapia del torace e con frequenti toilette della via aerea con fibro-broncoscopie.

I tempi per lo svezzamento e l'estubazione variano anch'essi a seconda dell'intervento e della patologia di base. Nel TPS per FPI ed enfisema e nel BLT si preferisce uno svezzamento ed estubazione precoci. Tuttavia nel TPS per IPP i pazienti vengono mantenuti sedati e paralizzati per almeno 36 ore dopo il trapianto, per evitare lo sviluppo di crisi di ipertensione ed edema polmonare. La maggior parte dei pazienti viene mantenuta con infusione di basse dosi di dopamina (da 1 a 3 µg per kg per minuto) per stimolare la diuresi. Nei casi di temporanea ipertensione del piccolo circolo l'impiego di ossido nitrico e altri vasodilatatori polmonari può risultare necessario.

La fibro-broncoscopia è spesso impiegata per rimuovere le secrezioni delle vie aeree, per verificare l'integrità dell'anastomosi e per ottenere liquido di lavaggio (BAL) che indichi la terapia antimicrobica.

Una vigorosa fisioterapia respiratoria ed il drenaggio posturale sono di fondamentale importanza per garantire la *clearance* delle secrezioni e per riprendere una adeguata meccanica respiratoria dopo l'estubazione. L'alimentazione endovenosa viene iniziata entro le 24 ore dal trapianto. Nella maggior parte dei pazienti viene iniziata una dieta per via orale tra il quinto e il settimo giorno; se è necessario un prolungamento del supporto ventilatorio, si sospende l'alimentazione endovenosa e viene introdotto un sondino per l'alimentazione enterale.

Nei pazienti sottoposti a trapianto per patologie settiche croniche del polmone, viene instaurata una terapia antibiotica basata su colture preoperatorie o su antibiogrammi sia del donatore che del ricevente. Negli altri casi, la profilassi antibiotica iniziale è guidata da campioni del donatore (BAL ottenuto dalla broncoscopia del donatore). Nelle infezioni batteriche documentate il trattamento è basato sulla coltura delle secrezioni e sull'antibiogramma. Viene instaurata una profilassi per infezioni virali (herpes, citomegalovirus ecc.) e funginee.

Per quanto concerne la terapia immunosoppressiva, invece, la maggior parte dei programmi si basano su un protocollo a base di 3 farmaci che combina ciclosporina, azatioprina e corticosteroidi. L'impiego di nuovi farmaci immunosoppressivi, come il Tacrolimus (FK 506) o il micofenolato-mofetil, può rappresentare un ulteriore passo in avanti per la prevenzione del rigetto acuto o cronico e di conseguenza nel prolungamento della sopravvivenza.

## Complicanze

### Complicanze chirurgiche

Le complicanze chirurgiche maggiori dopo trapianto polmonare sono rare. L'emorragia post-operatoria tale da richiedere un reintervento è molto infrequente. Sono possibili complicanze vascolari come l'ostruzione dell'arteria polmonare da *clotting*, stenosi, compressione o problemi dell'anastomosi striale da compressione estrinseca o trombizzazione. Disfunzioni acute del polmone trapiantato in assenza di problemi vascolari possono essere dovuti a protratto tempo di ischemia, contusione polmonare non evidente al momento del prelievo, o inalazione; in tali casi il trattamento basato sul mantenimento di una adeguata ossigenazione (ventilazione meccanica, ossigenazione extracorporea ECMO) e attento controllo del bilancio idro-elettrolitico; solo nei casi di assenza di ripresa funzionale può essere indicato un retrapianto in urgenza.

Lo sviluppo di un pneumotorace può verificarsi sia dal polmone trapiantato che dal polmone nativo, come pure le complicanze pleuriche (versamento, empiema) che tuttavia vengono di solito risolte senza grossi problemi. Le complicanze delle anastomosi bronchiali, dapprima molto più frequenti, negli ultimi anni sono divenute sempre meno importanti e frequenti. Esse sono legate alla scarsa vascolarizzazione bronchiale che non viene ripristinata di solito al momento del trapianto e a meccanismi di rigetto bronchiale. Anche questo genere di complicanze (stenosi, deiscenze, granulomi) raramente richiedono reintervento, ma possono di solito essere trattate con successo grazie alle tecniche di chirurgia broncoscopia (disostruzione laser, stent endobronchiali).

### Risposta al reimpianto

La risposta al reimpianto o edema da riperfusione va considerata una forma di edema polmonare non cardiogeno, di solito dovuta agli effetti dell'ischemia, del trauma chirurgico, della denervazione polmonare e dell'interruzione del drenaggio linfatico. Si verifica in una elevata percentuale di casi (90%), è una condizione benigna che si risolve in genere spontaneamente con un adeguata restrizione idrica e terapia diuretica. Ovviamente devono essere esclusi problemi cardiologici infettivi o di rigetto acuto.

## Rigetto

Il rigetto degli organi solidi è stato classificato in 3 categorie clinicamente ben definite: rigetto iperacuto, acuto e cronico.

Il *rigetto iperacuto* si sviluppa entro pochi minuti dal trapianto ed è mediato da anticorpi diretti contro gli antigeni ABO del sangue, HLA o dell'endotelio vascolare. Il danno è mediato dal complemento, dal rilascio di citochine e successivamente diviene cellulo-mediato. Nell'organo trapiantato si sviluppano trombosi intravascolari, necrosi della parete vascolare ed infiltrati parenchimali di linfociti e polimorfonucleati.

Il *rigetto acuto* è il prodotto del riconoscimento dell'estraneità dell'organo trapiantato da parte dell'ospite. Si sviluppa contro gli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità HLA ed è cellulo-mediato. Esistono due principali classi di antigeni HLA e questi sono divisi nella classe I e II. La I classe racchiude l'HLA-A, HLA-B, e HLA-C, che sono espressi praticamente su tutte le cellule. Questi interagiscono con i linfociti CD 8+ e le cellule T. Gli antigeni di classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) sono espressi solo su alcune cellule come i linfociti B, fagociti monocitari, e cellule dendritiche. Il rigetto acuto è solitamente diagnosticato con criteri clinici ed istologici. Quelli clinici sono la dispnea, faticabilità, febbre, tosse secca, peggioramento dell'ossigenazione periferica, ( $\text{PaO}_2 > 10$  mmHg e  $\text{FEV}_1 > 10\%$ ). La radiografia del torace può mostrare la comparsa di opacità polmonari. La diagnosi differenziale va posta con problemi infettivi che devono essere esclusi. Istologicamente il rigetto può essere provato tramite biopsie trans-bronchiali.

La classificazione istologica prevede 5 gradi di rigetto in base alla estensione ed alla severità della compromissione perivascolare della risposta infiammatoria. Il decorso clinico è variabile. La maggioranza dei pazienti trapiantati sviluppa almeno un episodio di rigetto acuto entro i primi 3 mesi da trapianto, e spesso si tratta di episodi pauci- o asintomatici e la diagnosi è di solito ottenuta con la sorveglianza istologica (biopsie transbronchiali periodiche). La radiografia del torace può mostrare opacità peri-ilari o lobari eventualmente associate a modesti versamenti pleurici o rinforzo della trama interstiziale. Il trattamento è basato sulla somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi (500-1000 mg di metilprednisolone per 3 giorni), seguito da un incremento della terapia orale con prednisolone 0,5-1 mg/kg/die, successivamente ridotto con la risoluzione del quadro. Le forme resistenti possono essere trattate con anticorpi monoclonali antilinfocitari (OKT3). Il manifestarsi di molteplici rigetti acuti sembra predisporre in maniera significativa allo sviluppo del rigetto cronico.

Il *rigetto cronico (bronchiolite obliterante)*. L'incidenza di rigetto cronico è più elevata nei primi due anni dal trapianto e può raggiungere il 60-80% dopo 5-10 anni. Di fatto, il rigetto cronico costituisce il più importante fattore limitante la

sopravvivenza a lungo termine. I sintomi sono essenzialmente legati alla comparsa di deficit funzionale respiratorio di tipo ostruttivo, con progressiva dispnea da sforzo, tosse non produttiva, febbre, malessere generale. Sebbene i sintomi ricalchino quelli dell'asma, si osserva una limitata risposta ai farmaci broncodilatatori ed ai corticosteroidi. L'evoluzione è variabile. La malattia può essere progressiva in maniera rapida, raggiungere un plateau e stabilizzarsi oppure evolvere con fasi lente di riacutizzazione. La sua precoce identificazione è di fondamentale importanza, e la sua diagnosi essenzialmente clinica eventualmente supportata dal dato istologico delle biopsie trans-bronchiali. La classificazione del grado di malattia è basata essenzialmente sul valore del FEV<sub>1</sub>:

Stadio 0 - FEV<sub>1</sub> > 80% del valore basale

Stadio I - FEV<sub>1</sub> = 66-80% del valore basale

Stadio II - FEV<sub>1</sub> = 51-65% del valore basale

Stadio III - FEV<sub>1</sub> < 50% del valore basale

Dal punto di vista istopatologico, la bronchiolite obliterante (OB) si manifesta come una infiammazione bronchiolare con restringimento del lume e con sviluppo di bronchiectasie nei bronchi di calibro maggiore. Nelle pareti bronchiali colpite si osserva una infiammazione linfocitaria e formazione di granulomi. La reazione fibrosante determina restringimento ed ostruzione del lume bronchiolare. La diagnosi può essere documentata in maniera morfologica dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione. Tra i fattori di rischio sono stati chiamati in causa sia il numero di rigetti acuti sia l'infezione da CMV. Non esiste alcuna terapia realmente efficace. Un rallentamento dell'evoluzione o un suo arresto è stato osservato con aumento della terapia immunosoppressiva (alte dosi di corticosteroidi, anticorpi monoclonari anti-linfocitari – OKT –, siero antilinfocitario).

## Complicanze infettive

Le infezioni rappresentano la principale causa di morte nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare. I fattori che ne facilitano lo sviluppo sono la terapia immunosoppressiva, la ridotta *clearance* mucociliare, la riduzione del riflesso della tosse a causa della denervazione polmonare e la interruzione del drenaggio linfatico.

Le infezioni batteriche sono le più comuni e si osservano nel 35% dei pazienti durante il primo anno dopo il trapianto, con il picco di incidenza nel primo mese. Il polmone trapiantato è quello più esposto, anche se si possono sviluppare infezioni sul polmone nativo in caso di TPS. I germi gram negativi sono quelli più frequentemente isolati (*Pseudomonas* ed *Enterobacter*). Tra le infezioni da gram positivi prevalgono quelle da stafilococco.

Le polmoniti virali si sviluppano approssimativamente nel 10-15% dei pazienti trapiantati e possono svilupparsi in qualunque momento dopo il trapianto. Quelle sostenute da CMV sono le più frequenti e significative e solitamente compaiono dopo 1-4 mesi dal trapianto. Infezione primaria da CMV si osserva nel 50-100% dei pazienti sieronegativi, mentre nei pazienti CMV sieropositivi al momento del trapianto, si osservano reinfezioni dovute ad altri ceppi. La presen-

tazione clinica va da forme asintomatiche a gravi quadri fulminanti con localizzazioni extra-toraciche (epatite, retinite, gastrite ecc.). La sintomatologia è caratterizzata da febbre, dispnea, tosse. La diagnosi è di solito clinico-radiologica e confermata dalla ricerca del virus sul broncolavaggio, nelle biopsie transbronchiali, e con la sierologia. Le infezioni da Herpes simplex sono meno frequenti. La profilassi antivirale viene impiegata di routine con la somministrazione di acyclovir, mentre la terapia delle infezioni è effettuata con il ganciclovir.

Infezioni opportunistiche sostenute da funghi (aspergillo, nocardia) sono meno frequenti di quelle virali, ma associate ad una maggiore mortalità. Si sviluppano di solito tra il 10° ed il 60° giorno post-trapianto e più comunemente coinvolgono l'organo trapiantato. Le infezioni da aspergillo localizzate o diffuse costituiscono il 10-30% delle infezioni e nel 5-7% dei casi portano a morte. L'aspergillo è causa frequente di deiscenza delle anastomosi bronchiali. Infezioni opportunistiche da *Pneumocystis carinii* sono rilevabili con una elevata frequenza nei pazienti trapiantati non sottoposti a profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo.

### Malattie linfoproliferative e neoplasie

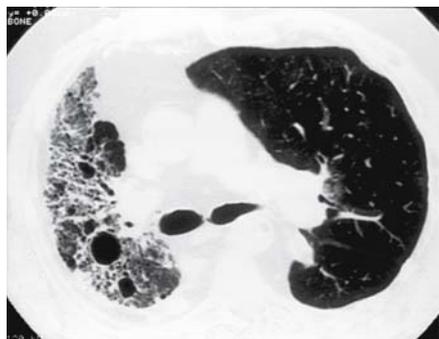
I pazienti sottoposti a trapianto mostrano un rischio maggiore di sviluppo di malattie linfoproliferative o neoplasie solide essenzialmente a causa dell'immunosoppressione. L'incidenza varia dal 4 al 10%, decisamente più alta rispetto a quella osservata dopo altri tipi di trapianto di organi solidi (2%).

### Risultati

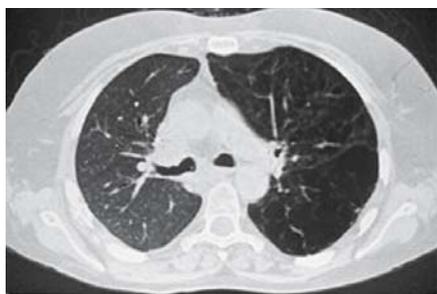
Il Registro Internazionale dei Trapianti della *International Society for Heart and Lung Transplantation*, riporta una sopravvivenza ad 1 anno del 71% ed a 5 anni del 45%. Cause di mortalità precoce sono le infezioni batteriche o da CMV (35%), malfunzionamento dell'organo (13%), insufficienza cardiaca (9%), rigetto acuto (5%), sanguinamento (6%), deiscenze anastomotiche (5%) ed altre (27%). Tra le cause di mortalità a distanza si osservano infezioni (30%), rigetto cronico (30%), neoplasie (6%) ed altre cause (30%).

Non esistono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza tra trapianto polmonare singolo (Figg. 2, 3) o bilaterale, anche se quest'ultimo conferisce una maggiore riserva respiratoria ed in definitiva una migliore tolleranza all'eventuale sviluppo di rigetto cronico.

Il trapianto polmonare prolunga la sopravvivenza e migliora la qualità di vita dei pazienti affetti da insufficienza respiratoria in fase terminale. Esistono tuttavia alcune problematiche ancora da chiarire soprattutto connesse allo sviluppo del rigetto cronico che rappresenta una delle principali limitanti della sopravvivenza a lungo termine. Un ulteriore problema è rappresentato dalla tossicità renale degli immuno-soppressivi che possono determinare lo sviluppo di insuffi-



**Fig. 2.** Trapianto polmonare singolo sinistro per fibrosi polmonare idiopatica. Si noti la differenza morfologica tra il polmone nativo fibrotico e notevolmente retratto ed il polmone trapiantato



**Fig. 3.** Tomografia computerizzata di un paziente sottoposto a trapianto polmonare singolo destro per enfisema

cienza renale cronica e richiedere trattamenti dialitici. Lo sviluppo di nuovi immuno-soppressori più efficaci e meno tossici potrebbe risolvere o migliorare questi problemi.

Esistono tuttavia alcuni aspetti aperti e di difficile soluzione. In tutti i Paesi, ma in particolare in Italia, è in atto una progressiva riduzione del numero dei donatori di polmone, che costituisce il vero fattore limitante nel numero dei trapianti effettuati. Per questo motivo è auspicabile una politica di incentivazione alle donazioni, migliorando anche la qualità dei donatori disponibili. Solo in questo modo sarà in futuro possibile offrire una reale possibilità terapeutica ad un numero sufficiente di pazienti, riducendo le mortalità in lista di attesa e migliorando i risultati a lungo termine. Altre opzioni devono essere ancora valutate soprattutto alla luce di maggiori esperienze: l'impiego di donatori marginali, di donatori in arresto di circolo e di donatori viventi continuerà sicuramente ad ampliare lo spettro di disponibilità.

### **Letture consigliate**

- Choong CK, Meyers BF (2004) Quality of life after lung transplantation. *Thorac Surg Clin* 14:385-407
- Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR (1995) Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:224-234
- Egan TM, Kaiser LR, Cooper JD (1989) Lung transplantation. *Curr Probl Surg* 26:673-751

- Force SD, Choong C, Meyers BF (2003) Lung transplantation for emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 13:651-667
- Garrity ER Jr, Mehra MR (2004) An update on clinical outcomes in heart and lung transplantation. *Transplantation* 77[suppl 9]:S68-S74
- Glanville AR, Estenne M (2003) Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 22:845-852
- Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM (1993) A decade of lung transplantation. *Ann Surg* 218:318-320
- Kotloff RM, Ahya VN (2004) Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 23:334-342
- Lau CL, Patterson GA, Palmer SM (2004) Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med* 19:83-104
- Lu BS, Bhorade SM (2004) Lung transplantation for interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 25:773-782
- Marshall SE, Kramer MR, Lewinston NJ (1990) Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. *Chest* 98:1488-1494
- Meyers BF, Lynch J, Trulock EP (1999) Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 230: 362-370
- Patterson GA, guest editor (2003) Lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 13
- Pierson RN 3rd, Barr ML, McCullough KP et al (2004) Thoracic organ transplantation. *Am J Transplant* 4[suppl 9]:93-105
- Roselli EE, Smedira NG (2004) Surgical advances in heart and lung transplantation *Anesthesiol Clin North America* 22:789-807

# Indice analitico

- Acidi metabolici 181, 182, 185
- Acido 30, 32, 40, 44, 91, 94, 111, 177, 178, 180-190, 192, 194, 196, 200, 263, 270, 291, 302, 317, 329, 343, 346, 353, 360, 396, 401, 404, 410, 428, 430, 433, 440, 476, 486, 496, 511, 515, 516, 528, 531, 541, 555-558, 562, 578, 610, 641, 653, 654, 673, 680, 696, 741
- base 30, 91, 94, 177, 181, 182, 186-190, 404, 426, 428, 440, 578, 653, 654, 673
- carbonico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 32, 178, 180
- Acidosi
- metabolica 44, 80, 181, 185-187, 189, 194, 329, 334, 336
- respiratoria 40, 180, 181, 183-185, 188, 189, 329, 410, 411, 653, 673, 696, 698, 742
- Aerosol
- dosati pressurizzati 126, 127, 350
- ipotonico 113
- Agenti sensibilizzanti professionali 309, 310
- Alcalosi
- metabolica 40, 186-189, 602
- respiratoria 181, 182, 187-189, 202, 329, 334, 336, 341, 626-628
- Alterazione
- del rapporto ventilazione/perfusione 195
- della diffusione 179
- Alterazioni
- circolatorie 613
- metaboliche 273, 448, 641
- Alveoli polmonari 11, 497, 689, 748
- Amiloidosi 447, 530, 587, 588
- Aminofillina 41, 44, 342, 419, 425
- Anastomosi 453, 655, 656, 759, 765-770, 773
- bronchiali 759, 768, 770, 773
- Anatomia della pleura 3, 5, 15, 16
- Ansiolitici 273, 676
- Antitussivi 285, 299
- Apnee ostruttive del sonno 149-150, 405, 663, 673, 746
- ARDS 20, 73, 74, 176, 465, 466, 490, 571, 587, 688, 700, 743, 749, 750, 755
- Aria fredda 109, 110, 111, 113, 290, 326
- Aritmie 42, 43, 89, 183, 187, 188, 297, 336, 355, 360, 380, 405, 418, 424-426, 435, 624, 654, 703, 721, 746
- Asma 20, 24, 307-360
- Aspetti organizzativi 711
- Atelettasia 53, 94, 157, 248, 254, 255, 266, 314, 337, 437, 455, 471, 490, 533, 545, 603, 613, 616, 661, 668, 743, 756
- Atopia 109, 308-312, 321, 322, 332, 340, 341, 348, 392
- β<sub>2</sub>-agonisti 112, 126, 128, 130, 131, 277, 329, 347, 348, 351, 352, 353, 355-357, 360, 362, 385, 390, 419-427, 440, 679
- β-agonisti 20, 348 (*vedi* β<sub>2</sub>-agonisti)
- Biopsia bronchiale 390, 602
- Bronchi 23
- Bronchiectasie 94, 100, 101, 217, 218, 236, 259, 260, 264, 284, 287, 288, 292, 296, 301, 332, 351, 389, 405, 415, 417, 445-460, 464, 513, 569, 572, 585, 714, 718, 760, 772
- Bronchioli 10-12, 14, 19, 24, 67, 68, 89, 101, 127, 238, 257, 287, 369, 378, 379, 382, 388-390, 394, 397, 398,

- 403, 408, 409, 449, 471, 573, 586, 588, 589, 627
- Bronchite**  
 acuta 369-375, 377, 417  
 cronica 24, 94, 125, 132, 133, 140, 161, 236, 259, 261, 287, 288, 292, 301-303, 327, 328, 340, 377, 378, 380, 382-385, 388, 389, 391, 397, 399, 405, 407, 411, 416, 429, 431, 432, 439, 460, 745
- Broncocostrizione** 33, 44, 109, 116, 134, 274, 275, 307, 317, 320, 325, 328, 355, 382, 394, 418, 422, 423
- Broncodilatatori** 42, 77, 88, 125, 131-133, 191, 201, 219, 275, 290, 292, 303, 340-342, 346, 351, 352, 358, 360, 361, 374, 390, 418-422, 425, 440, 653, 679, 697, 772
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** 35, 43, 69, 71, 73, 76, 78, 87, 100, 101, 113, 126, 131, 132, 161, 163, 166-172, 184, 191, 195-199, 203, 205, 259, 260, 264, 271-275, 286, 287, 294, 324, 331-333, 337-340, 350, 359, 360, 377, 378, 382-385, 387-410, 413-419, 421-423, 425, 427-440, 447, 449, 454, 464, 465, 475, 478, 479, 544, 545, 588, 596, 613, 630, 639, 640, 642, 643, 645, 653, 654, 670, 687, 690, 691, 693, 695, 697, 698, 700, 702, 704, 709, 710, 711, 714, 715, 721-725, 729, 731-733, 743, 746, 749-752, 755
- Broncopolmonite** 256, 372, 417
- Broncoscopia** 211, 230, 248, 264, 333, 456, 464, 473, 474, 578, 579, 587, 604, 763, 768-770
- Broncospasmo** 24, 33, 34, 42, 110, 112, 126, 128, 131-133, 184, 191, 198, 307, 315, 319, 322, 323, 335, 336, 371-373, 392, 424, 584, 616, 679
- Capacità**  
 di chiusura (CC) 106, 176, 316, 757  
 di diffusione del CO 89, 93, 148, 149, 151, 454, 668  
 di esercizio 710  
 funzionale residua 52, 60, 61, 72, 87, 88, 90, 91, 94, 153, 162, 271, 274, 331, 334, 339, 341, 399, 661, 665, 668, 671, 688, 693, 728
- inspiratoria** 94, 423, 424
- polmonare totale (TLC)** 58-60, 87, 88, 93, 94, 100, 137, 145, 150, 399, 578, 661, 664, 666, 668, 728
- vitale** 41, 51-53, 65, 87, 88, 90, 93-96, 98, 100, 102, 104, 126, 128, 133, 145, 164, 275, 286, 329, 330, 341, 398, 403, 416, 547, 572, 578, 661, 662, 664, 665, 668, 669, 677, 719, 720, 723, 756
- vitale forzata** 88, 93, 95, 96, 100, 126, 133, 330, 398, 416, 668
- Carcinoma**  
 polmonare a piccole cellule (SCLC) 594, 595, 597-602  
 polmonare non a piccole cellule (NSCLC)AT 196
- CEA (antigene carcinoembrionario)** 554, 557, 605, 610
- Centri respiratori** 27, 29, 34, 35, 40, 43, 89, 182, 219, 269, 425, 670, 671, 689, 748
- Centro pneumotassico** 34, 38
- Chemorecettori**  
 arteriosi periferici 27, 31, 32  
 centrali 27, 32, 182, 183, 185
- Cianosi** 259, 328, 383, 410, 411, 414, 477, 548, 570, 577, 621, 640, 641, 647, 746, 749
- Cifoscoliosi** 77, 92, 93, 94, 668, 677, 687, 698, 732, 746, 749
- Classificazione**  
 della BPCO 387, 416  
 delle bronchiectasie 451
- Clearance**  
 broncoalveolare 23, 24  
 muciliare 23, 24, 301, 303, 327, 352, 380-382, 399, 414, 425, 433, 434, 437, 448, 449, 464, 717, 772
- Codeina** 299, 300
- Collagenopatie** 447, 532, 581, 587, 719
- Compliance**  
 dinamica 53, 65, 74  
 polmonare 53, 58, 59, 70, 73, 81, 573, 578, 661, 691, 699, 723  
 statica 52

- toracica 33, 41, 76, 77
- toraco-polmonare 76, 674, 677, 689, 691
- Concentrazione emoglobinica 137, 141, 148, 149, 152, 164, 742
- Corticosteroidi 44, 77, 111, 277, 289, 290, 293, 319, 320, 322, 331, 341, 347, 348, 350, 351, 353-357, 360, 361, 385, 398, 418, 427, 451, 460, 580, 587, 653, 762, 770-772
- Costrizione toracica 307, 327, 328
- Cuore
  - polmonare 44, 259, 399, 401, 402, 405, 410, 412, 417, 428, 453, 454, 458, 569, 573, 577, 613, 614, 616, 633, 640-643, 646-648, 651-654, 746, 751
  - polmonare acuto 613, 614, 647, 648, 651, 652
  - polmonare cronico 259, 401, 402, 405, 410, 412, 417, 428, 577, 640-643, 653
- Curva
  - di dissociazione dell'emoglobina 179, 185-187, 747
  - di dissociazione dell'ossigeno 28, 29, 188
  - flusso-volume 95, 96, 117, 126, 128, 218, 277, 278, 351, 573, 665
  - pressione/volume 57, 59, 60, 62, 64, 81
  - volume/tempo 95, 97
- CV 51, 52, 65-68, 88, 677
- Deficit di alfa1-antitripsina 397, 406, 407, 408, 412, 447, 457, 544
- Diaframma 2, 15, 16, 17, 33, 35, 36, 38, 46, 61, 94, 106, 154, 156, 157, 162, 265, 266, 267, 270, 334, 341, 414, 425, 523, 563, 607, 668, 669, 672, 675, 679, 687, 718, 722, 724
- Diagnosi
  - di bronchiectasie 454
  - di embolia polmonare 266, 622, 623, 624, 649
  - differenziale della BPCO 417
  - differenziale delle pleuriti 542
  - differenziale delle polmoniti 464
- Difetto ventilatorio di tipo ostruttivo 125
- Differenze regionali della ventilazione 158, 159
- Digitale 216, 231, 232, 240, 411, 535, 562, 570, 581, 601, 653, 654, 744-746
- Disability 191, 727, 728, 734
- Disfonia 277, 346, 354, 511, 600, 663
- Disfunzione
  - delle corde vocali 276-278, 337, 351
  - ventricolare destra 648
- Dispnea 33, 34, 41, 43, 111, 183, 191, 194, 197-201, 229, 259, 269-276, 278, 290, 307, 327, 328, 337, 340, 341, 345, 351, 352, 362, 371, 373, 378, 383, 390, 400, 403, 404, 413, 414, 416, 417, 421, 423, 429-432, 453, 458, 465, 470, 483, 511, 531, 534, 542, 548, 560, 562, 566, 570, 572-574, 576-578, 581, 584-586, 588, 589, 599, 609, 613, 617, 630, 640, 641, 647, 661, 663, 667, 676, 679, 680, 687, 694, 696, 699, 700, 709, 712, 715-718, 720-724, 726-733, 741, 746, 750, 771-773
- DLCO 89, 137, 142-153, 159-176, 199, 272, 339, 350, 399, 402, 405, 412, 415, 454, 456, 570, 572, 573, 578, 579, 626-628, 661, 664, 668, 669, 674
- corretta 661
- DLCO/VA 137, 145, 146, 150, 159, 164-172, 176, 402, 405, 661, 668, 669, 674
- Dolore
  - pleurico 534, 542, 613, 618
  - toracico 371, 470, 476, 527, 534, 542, 548, 560, 562, 564, 584, 585, 587, 588, 613, 617, 618, 621, 630, 640, 697
- Doxapram 41, 42, 429
- Drive respiratorio 32, 40, 187, 276, 670, 671, 673, 676, 678, 746
- Eccesso di basi 180, 186, 187, 189, 190, 654
- Ecocardiografia 191, 350, 405, 415, 625, 636, 637, 640, 648-653, 655
- Edema
  - bronchiale 369
  - della glottide 688
  - della mucosa 125, 289, 328, 350, 378, 382, 394, 397
  - polmonare 42, 94, 140, 147, 187, 266, 284, 471, 551, 613, 616, 687, 688, 693, 743, 750, 769, 770

- Effetti della postura sulla DLCO 159
- Elettroliti 44, 177, 186, 336, 428, 435, 437, 440, 515, 526, 615, 770
- Embolia polmonare 42, 146, 187, 241, 264, 268, 284, 287, 337, 402, 418, 435, 466, 490, 531, 581, 613-619, 621, 622, 624, 626-628, 630, 644-651, 749, 750
- Emisferi cerebrali 27, 35
- Emolinfopatie 583
- Emorragia polmonare 146, 466, 582, 620
- Emottisi 218, 226, 229, 230, 241, 255, 262, 453, 454, 456, 458, 460, 470, 478, 504, 513, 514, 518, 560, 562, 586, 589, 613, 617, 618, 621, 760
- Empiema 253, 255, 284, 458, 477, 480, 488, 511, 528, 529, 538, 539, 540, 543, 546, 770
- Enfisema 53, 58, 69, 71, 92, 93, 94, 101, 104, 112, 125, 126, 132, 133, 137, 140, 144, 146, 147, 152, 161, 163, 200, 236-238, 259, 260, 274, 297, 328, 338-340, 377, 388-390, 393, 395, 397-412, 415, 429, 430, 446, 447, 453, 457, 471, 544-548, 550, 655, 669, 697, 741, 745, 760, 761, 763, 768, 769, 774
- sottocutaneo 297, 409, 548
- Eosinofilie polmonari 584, 590
- Epidemiologia 308, 391, 468, 472, 489, 495, 497, 519, 552, 576, 593
- Equazione di Roughton e Forster 140, 141, 144, 145, 147, 148
- ERV 88, 91, 93, 94
- Esame funzionale del paziente asmatico 328
- Esercizio 28, 29, 89, 109-111, 146, 151-153, 191-203, 205, 208, 270-276, 307, 309, 311, 322, 331, 333, 336, 352, 355, 390, 399, 400, 402, 403, 421, 424, 428, 430, 570, 573, 574, 576, 619, 661, 687, 693, 710, 712, 714, 715, 717, 718, 720-723, 725, 726, 728-730, 733, 751, 752
- fisico 29, 109-111, 151-153, 191, 192, 270-272, 274, 278, 307, 311, 322, 326, 331, 333, 336, 352, 355, 390, 399, 400, 402, 403, 421, 424, 428, 570, 573, 640, 710, 712-714, 717, 718, 720-722, 726, 728-730, 751, 752
- Espettorato 217, 218, 259, 262, 292, 294, 325, 328, 332, 333, 339, 358, 359, 371, 372, 374, 375, 378, 383-385, 390, 392, 395, 397, 405, 410, 413-418, 427, 431-433, 436, 437, 452-454, 456-459, 464-466, 470-474, 477, 478, 481, 497, 502, 503, 510, 517, 596, 597, 599, 604, 765
- Essudati 457, 527-531, 535, 540
- Fatica muscolare 41, 77, 201, 334, 360, 362, 402, 403, 429, 570, 602, 664, 677, 687, 718
- Fattore di trasferimento per il CO (KCO) 145
- FEV<sub>1</sub> 88, 89, 94-102, 111, 114-119, 126, 128-133, 152, 197, 198, 201, 278, 290, 307, 319, 323-326, 329-331, 333, 336, 339, 341, 353, 355, 356, 358, 362, 370, 387, 390, 392, 398, 401, 403, 404, 405, 412, 415-421, 427, 430, 436, 440, 441, 452, 454, 458, 573, 578, 661, 665, 677, 732, 733, 760, 761, 771, 772
- FEV<sub>1</sub>/VC 101, 102, 398, 404, 578
- Fibrosi
- cistica 146, 147, 198, 199, 264, 284, 296, 301, 303, 332, 389, 447-449, 451, 454, 456-460, 464, 469, 475, 545, 546, 655, 700, 714, 715, 718, 723, 724, 760-762
- polmonare 58, 72, 101, 140, 152, 218, 257, 299, 346, 403, 447, 545, 569, 570, 572, 573, 581, 585, 596, 617, 655, 746, 749, 759-761, 774
- polmonare idiopatica 257, 545, 569, 572, 573, 585, 655, 761, 774
- Fisiologia e fisiopatologia della pleura 525
- Flumazenil 41
- Flussi espiratori (FEF) 96, 117, 126, 128-130, 197, 307, 329, 330, 388, 412, 452, 573
- Flusso ematico polmonare 104, 106, 146, 157, 158
- Formula di Krogh 142
- Frazione di ossigeno inspirata (FiO<sub>2</sub>) 179
- FRC 52-55, 60-62, 65, 72, 73, 77, 88, 91-96, 102, 104-106, 132, 133, 153-155,

- 157, 162, 341, 387, 399, 400, 402, 403, 405, 415, 573, 665, 666, 671
- Fumo di sigaretta 33, 34, 133, 142, 146-148, 164, 290, 292, 295, 378-380, 382, 383, 385, 387, 389-391, 393, 396, 400, 407, 408, 413, 418, 434, 458, 551, 593, 594, 761
- Funzionalità
- respiratoria 87, 88, 90, 96, 125, 148, 159, 161, 191, 198, 201, 202, 277, 290, 334, 371, 372, 374, 384, 397, 411, 412, 452, 454, 456, 562, 570, 578, 580, 581, 604, 665, 668, 674, 714, 727, 728, 763
  - ventricolare destra 425, 633, 636, 643, 651, 652
- Funzione
- mucociliare 369
  - respiratoria (*vedi anche funzionalità respiratoria*) 41, 43, 159, 162, 199, 271, 301, 308, 309, 313, 317, 324, 325, 331, 340, 345-347, 350, 352, 355, 358, 361, 372, 390, 392, 421, 425, 427, 428, 436, 439, 547, 566, 678, 679, 718, 742
- FVC 94-98, 100, 101, 114, 117, 126, 128-133, 278, 329, 330, 339, 398, 403, 405, 416, 452, 454, 573, 661, 663, 665, 668, 677, 699, 760
- Genetica dell'asma 322
- Gocciolamento retronasale 288, 289, 291, 297
- Granulomatosi di Wegener 146, 544, 585, 587, 589, 590
- Handicap 709, 712, 727, 731
- HAP 463, 465, 466, 489, 491
- Heliox 191, 197, 208, 277, 361, 688
- HRCT 227, 235-239, 246, 257-260, 262, 263, 265, 337, 351, 405, 412, 415, 451, 454-456, 572, 573, 575
- IC 94
- Immunosoppressione 466, 469, 773
- Impairment 191, 712, 716, 727, 734
- Impedenza ventilatoria 274, 275
- Inalatori di polveri secche (DPI) 126, 134, 421
- Indice di Tiffeneau 101, 398
- Infarto polmonare 471, 529, 530, 540, 541, 550, 613, 617, 618, 620, 622, 630, 750
- Infezioni batteriche 362, 373, 374, 378, 483, 769, 772, 773
- respiratorie 309, 311, 362, 382, 392, 447, 459, 460, 467, 468, 472, 473, 477, 486, 489, 672, 676, 681, 687, 719
  - virali 112, 256, 286, 308, 320, 325, 327, 362, 378, 426, 437, 449, 576, 769
- Inquinamento atmosferico 309, 311, 380, 595
- Insufficienza
- respiratoria 24, 41, 42, 69, 80, 154, 162, 219, 227, 273, 309, 328, 329, 334, 340, 348, 401-403, 416-418, 428-430, 454, 458, 460, 482, 485, 488, 489, 513, 548, 569, 574, 581, 584, 614, 640, 653, 654, 661-663, 668, 671, 673, 676, 678-681, 687, 688, 690, 694, 695, 697, 699, 700, 702, 703, 715, 718, 719, 732, 741, 742, 748-750, 759, 773
  - respiratoria ipercapnica 42, 273, 661, 697, 703
  - ventilatoria 27, 678, 687, 698
- Interstiziopatie polmonari 101, 217, 218, 287, 293, 570, 750
- Ioni 32, 177, 178, 181, 183, 186, 524, 553
- bicarbonato 181, 186
- Ipercapnia 32, 34, 40, 41, 44, 45, 76, 89, 183, 184, 186, 219, 270, 272, 334-336, 401, 402, 404, 405, 410, 411, 416-418, 425, 428, 429, 431, 437, 549, 618, 628, 641, 653, 662, 664, 671-674, 676, 678, 691, 694, 698, 699, 703, 704, 722, 745, 749, 750, 755, 760, 761
- Iperinflazione dinamica (iperinflazione polmonare dinamica) 69-71, 73, 197, 274, 334, 361, 399, 400-403, 420, 687, 693
- Iperproduzione mucosa 394
- Iperreattività bronchiale 24, 219, 284, 290, 307, 308, 312, 315, 317, 318, 321, 322, 324, 326, 331, 342, 370, 390
- Iperresponsività bronchiale 100, 109-120, 272, 309, 310, 313, 319-326, 331,

- 332, 338-340, 344, 345, 352, 355, 358, 359, 378, 390, 391, 405, 454, 456, 679
- Ipersecrezione mucosa 313, 316, 318, 328, 333, 348, 349, 382, 390, 394, 395, 399, 401, 403, 414, 422, 433, 664
- Ipertensione polmonare 146, 147, 198, 199, 203, 259, 266, 401, 402, 404, 405, 410, 415, 428, 453, 454, 460, 569, 573, 581, 582, 613, 616, 620, 622, 635, 638, 639, 640-647, 650, 651, 653-655, 664, 733, 746, 751, 759-761
- Ipertrofia ventricolare destra 405, 415, 634, 641, 643, 648
- Ipossia 34, 44, 45, 148, 184, 195, 270, 272, 329, 349, 401, 402, 404, 429, 465, 515, 627, 642, 643, 654, 671, 678, 679, 718, 743, 744, 746, 748, 751, 755, 761
- Ipossiemia 32, 40, 41, 45, 72, 73, 89, 93, 153, 154, 179, 185, 187, 188, 198, 270, 273, 334-336, 341, 362, 401, 404, 405, 410, 411, 415-418, 425, 431, 437, 452, 453, 458, 460, 465, 533, 549, 576, 578, 584, 614, 616, 618, 622, 623, 625-628, 630, 641, 653, 654, 662, 664, 671, 672, 674, 690, 703, 721, 732, 733, 742-751, 760
- Ipoventilazione 40, 41, 45, 76, 77, 87, 89, 179, 184, 188, 329, 335, 403, 404, 409, 429, 640, 661-664, 673, 676-679, 681, 687, 695, 699, 700, 703, 704, 719, 720, 743, 745, 747, 749, 755  
 alveolare 40, 76, 87, 89, 329, 335, 403, 404, 661, 664, 673, 677, 703, 743, 745  
 centrale 687
- IRV 88, 91, 94
- Istamina 33, 34, 44, 96, 109, 110, 112, 113, 126, 303, 314, 315, 317, 318, 326, 331, 332, 333, 616
- Isteresi 22, 55, 56, 57, 58, 59, 152
- Istiocitosi X 572, 588
- Laringoscopia 277, 278
- Laringospasmo 34, 277, 345
- Lavaggio broncoalveolare (BAL) (lavaggio bronchiale) 22, 24, 211, 217, 218, 220, 225, 226, 248, 314, 317, 320, 333, 390, 450, 456, 466, 572, 573, 577-579, 763, 769
- Lavoro della respirazione 63, 64, 74, 79
- Legge  
 di Dalton 138  
 di Laplace 56
- Limitazione del flusso espiratorio 388
- Linfoangioliomiomatosi 586
- Lobulo secondario in HRCT
- Logge pleuropolmonari 15
- LT 194, 196, 202, 205
- Malattia interstiziale polmonare 58, 98, 195, 199, 271, 273, 588
- Malattie neuromuscolari 27, 41, 89, 94, 101, 184, 271, 661-663, 665-667, 672, 675, 677, 678, 680, 687, 688, 693, 696, 698, 699, 703, 704, 715, 719, 723, 749
- Malattie polmonari 146, 191, 273, 402, 509, 546, 759
- Massima ventilazione volontaria 102, 665
- MDI (*vedi anche aerosol dosati pressurizzati*) 127, 131, 133, 134, 360, 421, 422
- Meccanica respiratoria 51, 69, 76, 77, 80, 81, 197, 534, 710, 769
- Meccanismi patogenetici 311, 321, 450, 464
- Meccanocettori muscolari e della parete toracica 27, 34
- MEF 95, 96, 97, 128, 132, 330, 412, 674
- Membrana alveolo-capillare 15, 137-140, 144-148, 161, 197, 329, 381, 399, 570, 627, 747, 748
- MEP 399, 404, 405, 664, 666, 667, 669, 670, 673, 677, 712, 728
- Mesotelioma 255, 530, 531, 539, 541, 545, 552-565, 595, 607-610
- Metacolina 88, 96, 109-113, 116-120, 126, 272, 277, 278, 290, 314, 322, 324, 326, 331, 332, 339, 340, 352, 454
- Midollo allungato 27, 40  
 spinale 27
- MIP 195-199, 203, 205, 236, 396, 399, 404, 405, 662, 663, 664, 666, 667, 669,

- 670, 672, 673, 677, 699, 712, 722, 728
- Mismatch V/Q (*vedi anche alterazione del rapporto ventilazione/per fusione*) 335, 360, 403
- Muscoli respiratori 27, 28, 34, 35, 40, 41, 45, 61, 77, 96, 153, 182, 270, 271, 275, 329, 334, 414, 425, 583, 628, 661-665, 669, 671, 674, 687, 696-699, 703, 712, 714, 715, 717-724, 726-728
- MVV 102, 664, 665
- Naloxone 41
- Nebbia 112
- Nebulizzatori 126
- Neuroni espiratori 37, 38
- Nutrizione 196, 203, 615, 720, 725
- Obesità 92, 93, 101, 149, 150, 184, 271, 309, 311, 346, 356, 415, 615, 695, 700, 703, 746, 749
- Opiacei 40, 184, 273, 276, 299, 300, 429
- Ormoni e controllo del respiro 44
- Ortopnea 269, 414, 641, 662, 663
- Ossigenoterapia 42, 140, 198, 219, 273, 335, 360, 411, 419, 428, 440, 569, 574, 630, 653, 654, 676, 678, 711, 716, 741, 742, 745, 747, 748, 750-752, 754-756
- Ozono 109, 380
- Paralisi dei muscoli respiratori 743
- Patogenesi dell'asma 112, 312, 314, 322, 323, 338, 343
- PCO<sub>2</sub> 29-31, 180-189, 270, 341, 404, 410, 547, 628, 664, 668, 671, 673, 678, 688
- PD20 100, 114, 116-119, 326, 331
- PEEP 68-79, 546, 690, 693, 697, 699, 701, 743, 750, 764, 765, 769
- Perfusione 15, 44, 63, 104, 106, 137, 140, 152, 154, 155, 157, 158, 160, 162, 179, 193, 195, 250, 268, 329, 334, 335, 401, 418, 452, 547, 573, 616-618, 622, 623, 626-629, 663, 687, 742, 743, 745, 748, 749, 763, 765, 767
- PET (Positron Emission Tomography) 249
- PH 28-32, 40, 111, 178, 180, 182, 183, 185-189, 193, 194, 277, 291, 329, 346, 401, 457, 484, 511, 515, 516, 540, 541, 626, 627, 654, 664, 678, 695-698
- Picco di flusso espiratorio (PEF) 95, 97, 126, 331, 341, 95-100, 119, 126, 133, 321, 331, 336, 340, 342, 345-348, 351-353, 362, 370, 405, 573, 673, 674
- Piccole vie aeree 19, 20, 24, 58, 67, 68, 94, 96, 101, 102, 104, 126-128, 154, 259, 271, 329, 335, 337, 339, 348-350, 377, 379, 382, 385, 390, 393, 395, 398-400, 403, 407, 433, 434, 451, 573, 583, 745
- Platipnea 269, 679
- Pleuriti 527, 529-531, 534, 536, 542, 562, 582, 647
- Pneumopatia interstiziale idiopatica (PII) 576, 581
- Pneumotorace 42, 94, 184, 226, 227, 255, 266, 284, 297, 405, 408, 409, 418, 437, 458, 471, 518, 526, 529, 539, 542-551, 573, 586, 588, 604, 613, 677, 696, 697, 746, 750, 769, 770
- PO<sub>2</sub> 28-30, 105, 178, 179, 189, 193, 329, 335, 410, 490, 547, 573, 574, 627, 653, 664, 678, 746, 747, 750, 761
- Polmone d'acciaio 689, 701
- Polmonite 94, 106, 146, 152, 187, 227, 248, 255, 256, 266, 287, 335, 337, 371, 372, 405, 438, 449, 463, 464, 466, 468, 469, 471, 474, 477, 478-483, 485, 489-492, 510, 529, 530, 537-541, 572, 582, 584, 585, 587, 589, 599, 603, 617, 679, 700, 741, 750 lobulare 256
- Polmoniti 53, 140, 218, 255, 257, 362, 414, 417, 418, 434, 437, 449, 453, 454, 456, 463, 465, 467-471, 474, 477, 478, 481, 482, 486, 490, 491, 528, 544, 562, 582, 583, 586, 613, 664, 668, 677, 687, 697, 700, 703, 717, 741, 743, 750, 772
- acquisite in comunità (CAP) 467
- nosocomiali (HAP) 465
- Ponte 27, 34, 35, 315, 323, 694, 697
- Pressione
- alveolare 51, 59, 60, 65, 70, 73, 74, 81, 142, 158, 159, 334, 627, 743

- arteriosa 42, 158, 201, 336, 380, 415, 425, 428, 549, 616-619, 630, 637-641, 644, 647, 649, 651, 653, 655, 728, 749
- intrapleurica 53, 156, 158, 159, 329, 346, 544, 546, 548
- pleurica 19, 51, 53, 59-62, 74, 104, 106, 334, 701
- transpolmonare 51, 54, 57-60, 159, 688
- venosa 158, 530, 619
- Prick test 332
- PRIST 310, 332
- Propranololo 113
- Proteinosi alveolare 217, 218, 226, 545, 572, 583, 587
- Punto di riposo respiratorio 65
- Raffreddore comune 287, 302, 303, 369, 437
- Rapporto ventilazione perfusione (V/Q) 63, 106, 154, 155, 179, 195, 452, 547, 622, 626, 628, 663, 687, 742, 743, 745
- RAT 310, 332
- Recettori
  - da stiramento 274
  - della tosse 33, 300
  - di flusso 274
  - polmonari 27, 33, 270, 628
- Reclutamento della DLCO 151
- Reflusso gastroesofageo 277, 283, 307, 309, 311, 327, 333, 337, 373, 384, 447, 457, 569
- Resistenza polmonare 57
- Resistenze al flusso 65, 67, 71, 76, 691, 700
- Respiro paradossico 663, 664, 676, 696
- Reversibilità dell'ostruzione 88, 125, 130, 339, 350, 400
- Riabilitazione 77, 198-200, 208, 272, 274, 276, 404, 428, 574, 687, 709-712, 714-717, 719, 722, 725-730, 732, 733, 751, 759, 761
  - del paziente chirurgico 716
  - respiratoria 272, 404, 428, 574, 687, 709, 710, 714, 716, 717, 721, 726-730, 733, 751
- Riacutizzazioni dell'asma 307, 319, 342, 358
  - della BPCO 287, 390, 404, 429-431, 433, 435-439, 613, 687, 750
- Richiesta ventilatoria 196
- Rigetto
  - acuto 770, 771, 773
  - cronico 771, 773
- Rimodellamento delle vie aeree 313, 314, 320, 323-326, 338, 348, 352
- Rinite 111, 286, 287, 289, 296, 311, 321, 322, 332, 343, 371, 373, 585
- Ritorno elastico del polmone 55, 66, 72, 105, 388, 398, 406, 413, 701
- Salbutamolo 88, 126, 128, 129, 131, 290, 294, 330, 331, 352, 355, 360, 361, 398, 415, 419, 421, 424, 680
- Sarcoidosi 24, 146, 147, 153, 218, 226, 238, 239, 261, 262, 447, 510, 532, 544, 545, 572, 576, 578, 579, 585-587, 596
- Saturazione
  - dell'emoglobina con l'ossigeno (SaO<sub>2</sub>) 179
  - di ossigeno 104, 272, 273, 360, 614, 627, 744, 747, 752
- Saturimetria 404, 415, 669, 712, 744
- Scala
  - analogico-visiva (VAS) 272
  - di Borg 201, 272, 328, 414, 730
- Scissure polmonari 5, 6, 237
- Sedativi della tosse 299
- Segmenti o zone polmonari 7
- Sibili 34, 217, 276-278, 307, 328, 336, 350, 371, 384, 414, 431, 454, 456, 471, 599, 621
- Sindrome
  - da distress respiratorio 20, 152, 184, 546, 652, 653, 755
  - di Bernard-Horner 249, 560, 600
  - di Churg-Strauss 341, 350, 585, 587, 590
  - di Lambert-Eaton 601, 602
  - di Pancoast 600
- Sindromi paraneoplastiche 217, 601
- Sistemi tampone 181
- SO<sub>2</sub> 109, 113, 339, 433, 447
- Soluzioni
  - di preservazione 765
  - ipo e ipertoniche 109
- Sopravvivenza 200, 318, 320, 387, 390, 418, 419, 421, 427, 428, 450, 558, 560, 563-565, 569, 574, 581, 606,

- 608, 619, 642, 644, 655, 676-678, 681, 698, 699, 702, 714-716, 725-727, 733, 759-761, 770, 772, 773
- SPECT 249, 250
- Spirometria 113, 117, 118, 125, 198, 271, 278, 290, 331, 352, 398, 411, 416, 419, 456, 579, 664, 673, 728
- Spondilite anchilosante 572, 746, 749
- Stimolanti respiratori 41, 429
- Stimoli specifici 109
- Stress ossidativo 161, 333, 381, 385, 396, 397, 399-401, 430, 434, 439
- Surfattante 11, 19-24, 53, 56, 58, 139, 349, 428, 616
- Svezramento  
dalla ventilazione meccanica invasiva 702  
del paziente BPCO 76
- Tachicardia 43, 44, 183, 185, 221, 227, 300, 328, 336, 352, 355, 360, 380, 424, 613, 614, 618, 621, 624, 646, 647, 663, 746
- Tachipnea 41, 328, 371, 383, 410, 416, 477, 548, 573, 613, 614, 621, 626, 647, 662, 663, 664, 677, 696, 746
- TCMD 266-268
- TCP 191, 194, 198, 199-204, 206
- Tecniche elettrofisiologiche 674
- Tensione  
di vapore dell'acqua 138  
superficiale 14, 20-22, 24, 55-58, 68, 139, 349, 403, 573, 661
- Terapia:  
dell'asma 290, 358, 390  
dell'embolia polmonare 628  
della BPCO 419  
della bronchiectasie 458  
della fibrosi polmonare 579  
delle malattie neuromuscolari 676, 679  
delle pleuriti 542  
delle polmoniti 485, 490  
dello pneumotorace 551  
empirica 466, 485, 492  
semintensiva respiratoria 687
- Test  
del cammino 200, 202, 272, 405, 415, 710, 721, 733, 751, 752  
di funzionalità respiratoria 87, 90, 125, 198, 201, 202, 277, 290, 334, 371, 372, 397, 452, 454, 456, 562, 570, 578, 580, 665, 668, 674, 727
- diagnostici 271, 622, 647, 664
- farmacodinamico con broncocostrittore 278, 405
- TLC 54, 55, 58, 60, 88, 92-94, 96-98, 101, 104, 105, 127, 132, 137, 150, 155, 339, 399, 402, 403, 405, 412, 430, 572, 573, 664-666, 668, 760, 761
- Toracentesi 252, 488, 539-542, 545, 546, 560, 562, 566, 602, 610
- Tosse 33, 42, 96, 134, 217, 218, 220, 227, 259, 283-303, 307, 327, 328, 337, 340, 345, 346, 369-375, 377, 378, 381-384, 391, 397, 398, 410, 413, 414, 416, 417, 428, 431, 432, 449, 453, 454, 465, 470-472, 476, 477, 481-483, 497, 504, 511, 527, 534, 542, 545, 548, 560, 562, 570, 576, 577, 584-589, 599, 609, 613, 619, 621, 640, 663, 668, 678, 681, 693, 696, 718-720, 723, 724, 756, 771-773
- acuta 283, 286, 287, 295
- cronica 285, 287, 288-298, 384, 397, 413, 414, 416, 454
- idiopatica 288, 295
- Transfer factor 151, 669
- Trapianto polmonare 89, 198, 200, 586, 589, 654, 655, 716, 718
- Trasporto dell'ossigeno ai tessuti 30, 742, 743
- Trasudati 527, 528, 530, 535, 536, 540
- Tree-in-bud 257, 259
- Trepopnea 269
- Triggers 692
- Tromboembolia polmonare 146, 615, 644, 749, 750
- Trombosi venosa profonda 266, 614, 615, 621, 624
- Tubercolosi 499
- classificazione 498
- diagnosi 502
- diagnosi precoce 497
- epidemiologica 495
- extrapolmonare 502, 511, 517
- eziologica 496
- patogenesi 498
- profilassi 500

- terapia 514, 518  
 trasmissione 496  
 Tumore del polmone (tumore polmonare) 246-249, 262, 293, 405, 593, 595, 600, 601, 608  
 Ultrasuoni in ambito toracico 252  
 Unità respiratoria 139  
 $V'CO_2$  196, 206  
 $V'E$  191, 193, 206, 207  
 $V'O_2$  191, 192, 194-200, 202, 203, 205-207  
 Variazioni dei volumi e della ventilazione in rapporto alla posizione del corpo 61  
 Vasi  
   bronchiali 3, 8, 10, 11  
   polmonari 8, 157, 162, 163, 334, 401, 404, 434, 616, 668  
 $V_c$  88, 140, 141, 144, 145, 147, 148, 150-152, 160-163, 182  
 $VC$  88, 89, 93, 94, 96, 100, 101, 154, 398, 403-405, 578, 662, 664-666, 668, 672, 674, 681, 761  
 VEMS (*vedi anche*  $FEV_1$ ) 88, 96, 101, 330, 351  
 Ventilatori 27, 32, 87, 89, 92-94, 100, 101, 203, 274, 671, 688, 690-694, 697, 700, 701, 704, 769  
 Ventilazione 17, 19, 20, 22, 27, 28, 30, 32, 40-43, 61-75, 77-85, 90, 102, 104-106, 109, 127, 137, 140, 145, 154-159, 162, 179, 181-185, 187, 188, 191, 193-197, 201, 202, 205-207, 255, 268, 270, 273, 275, 277, 309, 329, 334-336, 341, 343, 349, 362, 401, 403, 404, 409, 410, 418, 424, 429, 440, 452, 454, 464, 465, 471, 533, 545-547, 550, 551, 573, 616, 618, 622, 626-628, 630, 634, 652-654, 661-665, 667-671, 673, 676-679, 681, 687-699, 701, 702, 710, 711, 714-716, 718, 720, 723, 724, 728, 732, 742, 743, 745, 747-750, 755, 762, 763, 766-770  
   artificiale 63, 67, 68, 70, 71, 73-75, 77, 79  
   meccanica 40, 41, 69, 73, 77, 156, 157, 184, 187, 275, 329, 336, 343, 362, 429, 430, 464, 465, 545, 546, 550, 551, 628, 630, 652, 654, 671, 678, 681, 687, 689, 693, 695, 702, 711, 714, 715, 718, 720, 732, 749, 755, 762, 766, 769, 770  
   meccanica non invasiva (NIV) 687, 689  
   non invasiva (NIV) 663, 687  
 Versamenti pleurici 217, 218, 264, 457, 525, 527, 528, 530-534, 539, 541, 560, 582, 622, 771  
 Volume  
   alveolare (VA) 137, 145, 151  
   corrente 19, 32, 33, 41, 59, 74, 81, 87-89, 91, 93, 154, 196, 197, 203, 205, 206, 274, 341, 403, 573, 662, 664, 671, 677, 689, 698, 716  
   di chiusura 69, 72, 102-106, 128, 154, 349, 415  
   di riserva espiratoria 88, 91  
   di riserva inspiratoria 88, 91  
   espiratorio massimo al secondo (*vedi anche*  $VEMS$  e  $FEV_1$ ) 96  
   residuo (VR, RV) 20, 52, 54, 58-60, 87, 88, 90-94, 96, 100, 103, 104, 106, 126, 127, 132, 133, 144, 145, 159, 271, 329, 331, 334, 339, 349, 387, 399, 400, 402, 404, 405, 411, 412, 415, 425, 573, 578, 661, 665, 666, 668, 674, 728  
 Volumi  
   e capacità polmonari 87, 88, 90  
   polmonari 20, 33, 54, 58, 60, 61, 67-69, 71, 76, 80, 93, 94, 104, 105, 128, 150, 153, 155, 157, 159, 271, 349, 402, 403, 423, 449, 452, 573, 586, 588, 616, 661, 666, 673, 703  
 $VRE$  52, 88, 91, 93, 94  
 $VRI$  88, 93, 94  
 $VT$  88-90, 94, 194-197, 203, 206, 207, 689, 690, 693-695  
 Weaning 76, 78-80  
 WOB 64, 69, 72-76, 78-81, 83, 84