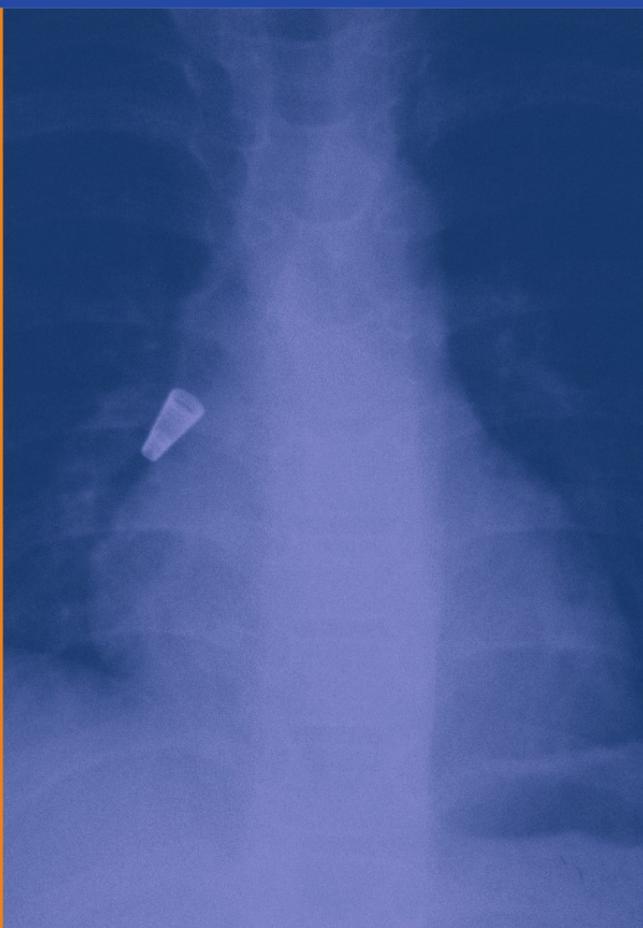


Angelo G. Casalini

Pneumologia interventistica



Pneumologia interventistica

Angelo G. Casalini

Pneumologia interventistica

con la collaborazione di

Vito Briganti

Sergio Cavaliere

Gian Franco Consigli

Luigi Fecci

Stefano Gasparini

Lorenzo Mirabile

Marco Nosenzo

Marco Patelli

Gian Franco Tassi

 Springer

ANGELO G. CASALINI
Direttore UO di Pneumologia
ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Parma

Si ringrazia la Chiesi Farmaceutici per il supporto offerto alla realizzazione e distribuzione del volume.

ISBN-10 88-470-0555-8
ISBN-13 978-88-470-0555-6

Springer fa parte di Springer Science+Business Media
springer.com
© Springer-Verlag Italia 2007

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.

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.

Progetto grafico della copertina: Simona Colombo, Milano
Progetto grafico e impaginazione: Graficando snc, Milano
Stampa: Printer Trento Srl, Trento

Stampato in Italia
Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

...ai miei genitori...
a Mirella, Veronica, Maria Cristina e Stefano

Angelo G. Casalini

Prefazione

Il termine *interventional pulmonology*, oggi adottato dalle Società Scientifiche Pneumologiche internazionali e nazionali, comprende tutte quelle metodiche invasive, endoscopiche e non, diagnostiche e terapeutiche, che recentemente si è ritenuto necessario raggruppare sotto un unico termine. La traduzione in *pneumologia interventistica* è ormai diffusamente accettata, condivisa e adottata ed è entrata nella terminologia medica corrente. Il merito di questa nuova definizione sta nel fatto che ne sottolinea le due caratteristiche fondamentali: l'essere le metodiche strettamente connesse alla nostra disciplina e quindi patrimonio dello pneumologo e, con il termine "interventistica", gli aspetti peculiari, invasivi, ma limitatamente traumatici che la caratterizzano e che richiedono da parte degli operatori addestramento, abilità ed esperienza.

Grazie ai recenti progressi tecnologici questo campo si è arricchito, è in continua crescita, e non racchiude in senso stretto solo l'endoscopia bronchiale diagnostica e terapeutica con tutte le metodiche associate (es. la laserterapia, il posizionamento di protesi, il BAL, la TNBA e l'E-BUS, ecc...) e la toracosopia medica, ma anche metodiche come l'agoaspirato transparietale, il posizionamento di drenaggi toracici, la toracentesi, l'esecuzione di biopsie pleuriche. In questo volume, una parte importante è anche riservata all'endoscopia bronchiale pediatrica, campo nel quale c'è grande interesse e necessità di apprendimento.

Se è vero che vanno riconosciuti i giusti meriti dei recenti progressi alla tecnologia, va sottolineato che il più grande è da attribuire ai molti pneumologi che ci hanno creduto e hanno capito l'importanza che la conoscenza e l'applicazione delle metodiche rivestono nel bagaglio culturale dello pneumologo. Questo ha stimolato il loro approfondimento, la crescita culturale, la produzione di importanti pubblicazioni scientifiche (molte delle quali riportate nella bibliografia dei capitoli di questo volume), ma anche l'attività didattica, volta alla diffusione delle metodiche da parte di coloro che hanno sempre praticato l'endoscopia toracica.

Il libro esce in occasione del ventennale del "Corso di Parma" iniziato nel 1987. Il corso, nel tempo, ha cambiato più volte nome, assumendo negli ultimi tre anni quello di "Corso Teorico-Pratico di Pneumologia Interventistica" e ha coinvolto i più autorevoli pneumologi interventisti italiani con l'obiettivo di ampliare il campo degli argomenti e di mantenerne alto il livello culturale.

Ed è proprio la collaborazione, in questi 20 anni, di quanti hanno dato il loro indispensabile contributo al Corso, che ha permesso la realizzazione del libro.

Le varie "Scuole Ospedaliere", vale a dire i centri più importanti dove è cresciuta la pneumologia interventistica in Italia, sono tutte rappresentate (Alessandria, Ancona, Bologna, Brescia, Genova, Parma, ecc.); oltre 800 medici e 500 infermieri professionali hanno frequentato il nostro corso e la nostra sala endoscopica in 20 anni di attività.

Questo libro è destinato agli pneumologi già "finiti" e a quelli in "formazione", ma anche ad altri specialisti che vogliono avvicinarsi alle nostre metodiche. La pneumologia interventistica non può certamente essere imparata su di un libro, in quanto richiede apprendimento "sul campo", pratica costante e buoni maestri, ma crediamo che l'impostazione didattica del

testo, nonché la presenza di un DVD contenente filmati relativi a interventi di endoscopia, potranno costituire sia degli utili approfondimenti per chi già la esercita, sia un arricchimento culturale e uno stimolo ad accostarsi ad un campo affascinante della nostra specialità. Crediamo che anche gli infermieri di sala endoscopica potranno trovare nel volume un importante supporto nella loro pratica quotidiana.

Rivolgo un sentitissimo ringraziamento a tutti i collaboratori, che hanno permesso con i loro autorevoli contributi scientifici che questo libro venisse alla luce. Si tratta di colleghi, ma anche di persone con le quali nel tempo si sono creati importanti legami e non solo di collaborazione scientifica. L'elenco è lungo e i loro nomi sono citati nelle pagine seguenti.

Sento anche il dovere di ringraziare i nostri ex corsisti per lo stimolo che hanno sempre costituito per noi tutti, a mantenerci attenti a tutte le novità, in modo da offrire loro lezioni sempre aggiornate e puntuali.

Un particolare ringraziamento va alla Ditta Chiesi Farmaceutici, che ha creduto nel progetto di realizzazione del libro e nella sua importanza scientifica per lo pneumologo e che, con grande disponibilità, fiducia e... pazienza, ne ha consentito la pubblicazione.

Parma, Novembre 2006

Angelo G. Casalini

Indice

Parte I Introduzione alla pneumologia interventistica

Capitolo 1	Storia della pneumologia interventistica	3
	<i>Gianpietro Marchetti</i>	
Capitolo 2	L'organizzazione della sala endoscopica	15
	<i>Gianfranco Milani</i>	
Capitolo 3	Aspetti medico legali del consenso informato: Un modulo anche in pneumologia	29
	<i>Maurizio Gennari, Nicola Cucurachi, Mariafrancesca Del Sante</i>	
Capitolo 4	La fibrobroncoscopia	35
	<i>Luigi Fecci</i>	
Capitolo 5	La broncoscopia rigida	45
	<i>Angelo Gianni Casalini, Maurizio Monica</i>	
Capitolo 6	I prelievi endoscopici: Metodiche di prelievo	59
	<i>Maria Majori</i>	
Capitolo 7	I prelievi endoscopici: Agoaspirazione transbronchiale (TBNA)	67
	<i>Stefano Gasparini</i>	
Capitolo 8	Monitoraggio durante fibrobroncoscopia	81
	<i>Franco Ravenna</i>	
Capitolo 9	Complicanze in pneumologia interventistica	87
	<i>Nicola Facciolongo</i>	
Capitolo 10	Il laboratorio di immunopatologia polmonare	93
	<i>Giuseppina Bertorelli</i>	
Capitolo 11	Manutenzione degli strumenti endoscopici: disinfezione, sterilizzazione e valutazione del rischio di trasmissione di infezioni nosocomiali	105
	<i>Maria Teresa De Caprio, Luigi Lazzari Agli</i>	
Capitolo 12	Il sistema qualità in pneumologia interventistica	119
	<i>Carlo Pomari</i>	

Parte II Endoscopia bronchiale diagnostica dell'adulto

Patologia neoplastica del polmone

- Capitolo 13** Inquadramento e classificazione delle neoplasie del polmone
 Appunti della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità 131
Marzio Gabrielli, Francesco Paolo Pilato, Guido Rindi
- Capitolo 14** Patologia neoplastica del polmone: inquadramento clinico-radiologico 137
Claudio Bnà, Francesca Ormitti, Maurizio Zompatori
- Capitolo 15** Quadri endoscopici, tecniche di prelievo e resa diagnostica nelle lesioni centrali 155
Stefano Gasparini, Sergio Cavaliere
- Capitolo 16** Il nodulo polmonare solitario (SPN):
 Indagini di imaging 167
Maurizio Zompatori, Valentina Schembri, Claudio Bnà
- Capitolo 17** Il nodulo polmonare solitario (SPN):
 Approccio diagnostico 173
Angelo Gianni Casalini, Lilia Ferrari, Giancarlo Cacciani
- Capitolo 18** Il nodulo polmonare solitario (SPN):
 Citologia agoaspirativa 185
Annamaria Guazzi, Rita Nizzoli
- Capitolo 19** La stadiazione endoscopica del parametro N 197
Marco Patelli, Rocco Trisolini, Stefano Gasparini
- Capitolo 20** Ecografia endobronchiale 205
Franco Falcone, Flavio Fois, Daniele Grosso
- Capitolo 21** Broncoscopia a fluorescenza 217
Maria Majori

Patologia infettiva

- Capitolo 22** Le metodiche endoscopiche nella patologia infettiva polmonare
 del paziente immunocompetente 223
Bruno del Prato, Giulio Donazzan, Angelo Gianni Casalini
- Capitolo 23** Metodiche diagnostiche endoscopiche:
 applicazioni nel paziente immunocompromesso 231
Sergio Harari

Patologia infiltrativa diffusa

- Capitolo 24** Il lavaggio broncoalveolare nelle pneumopatie infiltrative diffuse 241
Alberto Pesci, Maria Majori
- Capitolo 25** Patologia infiltrativa diffusa: correlazioni radiologiche ed endoscopiche 257
Claudio Bnà, Angelo Gianni Casalini, Maurizio Zompatori

Capitolo 26	Procedure diagnostiche invasive nelle malattie infiltrative diffuse del polmone.....	269
	<i>Venerino Poletti, Gianluca Casoni</i>	
Capitolo 27	Pneumopatie infiltrative diffuse e agoaspirazione transbronchiale (TBNA).....	289
	<i>Marco Patelli, Rocco Trisolini</i>	
FBS in UTI e UTIR		
Capitolo 28	La broncoscopia in unità di terapia intensiva	297
	<i>Nicola Facciolongo, Angelo Gianni Casalini</i>	
Capitolo 29	Quadri clinici: Broncoscopia in UTI e UTIR: VAP	307
	<i>Rocco Trisolini</i>	
Capitolo 30	Quadri clinici: Broncoscopia in UTI e UTIR: ALI/ARDS	313
	<i>Rocco Trisolini</i>	
Problemi clinici comuni		
Capitolo 31	Emottisi	321
	<i>Marco Nosenzo, Claudio Simonassi</i>	
Capitolo 32	La broncoscopia nel paziente tracheostomizzato	329
	<i>Luigi Fecci</i>	
Capitolo 33	Trapianto polmonare e broncoscopia	343
	<i>Lilia Ferrari, Sergio Harari</i>	
Parte III Endoscopia bronchiale terapeutica		
	Introduzione	357
	<i>Sergio Cavaliere, Marco Patelli</i>	
Capitolo 34	Laserterapia	361
	<i>Sergio Cavaliere, Gianfranco Milani</i>	
Capitolo 35	Elettrocoagulazione e argon-plasma coagulazione	377
	<i>Giovanni Galluccio</i>	
Capitolo 36	Crioterapia endobronchiale	383
	<i>Alberto Marasso</i>	
Capitolo 37	Brachiterapia endobronchiale	391
	<i>Carlo Mereu, Paolo Panagia</i>	
Capitolo 38	Terapia fotodinamica	399
	<i>Marco Patelli, Rocco Trisolini, Daniela Paioli</i>	
Capitolo 39	Protesi tracheo-bronchiali	407
	<i>Mario Salio, Claudio Simonassi</i>	

Capitolo 40	La terapia endoscopica palliativa	425
	<i>Marco Patelli, Rocco Trisolini</i>	
Capitolo 41	La terapia radicale	435
	<i>Sergio Cavaliere, Pierfranco Foccoli</i>	
Capitolo 42	La riduzione di volume polmonare broncoscopica nell'enfisema.....	447
	<i>Stefano Gasparini</i>	
Parte IV	Toracosopia medica	
Capitolo 43	Toracosopia medica: metodica e complicanze	461
	<i>Pier Anselmo Mori, Angelo Gianni Casalini, Alberto Melioli</i>	
Capitolo 44	Il versamento pleurico: aspetti eziologici, diagnostici e clinici	473
	<i>Lina Zuccatosta</i>	
Capitolo 45	Il versamento pleurico benigno	487
	<i>Lina Zuccatosta, Stefano Gasparini</i>	
Capitolo 46	Pleurite idiopatica	499
	<i>Lina Zuccatosta, Stefano Gasparini</i>	
Capitolo 47	Il versamento parapneumonico e l'empiema pleurico	503
	<i>Gian Franco Tassi, Gian Pietro Marchetti</i>	
Capitolo 48	Il ruolo della toracosopia nella patologia pleurica tubercolare	513
	<i>Angelo Gianni Casalini</i>	
Capitolo 49	Il versamento pleurico neoplastico primitivo (mesotelioma pleurico)	521
	<i>Gian Franco Tassi, Gian Pietro Marchetti</i>	
Capitolo 50	Versamento pleurico maligno secondario	529
	<i>Paolo Noceti, Marco Nosenzo</i>	
Capitolo 51	La biopsia polmonare toracoscopica	539
	<i>Gian Franco Tassi, Pier Luigi Aliprandi</i>	
Capitolo 52	Lo pneumotorace	547
	<i>Marco Nosenzo</i>	
Capitolo 53	Il drenaggio toracico	555
	<i>Pier Anselmo Mori, Angelo Gianni Casalini, Valerio Miglio</i>	
Capitolo 54	Pleurodesi toracoscopica	567
	<i>Gian Franco Tassi, Gian Pietro Marchetti, Giancarlo Bosio</i>	
APPENDICE A	Toracentesi	577
	<i>Giancarlo Bosio</i>	
APPENDICE B	Agobiopsia percutanea della pleura	583
	<i>Giancarlo Bosio</i>	

Parte V Endoscopia bronchiale pediatrica

Capitolo 55	Embriologia e anatomia delle vie aeree in età pediatrica	589
	<i>Vito Briganti, Lorenzo Mirabile, Paola Serio</i>	
Capitolo 56	Tecniche endoscopiche in età pediatrica	597
	<i>Lorenzo Mirabile, Paola Serio</i>	
Capitolo 57	Anestesia in endoscopia respiratoria pediatrica	605
	<i>Lorenzo Mirabile, Paola Serio</i>	
Capitolo 58	Indicazioni all'endoscopia bronchiale pediatrica	613
	<i>Fabio Midulla, Lelia Lo Russo</i>	
Capitolo 59	Il lavaggio broncoalveolare (BAL) in età pediatrica	621
	<i>Oliviero Sacco</i>	
Capitolo 60	Quadri clinico-endoscopici.	635
	<i>Vito Briganti, Lorenzo Mirabile, Paola Serio</i>	
Capitolo 61	Broncoscopia operativa pediatrica: I corpi estranei tracheobronchiali in età pediatrica	655
	<i>Angelo Gianni Casalini</i>	
Capitolo 62	Broncoscopia operativa pediatrica: Trattamento laser della patologia tracheo-bronchiale in età pediatrica	667
	<i>Sergio Bottero, Emanuela Sitzia</i>	
Capitolo 63	Broncoscopia operativa pediatrica: Utilizzo degli stents in endoscopia bronchiale pediatrica	675
	<i>Lorenzo Mirabile, Paola Serio</i>	
Capitolo 64	Broncoscopia operativa pediatrica: Trattamento endoscopico delle fistole tracheo-esofagee	681
	<i>Vito Briganti, Angelo Gianni Casalini</i>	
Capitolo 65	Patologia chirurgica delle vie aeree in età pediatrica	685
	<i>Vito Briganti, Carmine Del Rossi</i>	
Indice analitico	699

Curatore e collaboratori



Angelo Gianni Casalini

Direttore UO di
Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria,
Parma
angelocasalini@inwind.it



Stefano Gasparini

Direttore UO di
Pneumologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Ospedali Riuniti", Ancona



Vito Briganti

Responsabile
Chirurgia Toracica Pediatrica
e Broncoscopia
UOC di Chirurgia Pediatrica
Azienda Ospedaliera
"S. Camillo-Forlanini", Roma



Lorenzo Mirabile

Direttore UO di
Anestesia e Rianimazione
Ospedale Pediatrico A. Meyer,
Firenze



Sergio Cavaliere

Direttore UO di
Endoscopia e Laserterapia
dell'Apparato Respiratorio
Spedali Civili, Brescia
broncobs@spedalicivili.brescia.it



Marco Nosenzo

Direttore UO di
Pneumologia
dell'ASL1 Imperiese, Imperia



Gian Franco Consigli

Direttore UO di
Fisiopatologia Respiratoria-
Lungodegenza Pneumologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria,
Parma



Marco Patelli

Direttore UO di
Endoscopia Toracica e Pneumologia
Ospedali Maggiore e Bellaria
Azienda USL, Bologna
Marco.Patelli@ausl.bologna.it



Luigi Fecci

Dirigente Medico
presso la UO di Pneumologia
ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria,
Parma



Gian Franco Tassi

Direttore UO di
Pneumologia
Spedali Civili, Brescia
gf.tassi@tin.it

Elenco degli autori

Dr. Pier Luigi Aliprandi

UOSD di Pneumologia Interventistica
Ospedale G. Salvini, Garbagnate (Milano)

Prof. Giuseppina Bertorelli

Università degli Studi di Parma
Dipartimento di Clinica Medica,
Nefrologia e Scienze della Prevenzione
UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Claudio Bnà

Istituto di Scienze Radiologiche
Università degli Studi di Parma
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Giancarlo Bosio

Unità Operativa di Pneumologia
Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

Dr. Sergio Bottero

Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù
UO di Otorinolaringoiatria, Roma

Dr. Vito Briganti

Chirurgia Toracica Pediatrica e Broncoscopia
UOC di Chirurgia Pediatrica
Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini", Roma

Dr. Giancarlo Cacciani

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Day Hospital Pneumologico
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Angelo Gianni Casalini

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Gianluca Casoni

UO di Pneumologia Interventistica
Ospedale GB Morgagni, Forlì

Dr. Sergio Cavaliere

UO di Endoscopia e Laserterapia
dell'Apparato Respiratorio
Spedali Civili di Brescia, Brescia

Dr. Gian Franco Consigli

Servizio di Fisiopatologia
Respiratoria-Lungodegenza Pneumologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Nicola Cucurachi

Dipartimento di Anatomia Umana,
Farmacologia e Scienze Medico-Forensi
Sezione di Medicina Legale
Università, Parma

Sig.ra Maria Teresa De Caprio

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Bruno Del Prato

Servizio di Endoscopia Bronchiale
ed Urgenze Broncologiche
Azienda Ospedaliera A. Cardarelli, Napoli

Dr. Carmine Del Rossi

UOC di Chirurgia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr.ssa Mariafrancesca Del Sante

Dipartimento di Anatomia Umana,
Farmacologia e Scienze Medico-Forensi
Sezione di Medicina Legale
Università, Parma

Dr. Giulio Donazzan

UO di Pneumologia
Azienda Sanitaria, Bolzano

Dr. Nicola Facciolongo

UO di Pneumologia
Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova,
Reggio Emilia

Dr. Franco Falcone

UO Pneumotisiatria
Azienda Ospedaliera Bellaria, Bologna

Dr. Luigi Fecci

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr.ssa Lilia Ferrari

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Pierfranco Foccoli

UO di Endoscopia Respiratoria e Laserterapia
Spedali Civili, Brescia

Dr. Flavio Fois

UO Pneumotisiatria
Azienda Ospedaliera Bellaria, Bologna

Dr. Marzio Gabrielli

Dipartimento di Patologia
e Medicina di Laboratorio
Sezione di Anatomia Patologica
Università, Parma

Dr. Giovanni Galluccio

UO di Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliera "S. Camillo Forlanini", Roma

Dr. Stefano Gasparini

Divisione di Pneumologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Ospedali Riuniti, Ancona

Dr. Maurizio Gennari

Sezione di Medicina Legale
Dipartimento di Scienze Mediche e Morfologiche
Università degli Studi, Udine

Dr. Daniele Grosso

UO Pneumotisiatria
Azienda Ospedaliera Bellaria, Bologna

Dr.ssa Annamaria Guazzi

Laboratorio di Citologia
UO Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Sergio Harari

UO di Pneumologia, UTR
Servizio di Fisiopatologia Respiratoria
e Laboratorio di Emodinamica Polmonare
Ospedale S. Giuseppe, Milano

Dr. Luigi Lazzari Agli

UO Pneumologia
Azienda Sanitaria Locale, Rimini

Dr.ssa Lelia Lo Russo

UOC Dipartimento Emergenza Pediatrico
Dipartimento di Pediatria
Università "La Sapienza", Roma

Dr.ssa Maria Majori

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Prof. Alberto Marasso

UO Pneumologia - Broncologia
Azienda Sanitaria Ospedaliera S. Luigi Gonzaga
Orbassano, (TO)

Dr. Gian Pietro Marchetti

Divisione di Pneumologia
Spedali Civili, Brescia

Dr. Alberto Melioli

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Prof. Carlo Mereu

SC Pneumologia
Azienda Ospedaliera Ospedale Santa Corona
Pietra Ligure (SV)

Prof. Fabio Midulla

UOC Dipartimento Emergenza Pediatrico
Dipartimento di Pediatria
Università "La Sapienza", Roma

Dr. Valerio Miglio

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Gianfranco Milani

SOC di Pneumologia
Azienda ULSS 18, Rovigo

Dr. Lorenzo Mirabile

UO Anestesia e Rianimazione
ed Endoscopia Respiratoria
Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze

Dr. Maurizio Monica

1° Servizio di Anestesia e Rianimazione
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Pier Anselmo Mori

UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr.ssa Rita Nizzoli

Laboratorio di Citologia
UO Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Paolo Noceti

UO di Pneumologia
Azienda Sanitaria Ospedaliera
S. Croce e Carle, Cuneo

Dr. Marco Nosenzo

UO di Pneumologia
dell'ASL 1 Imperiese, Imperia

Dr.ssa Francesca Ormitti

Istituto di Scienze Radiologiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr.ssa Daniela Paioli

UO di Endoscopia Toracica e Pneumologia
Ospedali Maggiore e Bellaria
Azienda USL, Bologna

Dr. Paolo Panagia

SC Pneumologia
Azienda Ospedaliera Ospedale Santa Corona
Pietra Ligure (SV)

Dr. Marco Patelli

UO di Endoscopia Toracica e Pneumologia
Ospedali Maggiore e Bellaria
Azienda USL, Bologna

Prof. Alberto Pesci

Dipartimento di Clinica medica,
Nefrologia e Scienze della Prevenzione
Università degli Studi di Parma
UO di Pneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr. Francesco Paolo Pilato

Dipartimento di Patologia
e Medicina di Laboratorio
Sezione di Anatomia Patologica
Università, Parma

Dr. Venerino Poletti

UO di Pneumologia Interventistica
Ospedale GB Morgagni, Forlì

Dr. Carlo Pomari

Responsabile Servizio Endoscopia Toracica
Ospedale Classificato "Sacrocuore-Don Calabria"
Negrar (VR)

Dr. Franco Ravenna

UO di Pneumologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Ferrara

Prof. Guido Rindi

Dipartimento di Patologia
e Medicina di Laboratorio
Sezione di Anatomia Patologica
Università, Parma

Dr. Oliviero Sacco

UOC di Pneumologia
IRCCS Giannina Gaslini, Genova

Dr. Mario Salio

UO Pneumologia
Azienda Ospedaliera
"SS Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria

Dr.ssa Valentina Schembri

Istituto di Scienze Radiologiche
Università degli Studi di Parma
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr.ssa Paola Serio

UO Anestesia - Rianimazione ed Endoscopia
Respiratoria
Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze

Dr. Claudio Simonassi

UO Pneumologia
Azienda Ospedaliera "Villa Scassi", Genova

Dr.ssa Emanuela Sitzia

UO di Otorinolaringoiatria
Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù, Roma

Dr. Gian Franco Tassi

Divisione di Pneumologia
Spedali Civili, Brescia

Dr. Rocco Trisolini

UO di Endoscopia Toracica e Pneumologia
Ospedali Maggiore e Bellaria
Azienda USL, Bologna

Prof. Maurizio Zompatori

Istituto di Scienze Radiologiche
Università degli Studi di Parma
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Dr.ssa Lina Zuccatosta

Divisione di Pneumologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Ospedali Riuniti, Ancona

Parte I

Introduzione alla pneumologia interventistica

Capitolo 1

Storia della pneumologia interventistica

Capitolo 2

L'organizzazione della sala endoscopica

Capitolo 3

Aspetti medico legali del consenso informato:

Un modulo anche in pneumologia

Capitolo 4

La fibrobroncoscopia

Capitolo 5

La broncoscopia rigida

Capitolo 6

I prelievi endoscopici:

Metodiche di prelievo

Capitolo 7

I prelievi endoscopici:

Agoaspirazione transbronchiale (TBNA)

Capitolo 8

Monitoraggio durante fibrobroncoscopia

Capitolo 9

Complicanze in pneumologia interventistica



Parte I

Capitolo 10

Il laboratorio di immunopatologia polmonare

Capitolo 11

Manutenzione degli strumenti endoscopici: disinfezione, sterilizzazione e valutazione del rischio di trasmissione di infezioni nosocomiali

Capitolo 12

Il sistema qualità in pneumologia interventistica

Gianpietro Marchetti

L'ossatura "aggressiva" della nostra specialità ha ormai ampiamente superato il traguardo del secolo e si è lasciata alle spalle molte delle incertezze e perplessità che ne hanno caratterizzato la nascita e la maturazione e tutti ci auguriamo, giunti a questo punto, il nostro trattato non rappresenta che una felice conferma in tal senso, che la sua parabola evolutiva sia ancora lunga e ricca di soddisfazioni e novità.

La broncologia diagnostica ed operativa, flessibile e rigida, la toracosopia, la pleurodesi, il drenaggio pleurico, le agobiopsie transcutanee, cresciute insieme all'inarrestabile progredire delle tecniche di immagine, sono ormai pratica quotidiana, efficiente e sicura, forse quelle che più di altre caratterizzano e distinguono lo pneumologo nella gestione delle sempre più variegate patologie dell'apparato respiratorio.

E questa età adulta, questa maturità tanto inseguita e pervicacemente meritata, porta ineluttabilmente con sé vistosi debiti di riconoscenza, il giusto tributo di gratitudine che dobbiamo a chi prima di noi ha intravisto le enormi potenzialità di tale sviluppo.

Abbiamo ricevuto in gestione una faticosissima eredità di conoscenze, ci è stata consegnata una impostazione costruita sull'inventiva, sulla manualità e sulla consapevolezza del rischio, che non può essere dimenticata e dispersa, ma valorizzata e diligentemente rinnovata.

L'acquisizione di sempre nuova e sofisticata tecnologia si confronta ogni giorno con la nascita di moderne sfide legate alla comparsa di malattie sempre più pericolose e difficili e il nostro atteggiamento deve essere lo stesso di quello che animava i nostri predecessori, armati di strumenti meno precisi, ma spinti dal motore della curiosità e del pragmatismo intelligente.

Ed è fuori discussione che rileggere adesso l'esperienza che ci ha preceduto, immedesimandoci nel suo percorso intellettuale e artigianale insieme, non può che aiutarci nella nostra responsabilità quotidiana, fornendoci paradossalmente spunti di una modernità sconcertante.

Ricordiamo infine che, per forza, ripercorrendo questa storia, di per sé affascinante come tutte le storie, non possiamo esimerci dall'errore di ricordare solo i protagonisti e le idee vincenti, ma non dobbiamo dimenticarci che queste non sono che il prodotto di una cultura più vasta e allargata, dove un ruolo primario va ascritto anche a chi ha lavorato in silenzio e senza gloria e a quelli che hanno creduto in soluzioni sbagliate, ma che rivelatesi tali, hanno permesso a quelle vincenti di affermarsi.

Ma partiamo dall'endoscopia, la branca sicuramente più affascinante e ricca di spunti clinici e metodologici.

L'esplorazione all'interno del corpo umano vivente (il termine endoscopia è formato dai prefissi greci *endo*=dentro e *skopein*=osservare con attenzione) ha sempre rappresentato un sogno per medici e ciarlatani.

I primi endoscopisti furono probabilmente i ginecologi dell'antichità, se accettiamo il fatto che lo *speculum* abbia rappresentato il primo strumento adatto ad esplorare l'interno del corpo. È praticamente impossibile assegnare una data precisa alla sua scoperta e utilizzo,

Ippocrate non ne fa mai menzione così come Galeno. Era sicuramente utilizzato dai Romani i quali avevano anche raggiunto un certo livello di perfezionamento nella sua fabbricazione (fra i ferri chirurgici ritrovati a Pompei ed Ercolano ve ne sono parecchi di pregevole fattura) [1]. Avicenna ne fa menzione nei suoi scritti [2], Ezio che esercita ad Alessandria verso la fine del V secolo d.C. accenna ad uno “*speculum uteri*” e, nel VII, Paolo da Egina ne fa una prima descrizione completa.

Qualcuno riporta invece che la prima “endoscopia” sia stata eseguita dal famosissimo chirurgo arabo Abul Qasim Khalaf di Cordoba (936-1013), conosciuto come Albucasis, autore di un famosissimo trattato di chirurgia [3] dove vengono descritti un notevole numero di attrezzi, il quale ispezionò la cervice uterina mediante uno speculo con la luce riflessa da uno specchio. Anche i condotti uditivi e la cavità orale rappresentavano ghiotte prede per le prime esplorazioni endoscopiche tanto che anche gli otoiatri si dedicarono precocemente a tale attività. Lo “*speculum auri*” viene infatti inventato da Fabricius Hildanus verso il 1580 [4].

Ma la nostra vera storia inizia con i primi rudimentali e ardimentosi tentativi iniziati nei primi anni del diciannovesimo secolo ad opera di un curioso medico di Francoforte, Philip Bozzini (1773-1809), che riesce a convergere mediante uno specchio concavo la luce prodotta da una candela di cera all’interno di un tubo rigido di latta. Con tale strumento famoso come “*lichtleiter*” (portatore di luce), sicuro e primo antenato dei moderni endoscopi, “intravede” l’interno di alcuni organi cavi. L’apparecchio poteva teoricamente esaminare il nasofaringe, il retto, la vagina, la vescica e l’uretra, ma non fu praticamente mai utilizzato nell’uomo [5]. La sua opera suscitò scalpore soprattutto negli ambienti non scientifici. La facoltà medica di Vienna invece definì ironicamente lo strumento “una lampada magica”. Nel suo trattato si legge che “*l’uso del lichtleiter è così universale che eserciterà una significativa influenza, direttamente o indirettamente, in ogni campo della scienza medica*” [6].

Dopo di lui giganteggia la figura dell’urologo Antonin Jean Désormeaux (1815-1894), il padre dell’endoscopia, che sfrutta l’intensa e più bianca luce prodotta da una miscela di alcool e trementina raggiungendo risultati clinicamente accettabili con un primitivo cistoscopio [7].

Nel 1876, a Berlino, l’urologo Maximilian Nitze (1848-1906) introduce altri due concetti rivoluzionari elementari: pone la fonte luminosa all’interno della vescica munendo l’estremità distale dello strumento di fili di platino incandescenti e li raffredda con acqua fredda a pressione e adegua il dispositivo ottico. Il 9 marzo del 1879 nasce il primo vero cistoscopio, costruito dall’artigiano di alta classe Leiter [8]. Qualche anno prima, nel 1868, inoltre, un intraprendente medico tedesco, Adolf Kusmaul (1822-1902) tenta di visualizzare lo stomaco utilizzando un tubo metallico rigido e diritto, illuminato alla Désormeaux e sfruttando la “predisposizione anatomica” dei mangiatori di spade, allora numerosi come giocolieri e fenomeni da baraccone [9].

Ancora una volta le grandi scoperte scientifiche vengono in aiuto ai medici quando nel 1879 l’americano Thomas Edison inventa la lampada ad incandescenza sotto vuoto [10].

Il primo ad intuirne le enormi potenzialità endoscopiche è l’americano Robert Newman che costruisce il primo cistoscopio con lampadina distale, modificato e migliorato negli anni successivi ancora da Nitze che, intuitane l’importanza e con l’aiuto di Leiter, la miniaturizza e la adatta al suo cistoscopio universalmente riconosciuto dalla comunità scientifica nel 1886 [11].

Menzione merita anche il lavoro del pediatra americano Joseph O’Dwyer (1841-1898) che, nel 1894, perfezionando una sonda da intubazione, prese confidenza con la laringe, a scopo più pratico che speculativo, nel tentativo di riallargare le stenosi difteriche nei bambini [12].

Nel 1881, poi, il chirurgo viennese Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905) costruisce uno strumento rivoluzionario, un piccolo gastroscopio con luce incandescente terminale rappresentata da un filo di platino e con ottica laterale di 30° [13]. La fonte luminosa verrà presto sostituita da una microsfera incandescente progettata da Nitze e denominata “*mignon lampchen*”.

Per entrare ora più da vicino nell'endoscopia toracica, si deve iniziare per forza con il padre della broncoscopia rigida, Gustav Killian (1860-1921) [14], laringologo tedesco dell'Università di Friburgo, allievo di Kussmaul, che il 30 marzo del 1897 [15] per primo riesce con un esofagoscopio di Mikulicz-Rosenheim lungo 25 cm, in anestesia locale con cocaina, ad estrarre un corpo estraneo dal bronco principale destro di un uomo di 63 anni per via translaringea, evitando così la usuale tracheotomia. Aveva già notato nei tracheotomizzati che l'albero bronchiale era duttile, deformabile senza rischio, adatto a ospitare tubi rigidi e pinze operative. L'anno seguente al Congresso dei Laringologi della Germania Sud-occidentale [16] comunica l'estrazione con successo di 3 corpi estranei e definisce il suo metodo "una broncoscopia diretta". In seguito perfezionerà la tecnica descrivendo le prime lesioni endobronchiali dovute alla tubercolosi, alla difterite, alla sifilide e al cancro, drena ascissi polmonari per via bronchiale, introdurrà la polvere di bismuto quale mezzo di contrasto per lo studio dei bronchi segmentari, impiegherà la fluoroscopia per individuare lesioni periferiche, costruirà le prime rudimentali protesi (la prima impiantata nel 1905), sarà pioniere della radioterapia endobronchiale. Il suo collaboratore, Albrecht, nel 1915, descriverà con successo il trattamento del carcinoma tracheale con la brachiradioterapia endoluminale e sistematizzerà ulteriormente il ricorso alle protesi nelle lesioni prossimali [17]. Pochi inoltre sanno che Killian, nella sua maestosa carriera di broncologo, si dedicò anche, seppur con minor impegno, alla toracosopia.

Per quanto riguarda la toracosopia è fondamentale la segnalazione di Samuel Gordon, ignoto medico irlandese, che sul numero di febbraio del 1866 del *Dublin Quarterly Journal* [18] riporta un caso di empiema pleurico cronico in una bambina che ad un certo punto del suo decorso si complica con una fistola pleuro-cutanea. Spinto da giustificata curiosità, con l'aiuto del collega Francis Cruise [19], polivalente endoscopista, usa un non ben specificato tubo binoculare introdotto nella fistola e descrive una superficie pleurica granulare e un polmone solo parzialmente collassato. Siamo sicuramente di fronte alla prima osservazione in assoluto endoscopica dell'apparato respiratorio.

Intento lodevole e apprezzabile il suo, ma isolato, tanto che non si parlerà più di pleuroscopia per circa 40 anni, quando Hans Christian Jacobaeus (1879-1935), internista di Stoccolma, sulla scorta dei lavori di Kelling sul cane, nel 1910 dimostra che il cavo pleurico può essere guardato senza rischi [20].

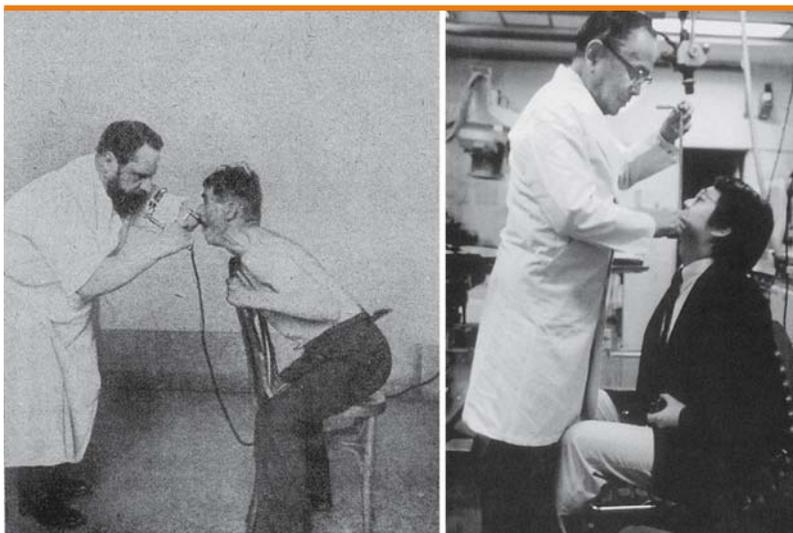


Fig. 1. La broncoscopia rigida con introduzione anteriore



Fig. 2. Jacobaeus e Killian al lavoro

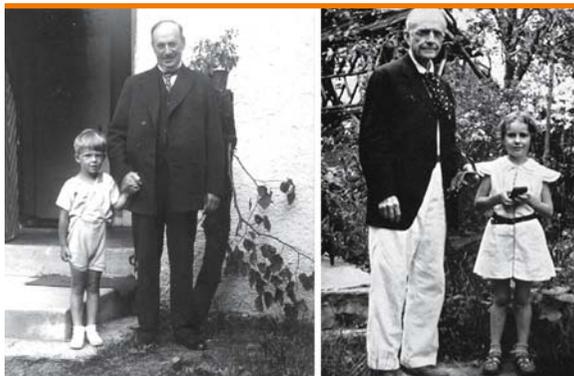


Fig. 3. Jacobaeus (per gentile concessione di Kerstin Tamm, figlia di Hans Christian Jacobaeus) e Chevalier-Jackson portano per mano un'endoscopia ancora bambina

Dopo Killian, nei primi anni del 1900, sostenuto dall'entusiasmo e dal progresso, opera l'americano Chevalier-Jackson (1865-1958) che sistematizza la broncologia, catalogando con intelligenza le malattie dell'apparato respiratorio e dando il giusto valore al ruolo dell'endoscopia non solo dal punto di vista operativo, ma anche da quello speculativo [21]. Ecco dunque comparire le prime classificazioni in malattie acute e croniche, la descrizione analitica e puntuale della localizzazione tubercolare endobronchiale, l'individuazione e il trattamento *in loco* dell'ascesso polmonare, l'aspirazione sistematica dell'inondazione da parte di secrezioni, le sequele infettive polmonari delle tonsilliti, la gangrena e le micosi, la meticolosa e maniacale raffigurazione dei corpi estranei in tutti i loro dettagli e le modalità per estrarli [22].

La sua versatilità è ormai divenuta proverbiale, lui partito come otorinolaringoiatra e che con passione diventa broncologo ed esofagologo di fama mondiale, lui che inventa *ex novo* innovativi strumenti endoscopici curandone di persona i dettagli tecnici, lui che promuove corsi itineranti di endoscopia respiratoria formando professionalmente intere generazioni di medici endoscopisti, lui che ricopre contemporaneamente più incarichi dirigenziali a Philadelphia, lui che dà alle stampe, nel 1907, il primo trattato sistematico di tecnica e tattica endoscopica, lui che riesce ad essere anche scrittore e pittore di bellissimi acquarelli. Una personalità così ingombrante non poteva non lasciare un solco profondo del suo passaggio e noi crediamo che oggi lui sia ancora tenacemente attuale. "Bronchoscopy is looking into the living lungs" così riassume il suo credo in un bellissimo e appassionato lavoro pubblicato sul NEJM nel 1928 [23] che consegna ai posteri una branca che ha rapidamente assunto, con lui, dignità clinica, passando da semplice manovra esclusivamente estrattiva al più complesso ed organico mezzo in mano allo specialista per studiare e trattare tutte le malattie respiratorie.

Ma rifacciamo un passo indietro e torniamo alla toracosopia che nel frattempo Jacobaeus ha tenacemente frequentato e pubblicizzato facendola diventare in pochi anni un approccio routinario. Jacobaeus nel 1910, forte anche delle esperienze del chirurgo tedesco Kelling che alcuni anni prima aveva praticato laparoscopie nel cane [24], pubblica sulla *Münchener Medizinische Wochenschrift* il lavoro “Sulla possibilità usando un cistoscopio di esaminare le cavità sierose” dedicato alla laparoscopia ed alla toracosopia [25]. Con un mandrino di 17 Ch munito di valvola unidirezionale introduce nel torace e nell’addome un cistoscopio rigido di Nitze (14 Ch) della lunghezza di 22 cm ad ottica laterale 90° e lampada terminale a luce fredda. Nella parte in cui Jacobaeus affronta il torace così si esprime “[...] *nella pleurite essudativa si può arrivare alla pleura senza ledere il polmone. [...] In due casi di pleuriti essudative ho effettuato una insufflazione e conseguentemente studiato la zona pleurica [...] I due casi mostrano chiaramente che il metodo riuscirà a breve a raggiungere altissime evoluzioni [...]*”. Le prime vere applicazioni diagnostiche sono però riprese l’anno seguente, sulla stessa rivista, in cui sono riportati 27 casi e viene descritto il cavo pleurico normale e le sue alterazioni patologiche relativamente a 15 pleuriti essudative, 3 empiemi e 9 pneumotoraci [26].

Nel 1913 passa alla fase operativa tentando la lisi aderenziale e nel 1916 pubblica il primo contributo sulla tecnica universalmente poi denominata “operazione di Jacobaeus”: la sezione toracoscopica delle aderenze (ricordiamo che per tale scopo i tentativi chirurgici a torace aperto avevano miseramente fallito in quanto gravati da innumerevoli complicanze e decessi post-operatori) che consentiva di ottenere uno pneumotorace terapeutico completo anche nei casi in cui le briglie impedivano un collasso polmonare terapeuticamente efficace, aumentando, e di molto, la percentuale dei guariti [27].

Molto vi sarebbe da dire su tale operazione, vero e proprio intervento “chirurgico”, delicato e difficile, ricco di implicazioni teoriche (interi capitoli dedicati alle aderenze in tutti i loro aspetti per esempio) e tattiche, praticato pressoché in tutti i sanatori d’Europa, che riuscì ad abbattere drasticamente la mortalità per tubercolosi spostando la percentuale dei pneumotoraci completi terapeutici dal 50% all’80% circa [28]. E tutto questo non sarebbe stato possibile se la pneumologia interventistica non avesse già iniziato il suo percorso da alcuni anni, con la geniale idea di Forlanini che aveva anticipatamente fatto prendere confidenza con il cavo pleurico e le sue pressioni [29].

E dopo Jacobaeus, Felice Cova (1877-1935), definito il “Paganini della toracosopia” per le sue inarrivabili doti manuali, che nel 1927 sul suo famosissimo “Atlas Thoracoscopicon” [30] inserisce non solo innumerevoli tavole delle alterazioni pleuriche da micobatterio tubercolare, ma

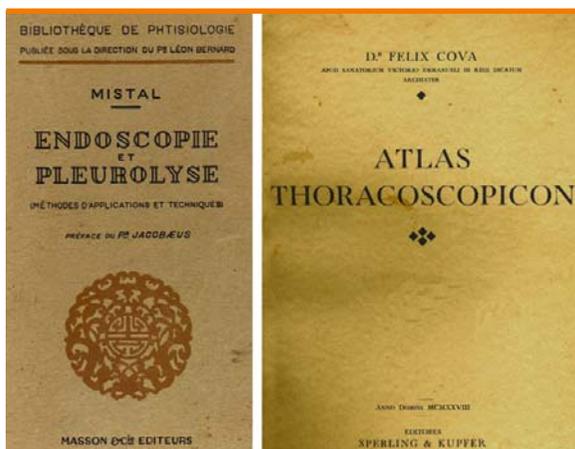


Fig. 4. Due grandi libri di toracosopia: l’Atlas di Cova (1928) e il Mistal (1935)

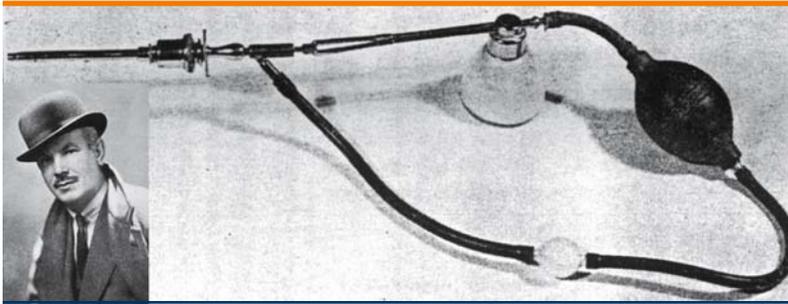


Fig. 5. Bethune e il suo sistema di insufflazione del talco (1935)

anche tricromie di empiema da stafilococco e gomme luetiche nonché noduli neoplastici localizzati sulla sierosa, sdoganando in questo modo la metodica dal vincolo operativo in cui si era imbrigliata e rendendola un ausilio determinante anche in un capitolo della patologia umana più vasto e stimolante, quello squisitamente diagnostico [31].

Non possono poi essere dimenticati il francese Lereboullet che nel 1912 cura endoscopicamente con successo un ascesso polmonare [32], Unverricht che nel 1925 dà la fisionomia definitiva al toracoscopio divenuto ormai strumento a sé [33], Chandler nel 1930 che inventa un toracoscopio combinato [34], Bethune che nel 1935 [35] individua nel talco un ottimo agente pleurodetico oltre che inventare nuovi strumenti endoscopici, Vicente che nel 1928 esegue forse il primo lavaggio bronco-alveolare [36], Sigard e Forestier che nel 1922 ricorrono per primi all'utilizzo del Lipiodol come mezzo di contrasto iniziando così la broncografia per lo studio delle bronchiectasie e di tutte le loro sequele infettive [37], Kramer che nel 1932 riesce a localizzare broncoscopicamente gli ascessi polmonari migliorando anche la localizzazione anatomica in vivo dei segmenti polmonari [38], Sattler che nel 1937 pubblica un bellissimo lavoro toracoscopico sul pneumotorace spontaneo [39].

In tema di tubercolosi, nel 1939, il fisiologo Abellò introduce la cavernoscopia [40] sulla scorta dei lavori di Monaldi riguardo all'aspirazione endocavitaria [41]. Con una piccola ottica si avventura ad esplorare le caverne intraparenchimali e vi instilla medicamenti topici. Tentativo sicuramente senza molto seguito, ma da sottolineare perché dà la misura della confidenza raggiunta, ormai non si conoscono limiti e anche il parenchima "sano" può essere impunemente attraversato da un endoscopio.

Ma torniamo al nostro percorso, che se sul fronte toracoscopico segue il suo fluire tranquillo senza grandi sussulti, ma espandendosi comunque in tutto il mondo, su quello broncoscopico riconosce più movimento e ricerca. In questa fase, a cavallo della seconda guerra mondiale, diventa schiacciante la scuola europea e francese in particolare, sull'onda lunga dell'insegnamento sistematico che là Chevalier-Jackson [42] esercitò per lunghi anni. Sergeant [43], Bernard [44], Soulas [45] (per primo riesce a riprodurre immagini broncoscopiche), Lemoine [46], Métras [47] sono i moschettieri di questa trionfale avanzata; quest'ultimo poi ricordiamolo anche per la introduzione delle sonde omonime che tanto hanno aiutato i broncologi e che hanno aperto la strada concettuale agli strumenti flessibili, impiegate anche per l'instillazione locale di chemioantibiotici. Il contributo poi di Mounier-Kuhn che nel 1949 (seconda edizione nel 1956), insieme a Soulas, scrive forse il più bel libro di broncologia [48], ricco di esaltanti illustrazioni a colori e di schemi didattici che non hanno più conosciuto eguali. La broncologia ormai non conosce più freno e va inesorabilmente verso il suo brillante futuro di impiego routinario coronato con l'introduzione nel 1966 da parte di Shigeto Ikeda (da non dimenticare in questo senso il contributo dalla scuola giapponese iniziata con Inokichi Kubo, allievo di Killian, nel primo decennio del 1900) degli strumenti flessibili [49]. E poi ancora le prime videocamere nei primi anni set-

tanta, il lavaggio broncoalveolare di Reynolds nel 1974 [50], la crioterapia di Rodgers nel 1977 [51], l'agoaspirazione transbronchiale (TBNA) di Wang nel 1978 [52], l'Nd-YAG laser introdotto da Toty nel 1978, ma reso patrimonio comune da Dumon a Marsiglia prima (che introduce anche le prime protesi siliconiche nel 1989 [53]) e da Cavaliere a Brescia [54], la brachiterapia (metodica più antica) perfezionata da Hilaris nel 1979 [55], la terapia fotodinamica di Kato nel 1980 [56], la elettrochirurgia endobronchiale di Hooper nel 1980 [57], l'autofluorescenza di Lam nel 1991 [58] e l'EBUS di Becker nel 1999 [59]. Ma qui siamo ormai ai giorni nostri.

La toracosopia, invece, negli stessi anni, appunto perché l'antibioticoterapia antitubercolare è divenuta realtà, conosce il suo periodo di crisi peggiore venendo praticata da sparuti gruppi di medici e ritenuta dai più pericolosa ed inutile. Dovrà aspettare qualche decennio per ri-esplosione in concomitanza con il diffondersi della malattia neoplastica. Tutti noi che coltiviamo lo studio della pleura come possiamo dimenticarci di Sattler [60], di Brandt [61], di Swierenga [62], di Weissberg [63], di Viskum [64], di Loddenkemper [65], di Vanderscheuren [66], di Alcozer [67] e soprattutto di Christian Boutin [68] che meglio di chiunque altro ha saputo dare una robusta fisionomia allo studio endoscopico del cavo pleurico e al trattamento delle malattie che lo coinvolgono. E anche grazie a questi che dagli anni novanta del secolo scorso è divenuta realtà la VATS che ha saputo intelligentemente trarre da queste esperienze "internistiche" la linfa vitale che le ha permesso con successo di affermarsi.

Merita un breve cenno anche l'itinerario, questo ancora più radicato nella profondità della storia umana, del drenaggio toracico. Iniziato con il taglio intercostale raccomandato da Ippocrate [69], proseguito dalla nota scuola romana di Aurelio Celso (*rubor, tumor, calor, dolor*) [70], dopo una sosta di quasi mille anni ridiventa proponibile nel 1500 ad opera di François Paré [71], che tratta brillantemente ferite da guerra con tubi metallici di varia fattura e dimensione. "L'empima è una raccolta di materia marcia" dirà Fabrizio D'Acquapendente [72] nel 1500 e pertanto non si deve lesinare sulla "*manuariam operationem*", vista dai più come un atto di sconsiderata temerarietà. E poi piano piano, dopo preoccupati e sporadici tentativi, si arriva al secolo dei lumi con Auenbrugger [73] e Laennec [74] che aprono finalmente la strada al-



Fig. 6. Chevalier-Jackson alla lavagna, esemplare la sua vocazione didattica

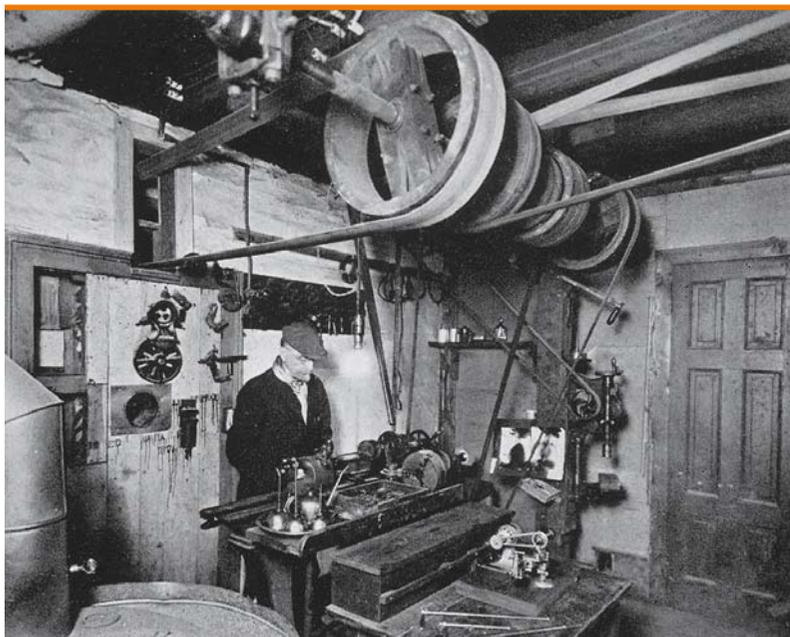


Fig. 7. Strumenti e clinica: Chevalier-Jackson controlla la fase produttiva dei suoi endoscopi

l'uso esteso della semplice toracentesi prima e del drenaggio vero e proprio poi. Stokes [75] nel 1837, Trousseau [76] nel 1850, Bowditch [77] nel 1857 propongono per la prima volta la toracentesi come un approccio abituale e sicuro. E poi la grande innovazione del drenaggio continuo con Playfair [78] e Hewett [79] nel 1873 e Gottard Bülow [80] che nel 1875 inventa con genialità la prima valvola ad acqua. La strada era aperta e nel 1918, grazie alla commissione istituita dal Governo degli Stati Uniti [81] per studiare gli empiemi occorsi durante il primo conflitto mondiale, si rende evidente a tutti che la raccolta di liquidi all'interno di una cavità chiusa va rimossa e non come in altre zone del corpo, ma con modalità e procedure differenti. Sembra una cosa ovvia, ma mai cammino è stato più tormentato.

E da ultimo, ma non per importanza, va anche ripercorsa, se pur brevemente, l'avventura dell'agoaspirazione transcutanea che, assieme all'endoscopia, rientra a buon diritto nel capitolo della pneumologia interventistica. Essa ha avuto inizio prima dell'introduzione dei raggi X, esattamente nel 1882, quando a Berlino al Congresso della Società di Medicina Interna, Leyden tiene una lettura dal titolo "*About infectious pneumonia*" [82]. Egli affermava che "dieci giorni prima una piccola quantità di sangue ed essudato era stata aspirata dal polmone affetto da polmonite ed era stato possibile trovarvi un largo numero di diplococchi". Tale primato gli è conteso da un connazionale, Günther [83], che sosteneva di averlo eseguito qualche mese prima, ma questo poco ci importa. È del 1886, invece, ad opera del francese Ménétrier, la prima dimostrazione di un carcinoma broncogeno (malattia rara in quel periodo) fatta con tale tecnica, usando aghi molto grossi che comportavano numerose complicanze, motivo per il quale il metodo venne un po' trascurato [84]. Emorragie delle arterie intercostali con conseguenti ematomi pleurici o peggio ancora ematomi parenchimali con empiemi erano frequenti. Bisogna poi aspettare il 1928 con Silverman [85] e il 1930 con Martin ed Ellis [86], il 1936 con Sappington [87] e i rispettivi contributi per assistere al successo planetario dell'agoaspirazione. Si cominciò in quegli anni a parlare, seppur con la disponibilità di aghi più sottili, dei rischi più insidiosi, quali la cancerizzazione del tragitto, l'embolia aerea, l'immissione nel circolo sistemico di cellule neoplastiche, la possibilità del pneumotorace, non mancavano alcune segnalazioni di de-

cessi. Tutto poi nuovamente ridimensionato, constatata con contributi (il più influente dei quali fu sicuramente quello di Nordenström che utilizzò aghi di 18-20 G [88]) sempre più robusti la pressoché innocuità del gesto.

E siamo così arrivati alla fine di questa succinta panoramica di momenti che hanno segnato la fisionomia della pneumologia “aggressiva”, non illusi di essere stati completi e puntuali, ma sicuri di avere stimolato la curiosità ad approfondire, a ripercorrere concettualmente lo sforzo che alcuni uomini e molte idee hanno compiuto in tale ambito, e con il consiglio che così facendo si può sicuramente migliorare il nostro lavorare quotidiano, nelle nostre sale endoscopiche moderne ed ipertecnologiche, dove però la macchina ha molte volte sostituito il pensiero, la curiosità per il dettaglio che può aiutare a risolvere con successo un caso clinico.

Chevalier-Jackson, ancora lui, tradotto in francese da Soulas, ci consegna con un’immagine poetica ma redditizia, il significato del nostro lavoro di tutti i giorni a contatto con la sofferenza e l’impegno, compreso quello profuso per la costruzione di questo trattato. “*Laboureur, attelle ta charrue à une étoile*”, sintesi sublime che mette d’accordo la manualità e il pensiero, i due ingredienti fondamentali che accompagnano inevitabilmente la fatica del fare.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Penso G (1989) La medicina romana. Ciba-Geigy, Saronno
2. Afnan S M (1958) Avicenna: His life and works. G. Allen & Unwin, London
3. Spink MS (1973) Alucasis on surgery and instruments. Wellcome Institute, London
4. Jones E (1960) The life and works of Guilielmus Fabricius Hildanus (1560-1634). *Med Hist.* April 4:112-134; 196-209
5. Rathert P, Lutzeyer W, Goddwin WE (1974) Philipp Bozzini (1773-1809) and the Lichtleiter. *Urology* 3:113-118
6. Bozzini P (1806) Lichtleiter, eine Erfindung zur Ausschauung innere Theiler und Krankheiten. *J Pract Heilkd* 24:107-124
7. Desormeaux A (1867) The endoscope and its application to the diagnosis and treatment of urinary affection. *Chicago Med J* 24:177-194
8. Nitze M (1887) Beiträge zur endoskopie der männlichen hamblase. *Arch Klin Chir* 36:661-732
9. Edmonson J (1991) History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 37:527-556
10. Dyer FL, Martin TC (1929) Edison, his life and inventions. Harper Brothers, New York
11. Newman R (1870) The endoscope considered particularly in reference to diseases of the female bladder and urethra. *Trans Med Soc*:119-133
12. Goerig M, Filos K, Renz D (1988) Joseph O’Dwyer, a pioneer in endotracheal intubation and pressure respiration. *Anasth Intensivther Notfallmed* 23:244-251
13. Mikulicz I (1881) Über Gastroscopie und Ösophagoskopie. *Centralbl Chir* 8:43
14. Becker HD (1995) Gustav Killian: a biographical sketch. *J Bronchol* 2:77-83
15. Kollofrath H (1897) Entfernung eines Knochenstücks aus dem rechten Bronchus auf natürlichem Wege und unter Anwendung der directen Laryngoskopie. *Munch Med Woch* 38:1038-1039
16. Killian G (1898) Ueber directe Bronchoskopie. *Munch Med Woch* 27:844-847
17. Brünings W, Albrecht W (1915) Direkte Endoskopie der Luft-und Speisewege (Neue deutsche Chirurgie 16. Band). Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart
18. Gordon S (1866) Clinical reports of rare cases. *Dublin Quarterly J Med Sci* 41:83-99
19. Cruise F (1865) The utility of endoscope as an aid in the diagnosis and treatment of disease. *Dublin Quarterly J Med Sci* 39:329-363
20. Ingvar S (1937) Hans Christian Jacobaeus. *Acta Med Scand* 6:599-604
21. Jackson C (1927) Bronchoscopy and esophagoscopy. WB Saunders, Philadelphia
22. Jackson C (1938) The life of Chevalier Jackson. An autobiography. McMillan, NY
23. Jackson C (1928) Bronchoscopy: past, present and future. *N Engl J Med* 199:759-763
24. Kelling G (1898) Endoskopie für Spiesrohre und Magen. *Munch Med Woch* 49:1556-1559
25. Jacobaeus HC (1910) Über die Möglichkeit die Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden. *Munch Med Woch* 57:2090-2092
26. Jacobaeus HC (1911) Kurze Uebersicht über meine Erfahrungen der Laparo-Thorakoskopie. *Munch Med Woch* 58:1612

27. Jacobaeus HC (1925) Die Thoroskopie und ihre praktische Bedeutung. *Ergebn ges Med* 7:112-166
28. Mistal O (1935) Endoscopie et pleurolyse. Masson, Issy les Moulineaux
29. Forlanini C (1882) A contribuzione della terapia chirurgica della tisi polmonare. Ablazione del polmone? Pneumotorace artificiale? *Gazz Osp* 68-89
30. Cova F (1928) Atlas thoroscopicon. Sperling e Kupfer, Milano
31. Cova F (1927) Toracosopia. Operazione di Jacobaeus. Milano
32. Lereboullet P (1931) Guérison anatomique d'un abcès du poumon chez un nourisson; mort par pneumococcie prolongée. *La Près Méd* 1:84
33. Unverricht U (1923) Technik und Methode der Thoroskopie. Vogel, Leipzig
34. Chandler F (1930) A new thoracoscope. *Lancet* 1:232
35. Bethune N (1935) Pleural poudrage: a new technique for deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thor Surg* 4:251-261
36. Vicente G (1929) Le lavage de poumons. *La Pres Med* 1:266
37. Sicard JA, Forestier JM (1922) Méthode générale d'exploration radiologique par l'huile iodée (Lipiodol). *Bull Soc Med Hop Paris* 38:463-467
38. Kramer A (1932) Bronchoscopic localization of lung abscess. *Ann Otol Rhin Laryng* 41:1210
39. Sattler A (1937) Zur Behandlung der Spontapnumothorax mit besonderer Berücksichtigung der Thoroskopie. *Beitr Klin Tuberk* 89:395-408
40. Abellò A (1939) Cavernoscopia. *Rev Espan Med* 14
41. Monaldi V (1938) Tentativi di aspirazione endocavitaria nelle caverne tubercolari del pulmone. *Lotta Tuberc* 9:910-911
42. Marsh BR (1996) Historic development of bronchoesophagology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 114:689-716
43. Sergent E (1926) Les abcès gangréneux du poumon. *La Pres Med Jun*:744
44. Bernard E (1962) Les indications de la bronchographie chez les tuberculeux pulmonaires. *Rev Prat Paris* 12:651-663
45. Soulas A (1948) Topographie bronchique et pulmonaire. *J Fr Med Ch Tor* 2:123-132
46. Lemoine JM (1956) Pathologie bronchique. G Doin, Paris
47. Métras H (1953) Le cathétérisme bronchique. Vigot Frères, Paris
48. Soulas A, Mounier-Kuhn P (1949) Broncologie. Masson, Paris
49. Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S (1968) Flexible bronchofiberscope. *Keio J Med* 17:1-16
50. Reynolds HY (1974) Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 84:559-573
51. Rodgers BM, Moazam F, Talbert JL (1983) Endotracheal cryotherapy in the treatment of refractory airway strictures. *Ann Thorac Surg* 35:52-57
52. Wang KP, Terry P, Marsh B (1978) Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors. *Am Rev Respir Dis* 118:17-21
53. Dumon JF, Reboud E, Garbe L et al (1982) Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest* 81:278-284
54. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL (1988) Nd-Yag laser bronchoscopy. A five year experience whit 1396 applications in 1000 patients. *Chest* 94:15-21
55. Nori D, Hilaris BS, Martini N (1987) Intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. *Surg Clin North Am* 67:1093-1102
56. Kato H (1998) Photodynamic therapy for lung cancer - a review of 19 years' experience. *J Photochem Photobiol B* 42:96-99
57. Hooper RG, Spratling L, Beechler C, Schaffner S (1984) Endobronchial electrocautery: a role in bronchogenic carcinoma? *Endoscopy* 16:67-70
58. Lam S, Palcic B, McLean D et al (1990) Detection of early lung cancer using low dose Photofrin II. *Chest* 97:333-337
59. Becker HD, Herth F (2000) Endobronchial ultrasound of the airways and mediastinum. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds) *Interventional bronchoscopy* vol 30. Karger, Basel, pp 80-93
60. Sattler A (1961) Pleural biopsy. *Symposium Ciba* 9:109-121
61. Brandt H (1985) Atlas of diagnostic thoracoscopy. Thieme, Stuttgart
62. Swierenga A (1977) Atlas of thoracoscopy. Boehringer Ingelheim
63. Weissberg D, Kaufmann M (1980) Diagnostic and therapeutic pleuroscopy. *Chest* 78:732-735
64. Viskum K, Enk B (1981) Complications of thoracoscopy. *Poumon Coeur* 37:25-28
65. Loddenkemper R (1989) Thorakoskopie Symposium 1987. *Pneumologie* 43:45-134
66. Vanderscheuren RG (1981) Toracoscopie sous anesthésie locale. *Poumon Coeur* 37:21-23
67. Alcozer G (1984) La toracosopia diagnostica. Nardini Ed, Firenze

68. Boutin C (1991) Practical thoracoscopy. Springer Verlag, Berlin
69. Opere di Ippocrate (1976) UTET, Torino
70. Celso AC (1990) De Medicina, Libro IV. Sellerio Editore, Palermo
71. Johnson T (1649) The works of Ambroise Paré. R Cotes & W Dugard, London
72. D'Acquapendente F (1687) Opera omnia anatomica & physiologica. Goezius
73. Auenbrugger L (1761) Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo Abstrusos Interni Pectoris Morbos Detegendi. JT Trattner, Vienna
74. Laennec RTH (1819) Traité de l'auscultation médiate. Paris
75. Stokes W (1837) A treatise on the diagnosis and treatment of diseases of the chest. Dublin
76. Trousseau A (1850) De l'opération de l'empyème. Presse Méd Belge 2:101
77. Bowditch H (1857) On paracentesis thoracis: Boston Ed Surg J 56:348-354
78. Playfair G (1875) Case of empyema treated by drainage. BMJ 1:45
79. Hewett (1876) Drainage for empyema. BMJ 1:317
80. Bülow G (1891) Für die heber-Drainage bei Behandlung des Empyems. Z Klin Med 18:31-45
81. Empyema Commission (1918) Case of empyema at Camp Lee, Virginia. JAMA 71:366-373
82. Leyden H (1883) On infectious pneumonia. Dtsch Med Wschr 9:52-54
83. Günther (1883) Contribution to Leyden's lecture. Dtsch Med Wschr 9:52
84. Menetrier P (1886) Cancer primitif du poumon. Bull Soc Anat 11:643-647
85. Silverman I (1928) A new biopsy needle. Am J Surg 40:671
86. Martin H, Ellis E (1934) Aspiration biopsy. Surg Gynecol Obstet 59:578
87. Sappington S (1936) Lung puncture in lobar pneumonia. Am J Med Sci 191:225
88. Nordenström B (1967) Transthoracic needle biopsy. New Engl J Med 276:1081-1082

Gianfranco Milani

■ PREMESSA

■ AMBIENTI E STRUMENTAZIONE

- Strutture che effettuano prestazioni di broncoscopia diagnostica
 - Locali
 - Sala d'attesa*
 - Segreteria*
 - Sala endoscopica*
 - Locale per la pulizia e la disinfezione*
 - Magazzino*
 - Attrezzatura
 - Strumentazione endoscopica
- Strutture che effettuano prestazioni di broncoscopia diagnostica ed operativa
 - Locali
 - Segreteria*
 - Sala endoscopica per endoscopia operativa*
 - Stanza di preparazione del paziente e di monitoraggio post intervento*
 - Attrezzatura
 - Strumentazione endoscopica
- Strutture che effettuano prestazioni

di broncoscopia diagnostica, operativa e di toracosopia medica

Locali
Attrezzatura
Strumentazione endoscopica

■ FARMACI E MATERIALE SANITARIO

- Farmaci
- Materiale sanitario
- Considerazioni

■ STRUTTURA OSPEDALIERA

■ PERSONALE MEDICO ED INFERMERISTICO

■ MISURE DI CONTROLLO E MANUTENZIONE

- Pulizia degli ambienti
- Strumentazione
 - Raccomandazioni per l'utilizzo della strumentazione laser
- Suggerimenti dai sistemi per la gestione della qualità
- Procedura gestione delle attrezzature
- Istruzioni operative per la preparazione della sala endoscopica per la broncoscopia operativa
- Procedura gestione approvvigionamenti farmacia e magazzino

■ PREMESSA

Il titolo del capitolo impone un'attenzione iniziale. Cosa significa organizzazione? Dice il dizionario della lingua italiana: "L'attività o l'ente che corrisponde in modo sistematico alle esigenze di funzionalità e di efficienza di un'impresa per lo più collettiva", ed ancora "La presenza di criteri funzionali ed efficienti di ordine" [1]. È indicato quindi un criterio di sistematicità nell'affrontare delle esigenze di qualità in risposta ai bisogni dei pazienti che necessitano di prestazioni proprie dell'endoscopia toracica. Gli elementi da considerare sono pertanto numerosi e complessi: strutturali, tecnologici, scientifici, tecnici, di sicurezza, di qualificazione, di formazione, di comunicazione, relazionali, gestionali e di variabili umane.

■ AMBIENTI E STRUMENTAZIONE

La broncoscopia diagnostica è un esame diffuso e di facile esecuzione, per personale esperto, in particolare dall'introduzione in campo medico della strumentazione flessibile. In ogni caso deve essere eseguito in ambiente idoneo, ad esso dedicato, che deve comprendere una sala di attesa, una sala endoscopica o ambulatorio attrezzato, in rapporto alle procedure espletate, una sala per la pulizia e disinfezione, ed eventualmente anche una segreteria.

Questo paragrafo si presenta volutamente schematico per consentirne un rapido utilizzo da parte di chi si trovi nella necessità di disporre di una check list per la verifica della propria struttura o per organizzare un nuovo servizio. Quanto riportato è ampiamente debitore del lavoro già svolto da molti degli autori di questo testo nella stesura delle linee guida citate in bibliografia [2, 3] e della loro collaborazione nella comunicazione di esperienze e nella discussione di problematiche inerenti tali tematiche.

Strutture che effettuano prestazioni di broncoscopia diagnostica

Locali

Sala d'attesa

Può essere in comune con altri servizi, è bene sia accogliente e tranquilla, predisposta anche per l'attesa degli accompagnatori. È necessario sia facilmente accessibile e possibilmente vicina alla segreteria ed agli ascensori a meno che non sia possibile disporre di un altro locale riservato all'attesa per pazienti barellati [4]. Può essere il luogo adatto ove disporre la presenza di materiale informativo riguardo la struttura che eroga le prestazioni endoscopiche, i riferimenti telefonici della segreteria ed i relativi orari per ricevere informazioni.

Segreteria

La segreteria per gli appuntamenti può essere in comune con altri servizi, o centralizzata. È invece consigliabile che gli spazi per la stesura dei referti endoscopici, la gestione dei referti citologici ed istologici e l'archivio siano dedicati.

Sala endoscopica

La fibrobroncoscopia diagnostica (broncoscopia con strumentazione flessibile) può essere effettuata in una sala endoscopica, in un ambulatorio attrezzato e, in particolari situazioni, anche al letto del paziente, in sala operatoria, in una sala di diagnostica radiologica, in unità di terapia intensiva [2, 5, 6].

Nella sede di svolgimento dell'indagine devono comunque essere rispettati i requisiti relativi all'impianto elettrico e alle apparecchiature elettromedicali utilizzate conformi alle norme vigenti.

Consigliamo di eseguire la broncoscopia con paziente supino su barella per endoscopia.

Locale per la pulizia e la disinfezione

La stanza deve essere separata dagli altri locali e dedicata unicamente alla pulizia ed alla disinfezione della strumentazione endoscopica [3]. Deve essere dotata di lavandino con acqua calda e fredda, impianto dell'aria compressa di tipo medicale, materiale per il lavaggio degli strumenti e per l'alta disinfezione manuale e/o automatica. Deve essere attivo un sistema per il ricambio d'aria e/o di sistemi di aspirazione come indicato dalla legislazione vigente (DPR 547/55, art. 20 DPR 303/56, DLGS 626/94). Quando siano utilizzati apparecchi per la disinfezione degli endoscopi, quali le lavatrici automatiche, non è necessaria la presenza di una cappa aspirante, purché sia garantito un adeguato ricambio di aria del locale. Gli spazi devono essere sufficien-

temente ampi per permettere la separazione dei percorsi per il materiale sporco e quello pulito [2, 6]. La strumentazione endoscopica deve essere conservata in armadietti dedicati in modo da consentire l'asciugatura ed evitare contaminazioni durante lo stoccaggio.

Magazzino

Lo spazio deve essere sufficiente al deposito del materiale sanitario, di segreteria e della biancheria. È necessario che il magazzino sia un locale completamente separato dalla stanza per la pulizia [3].

Attrezzatura

Le attrezzature di base necessarie sono: barella endoscopica, sorgente di ossigeno a parete, aspiratore, pulsossimetro, monitor ECG e defibrillatore, sfingomanometro, materiale necessario per intubazione e manovre di rianimazione in urgenza (laringoscopia, serie completa di tubi tracheali e/o broncoscopio rigido, ambu) [2]. La barella per endoscopia (Fig. 1) è in genere più larga per garantire più confort al paziente durante l'esame, radiotrasparente, rigida per consentire manovre di tipo rianimatorio in urgenza, con possibilità di diverse posture (seduta, trendelenburg, etc.).

Quando possibile, la strumentazione di base può essere integrata da apparecchiature per la documentazione iconografica (fotocamera, telecamera e videoregistratore).



Fig. 1. Fotografia di una barella per endoscopia

Strumentazione endoscopica

La strumentazione endoscopica minima deve comprendere: 2 fibrobroncoscopi, 2 fonti luminose, un set completo di pinze biottiche di vario tipo, eventualmente set per TBNA/TBNB, e i cateteri sterili per prelievi microbiologici protetti.

Facoltativa è la dotazione di strumentazione per prestazioni diagnostiche di più recente definizione tecnologica, quali il sistema per broncoscopia in autofluorescenza e l'ecoendoscopia.

Qualora l'esame sia eseguito al letto del malato, o comunque sia necessario trasportare in altra sede tutto ciò che è indispensabile all'esecuzione dell'esame, l'infermiere dovrà controllare con estrema accuratezza il carrello, preparato in precedenza, verificando che lo stesso sia dotato di: fibrobroncoscopio, fonte luminosa, aspiratore e tubi per l'aspirazione, pinze biottiche, provette

per eventuali prelevi, garze, siringhe, soluzione fisiologica, antiappanante, creme lubrificanti compatibili con la strumentazione endoscopica, farmaci per la sedazione e l'anestesia locale del paziente secondo le indicazioni del medico. Importante verificare sempre la perfetta funzionalità delle attrezzature e la compatibilità delle prese di alimentazione per la corrente elettrica.

Strutture che effettuano prestazioni di broncoscopia diagnostica ed operativa

L'endoscopia toracica negli ultimi vent'anni grazie all'introduzione di metodiche diagnostiche più invasive (BAL, biopsia polmonare transbronchiale con pinza, TBNA e TBNB, etc.) ha ancor di più affermato la sua centralità nella diagnostica delle malattie toraciche. Se poi consideriamo anche l'innavazione terapeutica introdotta dall'applicazione della laserterapia e dalle protesi tracheobronchiali, la richiesta di un ambiente di lavoro confortevole e sicuro è vieppiù importante.

Locali

Segreteria

Gli spazi della segreteria devono essere sufficientemente ampi ed attrezzati alla gestione degli appuntamenti, alla valutazione della documentazione dei pazienti da parte dell'endoscopista e dell'anestesista, alla stesura dei referti endoscopici, alla registrazione dei referti citologici ed istologici e all'archiviazione della documentazione endoscopica.

Sala endoscopica per endoscopia operativa

Come questo testo bene documenta, la broncoscopia operativa è una metodica complessa che può avvalersi dell'utilizzo di varie tecniche quali la resezione endoscopica meccanica laser assistita, definita anche laserterapia, il posizionamento di endoprotesi, la causticazione di fistole, la diatermocoagulazione, la terapia fotodinamica, la crioterapia. Questo "elenco" di tecniche endoscopiche e le relative complesse tecnologie impiegate rendono ragione dell'importanza della corretta organizzazione della sala endoscopica in cui si opera.

In particolare, gli interventi di laser terapia endoscopica possono essere svolti in una sala endoscopica attrezzata o in sala operatoria in cui siano rispettate le usuali dotazioni di legge quali l'isolamento generale, la presenza di un gruppo elettrogeno e di stabilizzatori di corrente cui collegare gli apparecchi elettromedicali e la strumentazione endoscopica, i sistemi di ricambio aria e climatizzazione. I pavimenti devono essere di tipo antistatico e conduttore. Quanto stabilito dai regolamenti e norme di sicurezza vigenti va integrato dalle norme di sicurezza per l'utilizzo del laser come specificato nel prossimo paragrafo. Le pareti della sala devono essere lavabili ed il mobilio ed i piani di appoggio non devono essere di materiale che possa assorbire umidità o sporcizia [2].

Data la contemporanea e sincrona attività dell'endoscopista e dell'anestesista è necessario inoltre che i locali abbiano dimensioni tali da consentire una agevole mobilità degli operatori.

Stanza di preparazione del paziente e di monitoraggio post intervento (Fig. 2)

Deve essere sufficientemente ampia da poter ospitare una o due barelle, o eventualmente un letto di degenza, dotata di erogatore di ossigeno a parete, aspirazione, pulsossimetro, con due accessi ampi per passaggio della barella o del letto: uno dalla sala endoscopica e uno dal corridoio esterno verso la degenza. Deve inoltre permettere al personale sanitario presente in sala endoscopica un agevole controllo dei pazienti in osservazione e l'operatività di una equipe rianimatoria in caso di necessità.



Fig. 2. Sala di preparazione e osservazione dopo endoscopia operativa in anestesia

Attrezzatura

Le attrezzature necessarie sono: barella endoscopica rigida e radiotrasparente o, preferibilmente, letto operatorio, sorgente di ossigeno a parete, doppio aspiratore, pulsossimetro, monitor ECG e defibrillatore, sfigmomanometro, materiale necessario per intubazione e manovre di rianimazione in urgenza (laringoscopio, broncoscopio rigido con serie completa di tubi adulti/pediatrici, ambu), ventilatore meccanico, carrello farmaci di anestesia e rianimazione, siringa elettronica per infusione venosa programmata dei farmaci per l'anestesia generale [2].

Strumentazione endoscopica

La strumentazione minima [2, 4, 6-12] necessaria per l'esecuzione di procedure di terapia endoscopica comprende: doppia fonte di luce fredda, set completo per tracheobroncoscopia rigida con tubi endoscopici intercambiabili di diverso calibro, compresi quelli pediatrici, ottiche dirette e oblique, con vario angolo visivo, e gli accessori, quali pinze per biopsia bronchiale, estrazione di corpi estranei, sondini di aspirazione dedicati di diverse misure, fibre laser, 1 fibrobroncoscopio operativo, dispositivi per il posizionamento delle endoprotesi, endoprotesi di diverse tipologie e misure.

È consigliabile che tale strumentazione di base sia integrata da apparecchiature per l'archiviazione di immagini (dalla macchina fotografica, con apposito obiettivo zoom, telecamera, monitor, videoregistratore/videostampante ed eventualmente un sistema informatico di archiviazione di dati ed immagini), preziosi per la revisione dei casi e per l'insegnamento. È auspicabile la disponibilità di strumentazione per la misurazione incruenta della CO_2 . Per la disposizione della strumentazione è preferibile l'utilizzo di carrelli multipiano sui quali posizionare tutte le attrezzature, raggruppate per funzioni. In alternativa la strumentazione può essere organizzata su supporti pernsili orientabili (Fig. 3) che eliminano il problema dell'ingombro dei cavi sul pavimento [2].

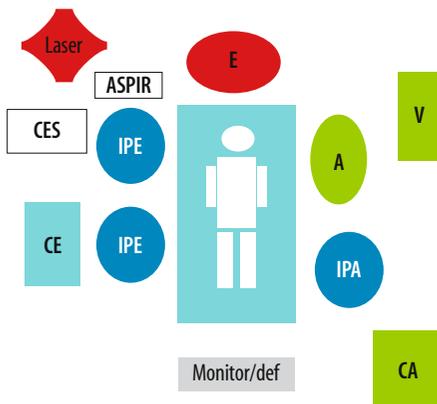


Fig. 3. Sala endoscopica con strumentazione organizzata su supporto pensile

La disposizione della strumentazione e del personale nella sala endoscopica deve attenersi a regole precise definite dall'esperienza e dall'affiatamento dell'endoscopista, dell'anestesista e del personale infermieristico. La nostra esperienza consiglia di "suddividere" la sala endoscopica in tre parti (Fig. 4).

Al lato destro del paziente si dispongono gli infermieri del servizio di endoscopia con il carrello degli "accessori endoscopici", cateteri di aspirazione e pinze, antiappannante, siringhe, garze, soluzione fisiologica, anestetico locale, doppio aspiratore. Al lato sinistro del paziente si trovano l'anestesista con l'infermiere del servizio di anestesia, il carrello per l'anestesia e le urgenze con tutti i farmaci necessari, il ventilatore, il defibrillatore, il monitor. Nella zona "alla testa del paziente" si tro-

Organizzazione schematica della sala per una seduta di broncoscopia operativa con laser (Equipe Endoscopica e Anestesiológica)



Legenda:

- Laser
- E Endoscopista
- A Anestesista
- IPE Infermiere Endoscopia
- IPA Infermiere Anestesia
- CA carrello anestesia
- CE carrello endoscopia
- ASPIR doppio aspiratore
- V respiratore automatico
- CES carrello strumenti endoscopia
- Monitor cardio respiratorio/defibrillatore

Fig. 4. Schema organizzativo per endoscopia operativa con laser

va l'endoscopista, seduto su uno sgabello regolabile in altezza, con "a portata di mano" il carrello e/o il braccio pensile con le fonti luminose, la telecamera, il videoregistratore, i broncoscopi, le ottiche, la strumentazione laser ed il set per il posizionamento delle endoprotesi [4].

Strutture che effettuano prestazioni di broncoscopia diagnostica, operativa e di toracosopia medica

Locali

Come per la broncoscopia terapeutica, anche la toracosopia medica deve essere praticata dallo pneumologo in una sala endoscopica o in una sala operatoria. I locali devono pertanto rispondere ad una operatività ed organizzazione che garantiscano le fondamentali norme di igiene e la sicurezza per gli operatori ed avere quindi caratteristiche simili a quelle già descritte nel precedente paragrafo.

Attrezzatura

L'attrezzatura necessaria è in larga parte sovrapponibile a quella indicata per la sala ove si eseguono interventi di broncoscopia operativa, con la precisazione della necessità dell'elettrobisturi.

Strumentazione endoscopica

Lo strumentario per la toracosopia medica è solitamente pluriuso e comprende, come schematizzato dalla Tabella 1, una strumentazione di base ed una strumentazione opzionale, quest'ultima in particolare soggetta alle modificazioni legate all'evoluzione tecnologica [2, 13-16].

Il diametro del trequarti, a punta conica con cannula per il passaggio delle ottiche, è generalmente compreso tra 6 (per le ottiche da 5 mm), 8 (per le ottiche da 5 mm) e 11 mm (per le ottiche da 10 mm).

Tabella 1. Strumentazione per toracosopia medica

Dotazioni indispensabili	Dotazioni facoltative
Ottiche	Ago o trequarti per pneumotorace
Fonte luminosa	Apparecchio per pneumotorace
Trequarti	Polverizzatore per talco
Pinze per biopsia	Ottiche a baionetta
Elettrobisturi	Suturatrice meccanica
	Strumenti vari per manovre operative

Le ottiche necessarie sono almeno due, una a visione diretta (0°) e una a visione laterale (45°, 90°), a cui può essere eventualmente aggiunta un'ottica a visione obliqua (30°). Sono poi facoltative le ottiche a baionetta costituite da un unico strumento comprendente canale operativo centrale e di un'ottica parallela a questo con oculare posto lateralmente [2]. È preferibile siano disponibili pinze di diversi tipi: a cucchiaio per le biopsie pleuriche, coagulanti per quelle polmonari.

La strumentazione facoltativa comprende l'ago da pneumotorace a punta smussa o il trequarti di Boutin e l'apparecchio per pneumotorace (apparecchio tipo Forlanini o Morelli) che sono necessari per indurre il collasso polmonare nei casi in cui non sia presente versamento pleurico,

il polverizzatore per il talco e, qualora si usi il diatermocoagulatore, l'apposito tre quarti che garantisca l'isolamento elettrico della parete toracica, le apparecchiature per videodocumentazione con apposito carrello per poter essere facilmente spostate [2].

■ FARMACI E MATERIALE SANITARIO

Farmaci

I farmaci che devono essere sempre disponibili, anche per la broncoscopia diagnostica, appartengono alle seguenti categorie: corticosteroidi, broncodilatatori (per aerosol dosato e per via sistemica), cardiocinetici, anti-ipertensivi, adrenalina, atropina, benzodiazepine, narcotici, antiemorragici, bicarbonato di sodio, cloruro di potassio, anestetico locale, antibiotici e soluzione fisiologica fredda [2].

Quando si eseguono sedute di broncoscopia operativa con strumentazione rigida è necessaria inoltre la presenza di un carrello ad uso dell'anestesista fornito di tutti i farmaci necessari per l'anestesia generale e per le possibili emergenze, che dovrà di volta in volta essere controllato e rifornito dall'anestesista o dal suo collaboratore infermeristico su sua indicazione.

Materiale sanitario

Il materiale sanitario che deve essere sempre disponibile, anche per la broncoscopia diagnostica, è costituito da: dispositivi di protezione individuale (DPI), materiale necessario all'incannulamento di una vena periferica, siringhe di varie misure, garze, serie completa di tubi tracheali, ambu, mascherine per l'erogazione dell'ossigeno e per la ventilazione, di diverse misure, sondini di aspirazione di varie misure, cannule tracheostomiche, vetrini e provette di diversa tipologia per la raccolta dei materiali biologici e fissatori o altre sostanze da utilizzare per la preparazione dei campioni secondo le indicazioni dei laboratori.

Qualora siano effettuati prelievi polmonari transbronchiali, broncoscopia operativa e toracoscopia medica devono essere disponibili drenaggi toracici di diversa misura ed il materiale necessario al loro utilizzo [2], pleurevac o sistemi analoghi, port-a-cath (PAC) per la terapia intrapleurica, etc. È necessario provvedere anche alla disponibilità di tutto il materiale sanitario richiesto per il funzionamento della strumentazione presente in sala. Nella sala pulizia e disinfezione devono essere sempre disponibili gli accessori per la pulizia degli strumenti endoscopici, detergenti e disinfettanti, dispositivi di protezione individuale (DPI) il cui utilizzo è previsto per legge (DLGS 626/94, DLGS 475/92) [3]: guanti idonei, mascherina facciale filtrante idonea, visiera od occhiali paraschizzi, grembiule impermeabile, cuffia.

Considerazioni

È consigliabile concordare con il personale del servizio di anestesia le modalità di controllo e di ripristino delle scorte di farmaci e di materiale sanitario e di definire la registrazione delle verifiche e degli ordini.

I progressi tecnologici, l'evoluzione della strumentazione e delle tecniche impongono un continuo aggiornamento anche per quanto riguarda gli "accessori" ed il materiale sanitario con necessità di frequenti revisioni dell'elenco delle ordinazioni per il magazzino.

■ STRUTTURA OSPEDALIERA

È consigliabile che tutte le procedure di endoscopia toracica, anche quelle di carattere diagnostico con tecniche di prelievo “meno” invasive, siano eseguite in ospedali dotati di degenza diurna e notturna per permettere l'eventuale ricovero in caso di complicanze.

Come abbiamo visto la broncoscopia operativa viene eseguita in anestesia generale, spesso in pazienti critici ed è quindi essenziale che la struttura ospedaliera in cui viene eseguita sia dotata di un servizio di rianimazione e della possibilità di consulenza di chirurgia toracica.

Inoltre, data la presenza di lesioni a livello delle vie aeree, le problematiche di carattere respiratorio sono sempre presenti. Per questo raramente è possibile scegliere di effettuare tali interventi in regime di day-hospital, in tutti gli altri casi il paziente necessita di ricovero in un reparto di pneumologia per alcuni giorni [4]. La toracoscopia medica è praticabile nei versamenti pleurici e nel pneumotorace con finalità diagnostiche e, quando indicato, pleurodesiche, in servizi di endoscopia toracica inseriti in ospedali generali, pur senza letti di rianimazione, ma con consulenza di chirurgia generale mentre le pratiche più invasive, quali la biopsia polmonare con pinze, vanno eseguiti solo in ospedali generali con letti di rianimazione e con attività di chirurgia toracica [2-17].

■ PERSONALE MEDICO ED INFERMERISTICO

Il personale minimo raccomandato per una seduta di broncoscopia diagnostica è costituito da un medico endoscopista e da un infermiere specializzato nelle attività di endoscopia.

Per una seduta di broncoscopia operativa/terapeutica è consigliata la presenza di uno o due medici endoscopisti, la contemporanea presenza di due infermieri addestrati all'assistenza all'endoscopista, di un medico anestesista e dell'infermiere addetto alle tecniche anestesiolgiche.

Per l'esecuzione della toracoscopia medica con finalità diagnostiche è consigliata la presenza di almeno un medico toracoscopista, di un infermiere che lo assista in campo sterile e di un infermiere per l'assistenza e la cooperazione con l'infermiere che partecipa all'esame endoscopico. Per interventi più complessi quali il trattamento di empiemi o biopsie polmonari è necessaria la presenza di due medici e l'eventuale presenza dell'anestesista [2].

Non è questa la sede per la discussione dei programmi teorico-pratici per la formazione del personale, basti ricordare che è indispensabile, sia per il medico che per l'infermiere, un fase di apprendimento teorico e di pratica diretta ed attiva, ciascuno accanto al proprio insegnante. A quest'ultimo, secondo la nostra esperienza, spetta il giudizio finale di idoneità all'esecuzione autonoma di tecniche endoscopiche via via più impegnative da parte del proprio allievo. Le associazioni scientifiche hanno il compito di facilitare e promuovere la formazione con corsi teorico-pratici e di fornire documenti e linee-guida, quali riferimenti definiti. È poi compito e dovere degli operatori attenersi ad un costante aggiornamento, al fine di offrire sempre la più alta qualità possibile nella prestazione endoscopica.

■ MISURE DI CONTROLLO E MANUTENZIONE

Pulizia degli ambienti

La pulizia dei locali deve essere giornaliera, se eseguita da operatori esterni deve essere concordata con il servizio infezioni ospedaliero, che, in base alla valutazione degli ambienti e del loro utilizzo, definisce le modalità di pulizia, in genere diverse per la segreteria, la sala endoscopica, la

stanza per la disinfezione. È comunque sempre di fondamentale importanza il costante controllo degli infermieri del servizio di endoscopia [3]. È consigliabile inoltre definire le modalità di registrazione di tali controlli e dell'eventuale segnalazione di rilievi ed osservazioni.

Strumentazione

Il collaudo delle attrezzature e la conformità alla normativa vigente spetta alla ditta produttrice/distributrice e all'ufficio tecnico della struttura ospedaliera, che deve verificare che l'ambiente dove l'apparecchiatura è installata risponda a precisi requisiti di sicurezza. È comunque opportuno predisporre un programma di manutenzione programmata e di controllo delle apparecchiature [2]. In particolare, si raccomanda la definizione documentata delle modalità di verifica, di registrazione e l'individuazione del personale responsabile di tali verifiche al fine di ridurre la possibilità di guasti, incidenti e danni alla strumentazione. Si ricorda, infine, che l'operatore può essere chiamato in causa in caso di danno causato al personale o al paziente da malfunzionamento della strumentazione usata.

Raccomandazioni per l'utilizzo della strumentazione laser

L'uso del laser [18, 19] comporta una serie di rischi sia per il paziente che per gli operatori. Il contatto involontario con il raggio laser, che può avvenire direttamente, per emissione accidentale del raggio quando la fibra è all'esterno del broncoscopio o indirettamente, attraverso meccanismi di riflessione da parte di superfici lucide o bianche, è causa di possibili gravi danni per l'occhio e la pelle. Durante l'intervento i possibili rischi sono l'incendio, l'esplosione e l'inalazione di vapori derivati dalla combustione [2, 20-23]. Le principali raccomandazioni si traducono nella predisposizione di quanto schematizzato dalla Tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche degli ambienti e della strumentazione per la broncoscopia operativa con laser

Ambienti	Strumentazione endoscopica
Assenza di superfici riflettenti	Utilizzo strumentazione rigida
Adeguate sistema di areazione dell'ambiente	Filtro adatto per la protezione dell'oculare dell'ottica od utilizzo di telecamere
Assenza di gas anestetici	Inserimento nell'endoscopio delle fibre di trasmissione del laser prima di armare il laser
Apposita segnalazione del funzionamento del laser sulle porte di ingresso (se possibile con segnali luminosi e sistema blocca-porte)	Costante pulizia della fibra di trasmissione di laser per permettere un corretto meccanismo di raffreddamento
	Utilizzo di potenze non superiori a 45 W con emissione pulsata
	Adeguate sistema di aspirazione per la rimozione di esalazioni, vapori e fumi nel campo operatorio
	Manutenzione e taratura periodica
Materiale sanitario	Farmaci
Occhiali e lenti dedicate da parte del personale	Miscela di aria ed ossigeno con percentuale non superiore al 50%
Occhiali o garze bagnate per la protezione degli occhi del paziente	Valutazione dell'infiammabilità di qualsiasi sostanza utilizzata
Tubi endotracheali armati	
Cannule trachostomiche metalliche	
Cateteri di aspirazione trasparenti	
Sonde o tubi privi di contrassegni neri	

Settimanalmente devono essere effettuati controlli biologici sulle apparecchiature di lavaggio, sono consigliati inoltre controlli degli strumenti endoscopici con periodicità definite da ciascuna struttura e la definizione di protocollo per “la rintracciabilità dello strumento” [6].

Suggerimenti dai sistemi per la gestione della qualità

La decisione di inserire questo paragrafo nel capitolo è motivata dalla consapevolezza dell'incompletezza di quanto finora esposto, della diversità delle realtà sanitarie in cui gli endoscopisti si trovano ad esercitare e dal desiderio di suggerire un metodo di lavoro sistematico, come indicato nella premessa, per affrontare le problematiche dell'organizzazione di una sala endoscopica. Indipendentemente dalla norma di riferimento e dalla scelta di intraprendere o meno il percorso di certificazione od accreditamento è ormai evidente infatti che un sistema qualità, integrato dai requisiti di legge, dalla prescrizioni applicabili, dalla disposizioni aziendali, dalla linee guida delle società scientifiche e dall'evidenza della propria esperienza, aiuta a definire, documentare, monitorare, aggiornare, correggere e migliorare l'attività di un servizio di endoscopia. In particolare, è raccomandata la definizione di documenti [24] quali procedure, linee guida [25] (si suggerisce di adattare ed implementare nelle realtà locali le linee guida redatte da società scientifiche) ed istruzioni operative che descrivano i processi e le attività ritenuti cruciali nell'organizzazione della sala endoscopica, di cui riportiamo alcuni esempi tratti dai sistemi qualità messi a punto nelle strutture in cui operano alcuni degli autori del testo.

Procedura gestione delle attrezzature

La procedura ha lo scopo di garantire il controllo di un elevato livello tecnologico della strumentazione e definisce: l'iter di acquisizione di nuova strumentazione, le modalità di collaudo al momento della consegna delle nuove attrezzature al fine di verificare la loro idoneità all'uso ed il rispetto dei requisiti di sicurezza, la corretta identificazione di tutte le attrezzature utilizzate, le modalità di pianificazione della manutenzione programmata e dell'eventuale taratura periodica con campioni riconosciuti in sede nazionale o internazionale, la registrazione delle attività di manutenzione ed eventuali condizioni di non funzionamento o mancata manutenzione con relative azioni intraprese, la corretta archiviazione di certificati e registrazioni. Per ciascuna fase sono indicati i responsabili dell'attivazione, della verifica e della registrazione.

Alla procedura è poi correlata la modulistica necessaria alle registrazioni (ad esempio la registrazione del controllo del ventilatore e del defibrillatore effettuato dall'infermiere del servizio di anestesia prima dell'inizio della seduta di broncoscopia operativa), alle comunicazioni con i fornitori e con l'ufficio tecnico (ad esempio la modulistica per la presentazione del piano di manutenzione programmata annuale da parte del responsabile o per la comunicazione di un mancato intervento di manutenzione programmata), con la direzione sanitaria e con l'economato. La procedura e le modalità di gestione della strumentazione che derivano dalla sua applicazione non “aggiungono” nulla di nuovo a quanto si deve fare, ma pongono un criterio di ordine, di definizione e consentono agli operatori un agevole e preciso e continuo controllo di tutta la strumentazione, facilitano il rapporto del responsabile con la direzione ed assicurano una costante possibilità di documentare lo stato della strumentazione.

Istruzioni operative per la preparazione della sala endoscopica per la broncoscopia operativa

È un documento che indica in modo sintetico ed operativo la sequenza di attività che devono essere svolte nella preparazione della sala endoscopica per la broncoscopia operativa: lista dei controlli da eseguire sull'attrezzatura prima dell'inizio della seduta, disposizione dell'attrezzatura nella sala, strumentazione endoscopica necessaria e sua disposizione sui carrelli. Il documento è utilizzato dagli infermieri come check list di verifica e può essere prezioso per l'addestramento di nuovo personale.

Procedura gestione approvvigionamenti farmacia e magazzino

La procedura garantisce il contributo del responsabile nella definizione delle caratteristiche di prodotti e presidi specifici cioè utilizzati dal solo dal servizio di endoscopia toracica, la sistematica valutazione dei bisogni e l'emissione delle richieste di fornitura presso i servizi aziendali deputati a tale funzione (farmacia e magazzino) per l'approvvigionamento di materiali, presidi e farmaci sia di tipo specifico che generico, le modalità di controllo dei materiali approvvigionati per garantire la conformità delle forniture a quanto stabilito e la registrazione di eventuali non conformità, la gestione (identificazione, stoccaggio, conservazione) dei materiali approvvigionati, il trasferimento dei dati sulle eventuali non conformità a magazzino e farmacia per attivare eventuali interventi nei confronti dei fornitori.

Alla procedura è correlata la modulistica necessaria alle registrazioni, ad esempio quella per la registrazione della verifica mensile delle scadenze dei farmaci da parte del personale infermieristico del servizio di endoscopia o il modulo in cui l'infermiere del servizio di anestesia registra i farmaci ed il materiale anestesilogico che devono essere inseriti nell'ordine alla farmacia ed al magazzino.

Anche in questo caso il documento descrive un'attività routinaria e la sua applicazione ha una valenza pratica, utilizzabile come strumento di lavoro direttamente dall'operatore e da chi ha la responsabilità di controllare, individuare debolezze e forze dell'organizzazione per pianificare azioni di correzione e/o di miglioramento.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Devoto G, Oli GC (2003) Dizionario della lingua italiana. Le Monnier, Firenze
2. Gruppo di Studio AIPO "Endoscopia Toracica" (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologie dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
3. Lazzari Agli L, Casalini AG, Consigli G et al (2003) Linee guida sulle procedure di manutenzione degli strumenti endoscopici. *Rassegna di Patologie dell'Apparato Respiratorio* 18:376-390
4. Prakash UBS, Stelck MJ, Kulas MJ (1994) The bronchoscopy suite, equipment, and personnel. In: Prakash UBS (ed) *Bronchoscopy*. Raven Press Ltd, New York, pp 43-51
5. Dumon JF, Cavaliere S (1995) *Manuale di laserterapia endobronchiale*. Edizioni CLAS, Brescia
6. Prakash UBS, Stubbs SE (1991) The bronchoscopy survey. *Chest* 100:1660-1667
7. Dumon JF, Shapshay S, Bourceau J et al (1984) Principles for safety in application of neodymium-Yag laser in bronchology. *Chest* 86:163-168
8. Dumon JF, Cavaliere S, Kvale PA (1990) Training in laser bronchoscopy and proposals for credentialing. *Chest* 97:983-989

9. Cortese DA (1994) Rigid versus flexible bronchoscope in laser bronchoscopy: pro rigid bronchoscopy laser application. *J Bronchol* 1:72-75
10. Dedhia HV (1991) Nd-Yag laser bronchoscopy: rigid or fiberoptic mode? *Chest* 100:587-588
11. Chan AL, Tharratt RS, Siefkin AD et al (1990) Nd-Yag laser bronchoscopy: rigid or fiberoptic mode? *Chest* 100:271-275
12. Dumon JF (1990) A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 97:328-332
13. Mathur PN, Astoul Ph, Boutin C (1995) Medical thoracoscopy: technical details. *Clinics Chest Med* 16:479-486
14. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (1991) *Practical thoracoscopy*. Springer-Verlag, Berlin
15. Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J (1985) *Atlas of diagnostic Thoracoscopy*. Thieme, New York
16. Tassi GF, Marchetti GP (1993) *Toracosopia*. ACRAM, Milano
17. Rampulla C, Nardini F, Arossa W, Falcone F (1996) L'Unità Operativa di Pneumologia: programmazione, gestione, controllo. I requisiti per l'accreditamento secondo l'AIPO. *Rassegna di Patologie dell'Apparato Respiratorio* 11:426-435
18. Dumon JF, Shapshay S, Bourceau J et al (1984) Principles for safety in application of neodymium-Yag laser in bronchology. *Chest* 86:163-168
19. CEI 76-6, fascicolo 5928: Guida all'uso degli apparecchi laser in medicina.
20. De Vane GG (1990) Laser initiated endotracheal tube explosion. *AANA J* 58:188-192
21. Shapshay SM, Beamis JF (1986) Safety precautions for bronchoscopic Nd-YAG laser surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 94:175-180
22. CEI EN 60825 Sicurezza degli apparecchi Laser: classificazione, prescrizioni e guida per l'utilizzatore
23. Fisher JC (1982) Interaction of laser with living tissue. 28th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Atlanta, 1-10
24. UNI EN ISO 9000 (2000) Sistemi di gestione per la qualità-Fondamenti e terminologia
25. Manuale Metodologico Piano Nazionale Linee Guida (2004) Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica

Il consenso informato del paziente al trattamento sanitario è tema attuale di intenso dibattito bioetico, deontologico e giuridico [1-9]. Il diritto che esprime è posto ai vertici della gerarchia normativa, fra quelli inviolabili, sancito dagli articoli 2, 13 e 32 cpv della Costituzione, scaturisce dal generale diritto alla libertà dell'individuo ed è riferibile alla gestione della salute, intesa come benessere fisico-psichico che l'individuo può valutare in rapporto alle sue esigenze, esprimendo preferenze di mezzi, modalità, risultati perseguibili e rischi accettabili.

L'argomento è stato affrontato nella "Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina" del Consiglio d'Europa (firmata a Oviedo il 4 aprile 1997 dal governo italiano e ratificata con Legge 28 marzo 2001, n. 145), riformulato nel vigente Codice di Deontologia Medica (artt. 30-35) e recentemente posto ai primi punti della "Carta dei Medici europei 2005" (Sanremo, 15-16 aprile 2005), ispirata alla Carta Costituzionale Europea.

Il problema non va esasperato, perché di norma nel rapporto medico-paziente la pratica diagnostico-terapeutica che non comporti pericoli, sofferenze o disagi nel paziente deve considerarsi già implicitamente accettata, senza inutili formalismi (*consenso implicito*); non però quando l'atto medico prospetti un rischio o una semplice modificazione dell'integrità fisico-psichica nella persona capace.

A parte le poche previsioni di legge (sierodiagnosi HIV, donazione e trasfusione di sangue, sperimentazione farmacologica), il diritto positivo non affronta, in realtà, una disciplina normativa del consenso informato. Interviene il Codice di Deontologia medica che ne prevede la forma scritta "nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica, si renda opportuna una manifestazione inequivoca della volontà della persona" (art. 32, secondo comma), anche se non sfugge la genericità della formulazione.

Indiscussi sono i requisiti che conferiscono validità etica e giuridica al consenso: espressione libera, non soggetta ad influenza di terzi, data da persona capace e consapevole, direttamente al sanitario che effettua la prestazione, manifestazione personale, in relazione ad ogni singolo atto rilevante e all'attualità dello stesso, fermo restando il valore di eventuali richieste anticipate (Comitato Nazionale per la Bioetica, Dichiarazioni anticipate di trattamento, 18 dicembre 2003), possibilità di revoca in qualsiasi momento. La capacità decisionale, anche nel maggiorenne non interdetto, non deve essere presunta, ma sempre accertata caso per caso. Fornita l'informazione nei modi più adeguati al livello di cultura, capacità e sensibilità della persona, deve esserne verificata la comprensione, anche attraverso le capacità del paziente di porre quesiti o dare risposte a domande coerenti con la scelta espressa.

La libera espressione del consenso esclude influenze o coercizioni di terzi, siano essi i congiunti o lo stesso medico. Ogni specifico atto diagnostico-terapeutico rilevante richiede la manifestazione del consenso, che non può essere dato genericamente per tutti i trattamenti effettuabili, per esempio, nel corso di un ricovero nosocomiale. La revoca di un consenso già dato

è consentita in qualsiasi momento. Non vi è spazio per deleghe, neppure verso i congiunti, che non hanno titolo (*Corte d'Assise di Firenze, 18 ottobre 1990*).

Di fronte ad una situazione d'urgenza, nell'impossibilità di ottenere una manifestazione di volontà del soggetto, che non sia stata precedentemente espressa, vi è unanime accordo sulla *presunzione* di consenso (*Cod. Deont. Med., art. 35; Legge 145/2001, art. 8*).

Una particolare attenzione sarà riservata al paziente minore, interdetto o comunque incapace. Per il minore di 18 anni il consenso è espresso da chi esercita la parentale potestà o la tutela. Un prevalente orientamento giuridico ritiene, però, che anche al minore, il quale abbia maturato una sua "capacità naturale" (dai 14 anni), debba essere rivolta la richiesta di consenso, ma la manifestazione di volontà sia consensuale a quella di coloro che esercitino la potestà (*Cod. Deont. Med., art. 35; Legge 145/2001, art. 6, secondo comma*).

In caso di decisione comunque contraria all'interesse per la salute del minore o di contrasto tra i genitori, il medico può ricorrere al giudice (*artt. 330, 333, 394 c.c.*). Nei casi urgenti, comunque, dovrà provvedere direttamente, senza ritardo, nell'interesse del minore, appellandosi al dovere professionale di prestare soccorso, sussistendo anche uno "stato di necessità" (*art. 54 c.p.*).

Per l'interdetto, ma anche per l'incapace naturale, valgono le stesse norme: nel primo, si farà riferimento alla figura del tutore, nel secondo, potranno essere preventivamente informati i cosiddetti "protettori naturali" del soggetto (familiari, amministratore di sostegno), ancorché non aventi giuridicamente titolo, ma la decisione dovrà essere comunque coerente con l'interesse alla tutela della salute dell'incapace, salvo, in caso di sollecitazioni contrarie, ricorso al giudice. In ogni caso, come sottolinea anche la richiamata Convenzione Europea (*L.145/2001, art. 6, quarto comma*), poiché l'incapace potrebbe disporre di sufficienti elementi di comprensione e valutazione del proprio stato di salute, il medico non deve lasciare preliminarmente intatta la via dell'informazione e della ricerca di una possibile manifestazione di volontà.

Se il paziente è temporaneamente incapace, come per uno stato di incoscienza intervenuto, in assenza di precedenti manifestazioni di volontà sui provvedimenti diagnostico-terapeutici, qualora non ricorra l'urgenza, vale la regola di soprassedere e attendere il recupero della sua capacità.

Se invece egli si trova in uno stato di incoscienza sopravvenuta, dopo aver validamente manifestato il rifiuto ad un determinato atto medico anche salva-vita, il medico dovrebbe attenersi alla volontà precedentemente dichiarata, purché validamente espressa (*Cod. Deont. Med., art. 34, secondo comma; L. 145/2001, art. 9; C.N.B., 18 dicembre 2003, Dichiarazioni anticipate di trattamento*).

Oggi la responsabilità medica si discute e si giudica non più soltanto sul fondamento dell'errore e della colpa nel trattamento medico, ma anche sulla contestazione di un consenso non dato o non valido. Si tratta in apparenza della esasperazione di una tendenza conflittuale propria della nostra epoca, che si spinge ad alimentare illusoriamente nel paziente la pretesa punitiva o risarcitoria verso il medico, anche in casi di complicità cliniche inevitabili o di insoddisfacenti risultati, indipendenti dalla condotta medica. È la giurisprudenza ad avere, in questi anni, severamente consolidato questa interpretazione, giudicando l'intervento medico non autorizzato dal paziente, come indebita violazione della libertà di autodeterminazione ed anche della stessa integrità fisico-psichica della persona (*Cass. Pen., sez. IV, n. 585/2001; Trib. Milano, 29 marzo 2005*).

La giurisprudenza ha così ravvisato la configurazione di ipotesi delittuose previste nel codice penale: artt. 610 (*violenza privata*) e 613 (*stato di incapacità procurata mediante violenza*) e/o artt. 582, 583, 584, 589 e 590 (*lesione personale, dolosa o colposa e omicidio preterintenzionale o colposo*) (*Corte d'Assise di Firenze, 18 ottobre 1990; Cass. Pen., sez. IV, n. 585/2001*) [10, 11].

Sul versante civilistico i giudici tendono ad inquadrare oggi il consenso informato negli obblighi di natura contrattuale da parte del medico, con la conseguenza che l'onere probatorio circa l'assolvimento del dovere di informazione è a carico del medico (*Cass. Civ. n. 7027/2001; Trib. Milano, 29 marzo 2005*). Basta, da parte del paziente-creditore, la semplice rivendicazione dell'ina-

dempimento del medico, mentre grava sul medico-debitore l'onere di fornire la prova contraria, dell'avvenuto assolvimento dell'obbligo contrattuale (*Cass. Civ., S.U., n. 13533/2001*) [12, 13].

Nel caso venga accertata una *lesione* alla persona, causalmente correlata con il difetto di consenso informato, il risarcimento riguarderà sia il danno non patrimoniale (*biologico, morale, esistenziale*) che quello patrimoniale (*capacità produttiva di reddito*) conseguito; se, invece, si è trattato di una semplice violazione del diritto costituzionale all'autodeterminazione, in assenza di *danno biologico* alla persona, oggetto di risarcimento potrà essere solo il danno non patrimoniale, nella forma del *danno morale soggettivo*, nonché di ogni "pregiudizio ulteriore e diverso", quale può essere il *danno esistenziale* (*Tribunale di Milano, 29 marzo 2005*) [14].

Non può destare allora meraviglia il fatto che questo legalismo e le incertezze interpretative abbiano indotto i medici a reagire con atteggiamenti difensivistici, come gli eccessi informativi e la proliferazione di moduli, a volte preoccupati di prevenire denunce e allestire prove di buona condotta, più che di approfondire il rapporto umano con il malato [15-17]. Medico e paziente devono essere però consapevoli che la documentazione e la sottoscrizione di moduli di consenso non si identificano con il processo di comunicazione diretta con il paziente, che è preliminare, fondamentale e irrinunciabile per giungere a scelte condivise, nella prospettiva di una ideale *alleanza terapeutica*. La sottoscrizione di un modulo dovrebbe rappresentare solo l'atto conclusivo e formale, nel quale vengono attestati il rispetto e la trasparenza della procedura d'informazione e della decisione del paziente. Esso non costituisce però una garanzia quando sia generico o viziato dall'inadempimento di un valido colloquio comunicativo [14].

Se non può negarsi una connotazione medica difensivistica al modulo scritto, esso deve essere presentato al paziente come documentazione di un accordo garante di diritti e doveri assunti bilateralmente. Questi, da un lato, è chiamato a verificare la corrispondenza fra contenuto del modulo e informazioni effettivamente ricevute e comprese (sarà sufficiente segnalare sinteticamente ogni punto affrontato, con righe in bianco per annotazioni specifiche e personalizzate); dall'altro, salvo dichiarata rinuncia, ad attestare la partecipazione attiva al processo informativo, la sua comunicazione con il medico, l'adeguata comprensione dei problemi, il tempo avuto per riflettere, sino alla condivisione e all'appropriazione delle decisioni diagnostico-terapeutiche. Se la documentazione del consenso, da un lato, non può mai sollevare il medico da errori di valutazione, dall'altro deve conferire al paziente una propria area di responsabilità, così da non essere poi indotto, se soltanto insoddisfatto dei risultati o stimolato da interessi, ad ingiustificate ed impunibili azioni rivendicative verso i sanitari.

D'altra parte, come il medico non può soddisfare tutte le richieste del paziente se contrarie alla propria coscienza professionale, così anche l'istituzione sanitaria può porre un vincolo alla libertà di opzioni diagnostico-terapeutiche, operando scelte nell'offerta dei servizi, nella ripartizione delle risorse o perseguendo comunque criteri di economicità aziendale, che possono anche alimentare rischi di disservizi, indipendenti dalla condotta del sanitario. Anche di questo aspetto il paziente deve essere informato quando si traduca in una limitazione delle sue possibilità di scelta.

Anche la pneumologia interventistica, come pratica invasiva, non sfugge alle regole generali del consenso informato. Il malato dovrà anzitutto conoscere la natura della malattia ed il suo naturale decorso, anche se il medico, nel caso di *prognosi gravi o infauste o tali da poter procurare preoccupazione e sofferenza alla persona*, fornirà le informazioni *con prudenza, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza* (*Cod. Deont. Med., art. 30, quarto comma*), in altre parole, *evitando toni brutalmente veritieri* (*Carta dei Medici europei, Sanremo 2005, punto 3*). Seguirà la proposta di trattamento diagnostico o terapeutico e la descrizione delle sue procedure, nel rispetto di una progressione logica dai mezzi più semplici e innocui a quelli più complessi, invasivi e pericolosi. Fondamentale è la comunicazione circa i benefici attesi, i rispettivi rischi e limiti, senza trascurare di riferire sulle alternative eventuali, an-

corché praticabili in altre strutture sanitarie. Dei rischi effettivi di eventi avversi il paziente deve conoscere la natura, la gravità e la frequenza, nonché i rimedi disponibili; il desiderio di conoscere potrà essere soddisfatto, anche con materiale aggiuntivo di lettura e di documentazione, ma non dovrebbe essere fornita, con logica troppo freddamente contrattualistica, un'elencazione di complicanze solo teoriche, intimorenti e fuorvianti (*Cass.Civ., sez. III, n. 364/1997*).

Se la prestazione interventistica viene effettuata in regime ambulatoriale o di day-hospital l'informazione al malato deve curare ulteriori aspetti: il decorso post-intervento previsto, gli eventuali sintomi di complicanze tardive, che devono far ricorrere senza ritardo al medico o alla struttura, i controlli da osservare e le precauzioni opportune una volta fuori dal luogo di cura. Il paziente dovrà dimostrare di aver recepito responsabilmente queste istruzioni, affidabili anche ai congiunti; diversamente si dovrà optare per un'osservazione in regime ordinario di ricovero.

Anche nella pneumologia interventistica dovrà dunque essere oggi sempre proposta e valutata una documentazione conclusiva di sottoscrizione del consenso informato, opportunamente razionalizzata ed umanizzata per garantire la trasparenza di un accordo che impegna buona fede e responsabilità reciproche, di medico e paziente (Tabella 1).

Tabella 1. Proposta di modulo di consenso informato in pneumologia interventistica

Il/La sottoscritt _____ (ev) nell'esercizio della potestà sul minore/tutela di _____ <p style="text-align: center;">DICHIARA</p> di essere stat_ informat_ dal dott/prof. _____ - sulla necessità di essere sottopost_ al seguente accertamento/trattamento di pneumologia interventistica: _____ _____ per la diagnosi/sospetto diagnostico di _____ _____ - sulle procedure dell'intervento, le conseguenze previste, i benefici attesi; - sui rischi (a parte quelli comuni ad ogni intervento invasivo, eccezionali o al limite del fortuito) che possono essere specificamente così indicati: _____ , anche in considerazione del maggior rischio favorito dalle seguenti mie patologie _____ _____ (ev) in merito mi è stata fornita, su mia richiesta, una documentazione informativa dettagliata. - sul tipo di anestesia proposta _____ rispetto a quelle alternative (specifiche informazioni in merito mi sono state fornite dall'anestesista dott. _____) _____ - sulla possibilità che debba rendersi necessaria una trasfusione di sangue omologo; - sulle attenzioni e prescrizioni da osservare al domicilio, in particolare _____ _____ <p style="text-align: center;">CONFERMA</p> di avere recepito e compreso, in modo esauriente nel colloquio con il medico, le informazioni indicate sinteticamente in questo documento che ora, dopo un sufficiente tempo di riflessione e dopo aver potuto porre domande ed ottenere chiarimenti, sono chiamato/a responsabilmente a sottoscrivere. Ciò premesso, ACCONSENTO/NON ACCONSENTO all'accertamento/trattamento proposto.	
FIRMA	IL MEDICO
_____	_____

BIBLIOGRAFIA

1. Fiori A (1998) Per un riequilibrio tra doveri di globale beneficiabilità nella prassi medica ed esigenze del diritto in tema di consenso informato (comm a sent). Riv It Med Leg 20:1129-1163
2. Chiodi V (1982) Il consenso del paziente nella teoria medico-legale. In AAVV (ed) La responsabilità medica. Giuffrè, Milano, pp 129-133
3. Iadecola G (1989) Consenso del paziente e trattamento medico chirurgico. Liviana, Padova
4. Nannini UG (1989) Il consenso al trattamento medico. Giuffrè, Milano
5. Zana M (1989) Responsabilità medica e tutela del paziente. Giuffrè, Milano
6. Santosuosso A (1996) Il consenso informato tra giustificazione per il medico e diritto del paziente. R. Cortina, Milano
7. Fiori A (1999) Il consenso informato. In: Fiori A (ed) Medicina legale della responsabilità medica, vol 1. Giuffrè, Milano, pp 109-236
8. Beauchamp TL, Childress JF (2001) Respect for autonomy. In: Beauchamp TL, Childress JF (eds) Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, New York, pp 57-103
9. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ (2003) Le preferenze del paziente. In: Spagnolo AG (ed) Etica clinica. McGraw-Hill, Milano, pp 57-125
10. Rodriguez D (1991) Ancora in tema di consenso all'atto medico chirurgico. Nota alla sentenza del 10 ottobre 1990 della Corte d'Assise di Firenze. Riv It Med Leg 13:1117-1166
11. Passacantando G (2003) Il principio del consenso e l'arbitrarietà del trattamento medico-chirurgico. Riv It Med Leg 25:67-78
12. Frati P, Montanari Vergalli G, Di Luca NM (2002) Gli effetti del consenso informato sulla prospettiva civilistica. Riv It Med Leg 24:1035-1059
13. Laghezza P (2002) Inadempimento ed onere della prova: le sezioni unite e la difficile arte del rammendo (comm a sent). Foro It 1:769-780
14. Gennari G (2005) Consenso (dis)informato: quale il danno da risarcire? (comm a sent Trib Milano, 29 marzo 2005). Responsabilità Civile e Previdenza 70:760-772
15. Merli S (1985) I limiti della informativa del paziente. Zacchia 58:204-214
16. Introna F (1998) Consenso informato e rifiuto ragionato. L'informazione deve essere dettagliata o sommaria? (comm a sent). Riv It Med Leg 20:821-830
17. Fiori A, La Monaca G (2000) L'informazione al paziente ai fini del consenso: senza più limiti (comm a sent). Riv It Med Leg 22:1301-1314

Luigi Fecci

■ INTRODUZIONE

■ ATTREZZATURA E STRUMENTI

- Fibrobroncoscopio
- Dimensioni
- Videoendoscopio
- Tecniche di utilizzo
- Accessori

■ LA FIBROBRONCOSCOPIA

- Indicazioni
- Fibrobroncoscopia

■ PREPARAZIONE ALLA FBS

- Sedazione
- Anestesia locale

■ INTRODUZIONE

Da quando, negli anni '70, il fibrobroncoscopio è entrato nella pratica clinica ha in gran parte sostituito il broncoscopio rigido ed è stato, negli anni successivi, sottoposto ad un continuo miglioramento tecnico. Le case produttrici hanno lavorato sulla maneggevolezza, sul diametro e sul potere di risoluzione ottico e oggi sono a disposizione strumenti in grado di soddisfare ogni esigenza. Sono strumenti leggeri, completamente immergibili per la disinfezione, con angoli di curvatura che permettono di raggiungere ogni derivazione bronchiale. Per ottenere il massimo della qualità dell'immagine è stato diminuito il diametro delle fibre ottiche, avvicinandosi ai 5 μm che è considerato il diametro più piccolo ottenibile, per aumentarne il numero in ogni fascio ed è stato ridotto anche lo spessore del mastice che le tiene unite, fino al limite delle possibilità tecniche. Il reticolo delle fibre ottiche, non eliminabile completamente, costituisce il limite del fibroscopio che è stato superato dal videoendoscopio dove le fibre ottiche sono state sostituite da un sistema di lettura digitale con delle immagini di qualità decisamente superiore.

■ ATTREZZATURA E STRUMENTI

Fibrobroncoscopio

Il fibrobroncoscopio (Fig. 1) è formato da fasci di fibre ottiche che trasmettono la luce e le immagini, da un canale operativo che permette all'endoscopista d'introdurre nelle vie aeree liquidi o strumenti operativi (pinze, spazzolini, aghi) e da un sistema di trasmissione del movimento al puntale, avvolti da una guaina che li tiene insieme. È costruito in modo di resistere alla torsione per cui i movimenti rotatori, impressi alla parte prossimale, sono trasmessi fedelmente a quella distale. Una torsione eccessiva può spezzare le fibre.

**Fig. 1.** Fibrobroncoscopio

La parte centrale dello strumento è l'impugnatura che permette all'operatore di tenere in mano lo strumento e di manovrarlo. Una parte di essa è sagomata in modo da poter essere stretta nel palmo della mano con il medio, l'anulare e il mignolo (Fig. 2). Sopra al pollice e l'indice è posto l'oculare, che permette la visione diretta, ed è dotato anche di un innesto per il collegamento ad una telecamera e da una ghiera per regolare la focale (Fig. 3). Sotto l'oculare, in corrispondenza del pollice, si trova la leva che, mossa dal pollice, flette la parte distale dello strumento in due direzioni: se si abbassa flette la punta di 180° verso l'alto, se si alza la flette di 90° verso il basso. All'altezza della leva, ma in corrispondenza del dito indice che la manovra, è collocata la valvola, inserita fra il canale operativo e il sistema d'aspirazione, che permette di regolare l'aspirazione (Fig. 4); da essa parte un raccordo metallico nel quale s'innesta il tubo che collega il fibrobroncoscopio all'aspiratore (Fig. 4). Nella parte distale dell'impugnatura è posta la valvola biottica attraverso la quale si introducono i liquidi e gli strumenti nel canale operativo (Fig. 5).

**Fig. 2.** Impugnatura



Fig. 3. Oculare con telecamera innestata



Fig. 4. Oculare e sistema d'aspirazione

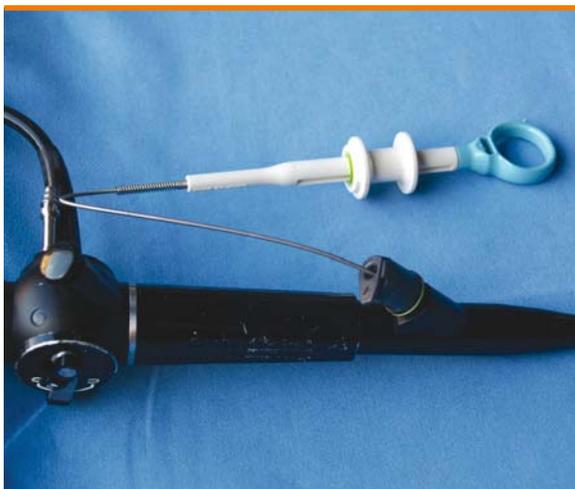


Fig. 5. Valvola bioptica d'accesso al canale operativo

Le valvole d'aspirazione possono essere facilmente rimosse per essere lavate e sterilizzate, quelle bioptiche sono quasi sempre monouso. All'impugnatura, che è rigida, è attaccato il corpo flessibile dello strumento che termina con una punta, lunga alcuni centimetri, che può essere piegata in due direzioni con la leva posta nella manopola. Il terminale è metallico e contiene l'a-

apertura del canale operativo e le lenti per la visione e l'illuminazione (Fig. 6).

Nel fibrobroncoscopio ci sono tre fasci di fibre ottiche: uno coerente, per il trasporto delle immagini, dove ogni fibra deve necessariamente mantenere la stessa posizione per tutta la lunghezza, e due incoerenti, per il trasporto della luce, dove le fibre non mantengono la stessa posizione.

All'interno dei fasci, le fibre sono tenute saldamente unite e parallele da uno speciale mastice che permette lo scorrimento di ogni fibra sull'altra per evitare che si spezzino nei movimenti di flessione, e per ridurre la dispersione della luce (Fig. 7).

Il canale operativo ha dimensioni diverse in proporzione al diametro dello strumento. Per aspirare facilmente le secrezioni e usare gli strumenti di dimensioni adeguate deve avere un diametro uguale o superiore ai 2,2 mm.

Un fascio di fibre ottiche collega il fibroscopio alla sorgente di luce. La parte terminale è formata dal connettore che s'innesta in un'apposita cavità della fonte mediante il codolo portalucente e i collegamenti elettrici. Nel connettore si trova anche la valvola che serve ad aerare lo strumento, quando non è operativo, e a verificare l'impermeabilità (Fig. 8).

I modelli più recenti sono dotati di una lampada con batteria ricaricabile che può essere utilizzata senza la fonte luminosa. Qualità importante per intubazioni difficili o altri interventi operativi urgenti in situazioni precarie.



Fig. 6. Punta distale del FBS

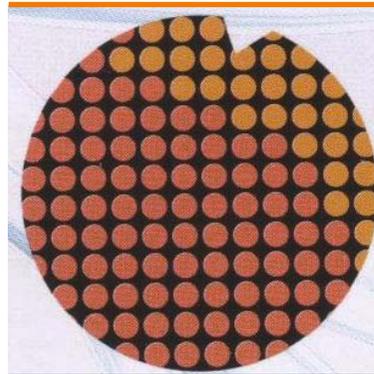


Fig. 7. Fascio di fibre ottiche

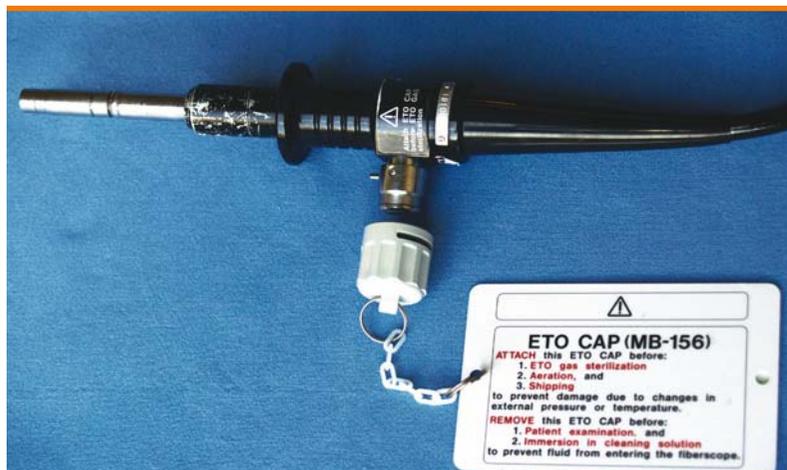


Fig. 8. Valvola di aerazione

Dimensioni

Sono in commercio diversi tipi di fibroscopi, per adulti e per bambini, con diametro esterno distale che può variare da 2,8 mm a 5,9 mm. Nell'adulto si distinguono un modello standard e uno operativo, con diametro distale rispettivamente di 4,9 e 5,9 mm e un canale operativo rispettivamente di 2,2 e 2,8 mm. Il modello standard è lo strumento più versatile perché può essere utilizzato per l'endoscopia diagnostica e operativa, in quanto possiede un canale operativo che permette il passaggio di tutti gli strumenti di calibro adeguato e una buona aspirazione delle secrezioni e dei liquidi instillati, inoltre passa facilmente attraverso i tubi e le cannule endotracheali dell'adulto. Può essere utilizzato anche in endoscopia pediatrica, compatibilmente con il diametro tracheo-bronchiale. Il modello operativo ha un diametro distale di 5,9 mm e un canale operativo di 2,8 mm che permette il passaggio di strumenti di dimensioni maggiori, l'aspirazione di secrezioni dense e presenta un campo visivo più ampio.

Esistono fibroscopi di 2,8 e 3,5 mm di diametro distale con canale operativo da 1,8 mm a 2 mm, che sono utilizzati in pediatria e nell'adulto, però non consentono il passaggio di strumenti nel canale operativo e l'aspirazione di secrezioni è alquanto difficoltosa. Il loro impiego è indispensabile, anche nell'adulto, quando le cavità esplorabili sono piccole come nel controllo dei tubi endotracheali a due vie o nelle stenosi severe.

Tutti gli strumenti hanno un angolo di campo visivo da 100° a 120° e una profondità di campo da 3 a 50 mm. A parità di distanza gli strumenti con angolo più ampio esplorano un'area più ampia, però sono gravati da un effetto "grandangolo" più importante cioè presentano un'alterazione prospettica che ingrandisce le dimensioni e le distanze.

Angolo di curvatura distale è di 180° quello superiore e di 90° quello inferiore: le due curvature diminuiscono quando all'interno del canale operativo si inserisce uno strumento flessibile però, essendo di 120° la curvatura massima bronchiale non patologica, è sufficiente a raggiungere ogni diramazione bronchiale.

Videoendoscopia

Come già riferito nell'"Introduzione", l'evoluzione più recente della broncoscopia flessibile è costituita dal videoendoscopia che presenta, rispetto al fibrobroncoscopio, un potere risolutivo dell'immagine decisamente superiore. I modelli più recenti sono quasi simili ai fibrobroncoscopi come funzionalità e dimensioni, con una leggera differenza nel canale operativo dello strumento standard e nel diametro esterno di quello operativo. Il videoendoscopia non ha l'oculare per la visione diretta e per l'innesto della telecamera per il resto l'impugnatura e la tecnica di utilizzo sono uguali nei due strumenti. Dal punto di vista strutturale nel videoendoscopia il fascio di fibre ottiche coerenti è sostituito da un sistema di lenti, da un CCD e da un collegamento elettrico.

Tecniche di utilizzo

Lo strumento può essere impugnato con la mano sinistra o con la destra, l'altra mano tiene la sonda tra pollice e indice. Il pollice della mano che regge l'impugnatura serve a muovere la leva verso il basso, sollevando la punta di un angolo fino a 180°, o verso l'alto, abbassando la punta di un angolo fino a 90°. La curva maggiore corrisponde al pulsante d'aspirazione e alla valvola biottica ed è riconoscibile da un'incisione nella circonferenza dell'immagine. Con i movimenti di flessione della punta, di rotazione in senso orario o antiorario dello strumento e

spingendo avanti la sonda con l'altra mano si pratica l'esplorazione delle vie aeree. Quando la mano che regge l'impugnatura ruota lo strumento deve essere assecondata dall'altra mano, in caso contrario si possono rompere le fibre ottiche.

Accessori

Gli strumenti accessori indispensabili per l'utilizzo del fibrobroncoscopio sono, oltre la già citata fonte luminosa, i vari tipi pinze biottiche e per corpi estranei, gli spazzolini per citologia e per batteriologia, aghi per citologia e istologia per gli agoaspirati transbronchiali. I boccagli da collocare fra i denti del paziente, prima di eseguire la broncoscopia per via orale, devono essere di due misure, uno per la normale broncoscopia e uno, più grande, per far passare il tubo endotracheale, per l'intubazione orotracheale (Fig. 9).



Fig. 9. Boccaglio

LA FIBROBRONCOSCOPIA

Indicazioni

La maggior praticità d'utilizzo, la buona tollerabilità e la possibilità di esplorare ampiamente l'albero respiratorio. Il facile utilizzo di pinze e aghi per prelevare materiale nei bronchi, nel parenchima polmonare e nelle strutture mediastiniche hanno aumentato il numero delle indicazioni alla fibrobroncoscopia che possono essere sia diagnostiche che operative (Tabella 1).

Tabella 1. Indicazioni della FBS

Indicazioni diagnostiche		Indicazioni terapeutiche
Radiologiche	Cliniche	
Atelettasie	Emottisi	Tappi di muco
Opacità parenchimali	Tosse persistente	Emottisi
Infiltrati persistenti	<i>Wheezing</i>	Inalazione di materiale alimentare
Ingrandimento ilare	Disfonia	Inalazione di corpo estraneo
Allargamento mediastinico	Dispnea non giustificata	Stenosi neoplastiche
Versamenti pleurici	Persistenza espettorato purulento	Stenosi cicatriziali
		Intubazioni difficili
Pneumopatie infiltrative diffuse	Esame citologico dell'espettorato positivo	Assistenza a tracheotomia percutanea

Fibrobroncoscopia

La fibrobroncoscopia è ben tollerata e presenta scarsi rischi. In una casistica di 24521 esami, la mortalità era dello 0,01% e le complicanze maggiori dello 0,04% [1] mentre in un'altra casistica di 48000 esami la mortalità era dello 0,02% e le complicanze maggiori dello 0,3% [2].

Le linee guida delle società scientifiche stabiliscono gli standard operativi per garantire un buon livello di qualità e di sicurezza [3-5].

L'unica controindicazione assoluta all'esecuzione dell'esame è la mancanza del consenso del paziente.

■ PREPARAZIONE ALLA FBS

La preparazione del paziente alla fibrobroncoscopia ha lo scopo di ridurre i rischi e il disagio del paziente. I rischi sono legati alle condizioni cliniche come cardiopatie, insufficienza renale, coagulopatie, malattie dell'apparato respiratorio e alle procedure endoscopiche come biopsie, agoaspirati, BAL, etc. Per ridurre i rischi è indispensabile conoscere in anticipo le condizioni del paziente e seguire le procedure endoscopiche secondo le linee guida.

Il disagio del paziente è legato a diversi fattori fra i quali l'ansia è il più importante. Lo stato ansioso è dovuto alla condizione di malattia, alla mancanza d'informazione sullo stato di salute, sulle modalità dell'esame, sulla professionalità degli operatori che eseguono l'endoscopia, sul risultato dell'esame e rende il paziente meno tollerante delle manovre endoscopiche.

Alcuni studi sulla percezione del disagio hanno dimostrato che esiste discordanza, fra personale sanitario e pazienti, nella valutazione della sofferenza [6]. I medici tendono a sottostimare il disagio e quindi a trattarlo in modo inadeguato.

Il passaggio dello strumento attraverso il naso e le corde vocali causa dolore e senso di soffocamento mentre le manovre in trachea e nei bronchi provocano tosse [7-9].

Lo stato d'ansia può essere controllato cercando di mettere il paziente il più possibile a proprio agio, spiegandogli le modalità dell'esame, cercando di guadagnare la sua fiducia dimostrando sicurezza e calore umano. Il paziente non dovrebbe subire l'esame, ma partecipare e collaborare con l'operatore. L'ansia può essere ridotta o abolita con la sedazione.

Sedazione

I centri di endoscopia che praticano sistematicamente la sedazione sono aumentati negli anni però non esiste ancora accordo sui farmaci da utilizzare, sui dosaggi e sulle modalità di somministrazione [10-12].

Nell'endoscopia pediatrica e nella broncoscopia con broncoscopio rigido la gestione dell'anestesia deve essere affidata all'anestesista, mentre nella fibroscopia dell'adulto di solito la sedazione è praticata dall'endoscopista. Il farmaco comunemente usato, che risulta efficace, maneggevole e sicuro è il midazolam e su questo esiste un vasto consenso, mentre sul grado di sedazione le opinioni e i comportamenti sono diversi [13, 14]. Secondo alcuni la sedazione praticata in modo empirico non è priva di rischi e non riduce i disturbi dovuti all'introduzione del fibroscopio [15, 16].

Altri farmaci comunemente usati nella preparazione all'esame, allo scopo di ridurre le secrezioni e i riflessi vagali, sono gli anticolinergici. Esiste un consenso unanime sull'inefficacia dell'iprapropium bromuro mentre i pareri sono discordanti sull'uso dell'atropina [17, 18]. Secondo alcuni riduce le secrezioni e migliora l'efficacia degli anestetici locali mentre secondo

altri l'utilità è dubbia. Le indagini praticate per posta sui broncoscopisti negli anni 1989 e 1999 [19, 20] hanno dimostrato un netto calo nell'utilizzo di questo farmaco.

Anestesia locale

Sull'utilità degli anestetici locali l'accordo è unanime.

L'anestetico locale in forma liquida può essere somministrato nel naso e in gola per via aerosolica e per instillazione o con dei tamponi nelle fosse nasali, per via transcricoidea e attraverso il canale operativo del fibroscopio in trachea e nei bronchi. È stata dimostrata anche l'utilità della via parenterale endovena soprattutto nei bambini. Efficace può essere anche l'anestetico sotto forma di compresse sciolto in bocca. Tanto più accurata è l'anestesia locale tanto minori sono i disturbi dovuti al passaggio dello strumento attraverso le vie aeree. Sembra che l'aerosol e la via transcricoidea siano i più idonei [21, 22]. L'instillazione attraverso il fibroscopio è efficace in trachea e nei bronchi ma meno nelle alte vie.

Si sottolinea ancora una volta l'importanza della fase di preparazione come ritualità che deve mettere il paziente nelle condizioni psicologiche migliori: l'ambiente e il personale devono essere accoglienti, la gestualità deve mostrare umanità, sicurezza e professionalità.

L'anamnesi, dopo aver esaminato la documentazione clinica, permette al paziente di esprimere i propri problemi e paure e al medico di dimostrare la propria professionalità e sensibilità. In alcuni casi, quando le condizioni cliniche attuali non sono chiare, è bene praticare l'esame obiettivo che permette di evidenziare situazioni pericolose come broncospasmo o scompenso emodinamico. In questi casi l'endoscopista deve decidere se rinviare l'esame oppure prendere dei provvedimenti terapeutici che ristabiliscano una situazione clinica accettabile.

Il paziente deve essere a digiuno da almeno quattro ore, ma deve avere assunto i farmaci che ha in terapia. La richiesta, sottoscritta dal medico richiedente, deve riportare, oltre i dati anagrafici e il tipo di esame, tutte le notizie utili e deve essere corredata dagli esami che documentano le condizioni cliniche che richiedono l'endoscopia e quelle che possono comportare dei rischi. È sempre necessaria una radiografia del torace in due proiezioni e la TAC quando si devono praticare TBB o TBNA.

L'infermiera accoglie il paziente, lo fa accomodare, controlla la documentazione, raccoglie i dati anagrafici, prende i parametri vitali, posiziona un'agocannula in una vena, somministra i farmaci su indicazione del medico e compila la cartella infermieristica.

L'esame può essere eseguito con paziente seduto o supino, in una sala endoscopica, in sala operatoria o di terapia intensiva oppure al letto del paziente in una comune camera di degenza. È preferibile una situazione ambientale che dia le maggiori garanzie di sicurezza come la sala endoscopica, adeguatamente attrezzata, e ancora meglio una sala operatoria o di terapia intensiva; la posizione supina è più confortevole, per il paziente e per gli operatori, e più agevole e sicura nelle procedure d'emergenza in caso di complicanze. Per ovvi motivi di sicurezza deve sempre essere garantito un accesso venoso e il monitoraggio dell'attività cardiaca e della saturimetria.

Le vie d'introduzione dello strumento sono quella nasale e quella orale, ma può essere introdotto anche attraverso il tubo endotracheale, la maschera laringea e la cannula tracheale e il broncoscopio rigido. Le differenze fra la via nasale e quella orale sono sintetizzate nella Tabella 2. Nel caso di vie artificiali occorre avere alcune accortezze, per garantire la sicurezza del paziente e l'integrità dello strumento, in particolare il tubo o la cannula devono avere un diametro interno sufficientemente grande da permettere il facile passaggio dello strumento e un'adeguata ventilazione. Il raccordo attraverso il quale si introduce lo strumento nel tubo o nella cannula deve avere una membrana morbida e resistente, per non ledere la guaina del fibrobroncoscopio e non permettere perdite di gas dal sistema di ventilazione, inoltre, prima del-

L'introduzione, lo strumento deve essere ben lubrificato con l'apposito gel per evitare il danneggiamento dal contatto con la parete interna dei tubi.

Tabella 2. Vie d'introduzione del broncoscopio flessibile: differenze fra la via nasale e la via orale

Via nasale	Via orale
Miglior visibilità di fosse nasali, faringe e laringe	Fosse nasali strette: deviazione del setto, polipi, traumi
Maggior stabilità del fibroscopio nel controllare le corde vocali	Pericolo di sanguinamento
Minor stimolazione dei riflessi del vomito	Asportazione di corpi estranei
Assenza di rischi di morso del fibroscopio	Utilizzo broncoscopio rigido
Accesso più facile per i meno esperti	Per intubazione oro-tracheale (tubi grossi)
Maggior stabilità del fibroscopio per manovre precise	Controllo di tubi a doppie vie
Più agevole somministrazione di O ₂ per via orale	

BIBLIOGRAFIA

1. Credle W, Smiddy J, Elliott R (1974) Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 109:67-72
2. Suratt P, Smiddy J, Gruber B (1976) Deaths and complications associated with fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69:747-751
3. Gruppo di Studio di Endoscopia Toracica dell'AIPO (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
4. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society (2001) British Thoracic Society Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56:i1-21
5. ERS/ATS (2002) Statement on interventional pneumonology. *Eur Resp J* 19:356-373
6. Palayew M, Dajczman E, Klebansky W et al (2004) Perception of discomfort by patients, physicians, and respiratory technicians during flexible bronchoscopy. *J Bronchol* 11:17-21
7. Perez Negrin LM, Batista Martín JJ, Acosta Fernández O et al (2001) Subjective tolerance to flexible bronchoscopy. *J Bronchology* 8:166-169
8. Lechtzin N, Rubin HR, White P Jr et al (2002) Patient satisfaction with bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1326-1331
9. Mitsumune T, Senoh E, Adachi M (2005) Prediction of patient discomfort during fibreoptic bronchoscopy. *Respirology* 10:92-96
10. Maltias F, Laberge F, Laviolette M (1996) A randomised, double-blind, placebo-controlled study of lorazepam as premedication for bronchoscopy. *Chest* 109:1195-1198
11. Williams TJ, Bowie PE (1999) Midazolam sedation to produce complete amnesia for bronchoscopy: 2 years' experience at a district general hospital. *Respir Med* 93:361-365
12. Putinati S, Ballerin L, Corbetta L et al (1999) Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy. *Chest* 115:1437-1440
13. Williams TJ, Nicoulet I, Coleman E, Mc Alaney C (1994) Safety and patient acceptability of intravenous midazolam for fibreoptic bronchoscopy. *Respir Med* 88:305-307
14. Matot I, Kramer MR (2000) Sedation in outpatient bronchoscopy. *Resp Med* 94:1145-1153
15. Pickles J, Jeffrey M, Datta A, Jeffrey AA (2003) Is preparation for bronchoscopy optimal? *Eur Respir J* 22:203-206
16. Korteweg C, van Mackelenbergh BA, Zanen P et al (2004) Optimal premedication for diagnostic flexible fiberoptic bronchoscopy without sedation. A randomized phase II study. *J Bronchol* 11:12-16
17. Hasanoglu HC, Gokirmak M, Yildirim Z et al (2001) Flexible bronchoscopy: is atropine necessary for premedication? *J Bronchol* 8:5-9
18. Cowl CT, Prakash UB, Kruger BR (2000) The role of anticholinergics in bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Chest* 118:188-192
19. Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE (1991) Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 100:1668-1675
20. Colt HG, Prakash USB (2000) Bronchoscopy in North America: survey by the American Association for Bronchology 1999. *J Bronchol* 7:8-25
21. Triller N, Debeljak A, Kecelj P et al (2004) Topical anesthesia with lidocaine and the role of atropine in flexible bronchoscopy. *J Bronchol* 11:242-245
22. Watts MR, Geraghty R, Moore A et al (2005) Premedication for bronchoscopy in older patients: a double-blind comparison of two regimens. *Respir Med* 99:220-226

5 La broncoscopia rigida

Angelo Gianni Casalini, Maurizio Monica

■ INTRODUZIONE	Riduzione delle secrezioni delle vie aeree e dei riflessi parasimpatici
■ ATTREZZATURA E STRUMENTI	
■ PREPARAZIONE DEL PAZIENTE E TECNICA ENDOSCOPICA	- Monitoraggi
■ ANESTESIA E MONITORAGGIO IN BRONCOSCOPIA RIGIDA OPERATIVA	- Condotta anestesiológica
- Introduzione	- Sedazione
- Valutazione pre-anestesiológica	- Anestesia generale
- Premedicazione	- Risveglio
Sedazione	- Conclusioni
	■ INDICAZIONI
	■ COMPLICAZIONI

■ INTRODUZIONE

L'introduzione del fibrobroncoscopio alla fine degli anni '60 ha solo temporaneamente fatto credere che il broncoscopio rigido avrebbe potuto essere superato dalla nuova tecnologia delle fibre ottiche. È vero che l'avvento della fibrobroncoscopia ha consentito una più diffusa applicazione dell'endoscopia bronchiale nella gestione del paziente pneumologico, in modo particolare in campo diagnostico, ma è anche vero che la nascita nel decennio successivo (fine anni '70) della broncoscopia operativa ha riportato in auge il broncoscopio rigido [1], cui è stato riconosciuto un ruolo fondamentale per l'esecuzione di queste metodiche, sia nell'endoscopia bronchiale dell'adulto [2], sia in quella pediatrica [3].

In Italia e nell'Europa continentale in genere, contrariamente a quanto si verifica nel mondo anglosassone dove l'impiego del broncoscopio rigido è riservato soprattutto ai chirurghi toracici, e agli otorini [4, 5] e solo in minima parte agli pneumologi, il broncoscopio rigido viene utilizzato quasi esclusivamente da questi ultimi che ne hanno tenuta viva la metodica, mai abbandonata soprattutto in alcuni centri; questo ha quindi permesso che questi centri diventassero i punti di riferimento per tutti coloro che erano intenzionati ad apprendere la tecnica e le indicazioni e ha consentito che questo grande patrimonio della pneumologia non venisse perso; negli ultimi anni sono sempre più numerose le U.O. di Pneumologia che si sono attrezzate per poter eseguire endoscopie bronchiali operative con broncoscopio rigido e oggi si deve proprio a queste metodiche, sempre più perfezionate, se l'interesse per la broncoscopia rigida è grande. Già ai tempi della nascita dell'endoscopia bronchiale era sentita la necessità di diffondere e insegnare

la metodica e si deve proprio a G. Killian il primo modello bronchiale che consentiva ai principianti di avvicinarsi alla broncoscopia [6] (Fig. 1).

Come ben si evidenzia dagli argomenti sviluppati nel presente trattato, in modo particolare nelle sezioni dedicate alla broncoscopia operativa e alla broncoscopia pediatrica, il broncoscopio rigido oggi è considerato strumento indispensabile nella moderna pneumologia interventistica [7, 8].

I vantaggi che derivano dall'uso del broncoscopio rigido sono i seguenti:

1. il paziente può respirare attraverso il tubo; questo può essere connesso ad un respiratore per consentire la ventilazione e la somministrazione di gas anestetici; questo aspetto diventa particolarmente importante in corso di endoscopia operativa, quando l'esame deve essere protratto per tempi lunghi e le vie aeree sono compromesse da gravi lesioni stenosanti, oppure in endoscopia bronchiale pediatrica e, comunque sia, in tutte le situazioni in cui il fibrobroncoscopio sarebbe occludente e diventa indispensabile il controllo ottimale della ventilazione;
2. fornisce un campo operatorio ampio che consente il contemporaneo utilizzo di più strumenti: ottica, fibra laser, aspiratore, pinza, etc.;
3. gli accessori del broncoscopio rigido (es. pinze da corpo estraneo) sono più adatti alle manovre operative;
4. attraverso il broncoscopio rigido è possibile aspirare agevolmente secrezioni dense, sangue e grossi coaguli;
5. le immagini e i video acquisiti con le ottiche rigide sono di ottima qualità e questo consente l'archiviazione di quadri endoscopici e l'allestimento di materiale didattico eccellente.

Nella Tabella 1 sono riassunti i vantaggi e gli svantaggi del broncoscopio rigido rispetto al fibrobroncoscopio.

Tabella 1. Vantaggi e svantaggi del broncoscopio rigido e del fibrobroncoscopio

	Broncoscopio rigido	Fibrobroncoscopio
Controllo delle vie aeree	++++	-
Estensione del campo di esplorazione e di esecuzione delle biopsie	++	++++
Capacità di aspirazione	++++	++
Dimensioni dei prelievi	++++	++
Vantaggio per l'operatore	++	++++
Tollerabilità per il paziente	+	++++
Anestesia	Generale	Locale
Setting	Sala operatoria o sala endoscopica attrezzata Paziente ricoverato	Sala endoscopica, al letto del malato Paziente ambulatoriale
Qualità dell'immagine	++++	+++
Durata degli strumenti	++++	++



Fig. 1. Modello bronchiale (*laringo-fantôme de Killian*) ideato da G. Killian per l'apprendimento della laringo-broncoscopia rigida

ATTREZZATURA E STRUMENTI

Gli strumenti utilizzati oggi, anche se apparentemente non si discostano molto dai broncoscopi rigidi utilizzati negli anni '50, hanno raggiunto un livello qualitativo eccellente grazie al perfezionamento della tecnologia delle ottiche, che consentono un'ottima visualizzazione del campo operatorio, e degli accessori, con l'esecuzione di indagini broncoscopiche in massima sicurezza.

Il broncoscopio rigido è costituito da un tubo metallico di acciaio la cui estremità prossimale (Fig. 2) consente l'inserimento degli accessori (pinze, aspiratori, ottiche, etc.), la connessione alla fonte di luce attraverso il cavo di illuminazione, e ai sistemi di ventilazione e la cui estremità distale (Fig. 3), provvista di fenestrature per consentire la ventilazione collaterale, termina "a becco di flauto".

Questa conformazione della punta consente il passaggio dello strumento attraverso le corde vocali e le vie aeree, e può essere considerata il "dito distale" con cui il broncologo può correttamente manipolare le vie aeree nella progressione del broncoscopio; consente inoltre di ridurre il traumatismo sulle pareti bronchiali in presenza di stenosi del lume, facilita il *debulking* delle lesioni e permette la "palpazione" delle pareti delle vie aeree per migliorarne l'esplorazione, ad esempio quando si sospetta la presenza di una piccola fistola ad "H" sulla parete posteriore della trachea.

In commercio sono disponibili gli strumenti delle ditte R. Wolf e K. Storz (Fig. 4), che presentano caratteristiche tecniche simili, differenziandosi solo per la dotazione di alcuni accessori (es. pinze). Entrambe le ditte dispongono di strumenti di differenti diametri e lunghezze che consentono l'esame endoscopico dal piccolo prematuro al paziente adulto.

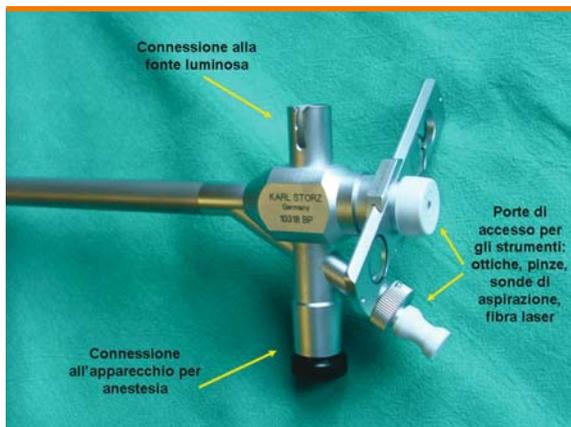


Fig. 2. Estremità prossimale del broncoscopio rigido



Fig. 3. Estremità distale a "becco di flauto"

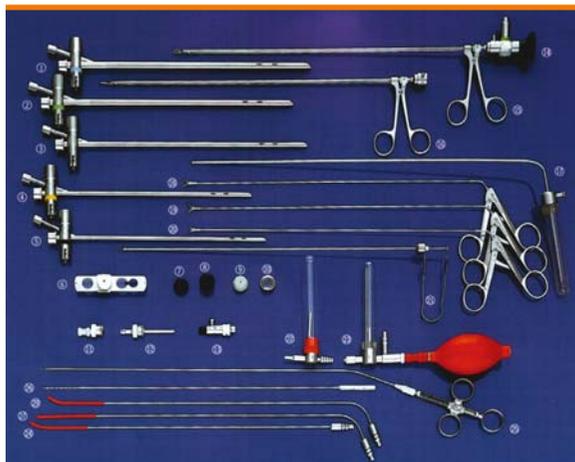


Fig. 4. Broncoscopi rigidi ed accessori K. Storz

La dotazione di strumenti per l'esecuzione della broncoscopia rigida nell'adulto può essere molto variabile; si ritiene che la strumentazione di base per consentire un esame completo in ogni situazione, diagnostico ed operativo limitatamente alla sola estrazione dei corpi estranei, sia costituita da: tubi di \varnothing da 7,5 a 8,5 mm, ottiche a 0°, 30° e 90°, pinze ottiche per biopsie, pinze da corpi estranei, fonte luminosa con cavi luce, sondini da aspirazione.

Ben più complessa e ricca è la dotazione di strumenti per la endoscopia bronchiale operativa (laser, crioterapia, protesi, argon plasma, etc.) per la cui descrizione si rimanda alla sezione del libro dedicata.

Negli anni '80 la Efer ha introdotto sul mercato il broncoscopio rigido progettato da F. Dumon e finalizzato alla esecuzione della endoscopia bronchiale operativa; la gamma completa comprende anche gli strumenti per la endoscopia pediatrica. Il broncoscopio è costituito da una base universale (Fig. 5) adattabile a tubi tracheali e bronchiali di differenti diametri e lunghezze, attraverso cui inserire gli strumenti di lavoro e connettere il sistema alla ventilazione.

Il set completo comprende la strumentazione per il posizionamento delle protesi (Fig. 6) (portaprotesi e spingi-protesi) costruita appositamente per le protesi in silicone di Dumon, che sono tuttora le più frequentemente utilizzate.



Fig. 5. Broncoscopio rigido Efer-Dumon



Fig. 6. Set completo dei broncoscopi di Dumon

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE E TECNICA ENDOSCOPICA

Anche se un tempo l'esame veniva eseguito in anestesia locale nell'adulto e veniva riservata l'anestesia generale solo al bambino, oggi la broncoscopia con broncoscopio rigido viene sempre condotta in anestesia generale, però, una accurata anestesia locale del laringe è indispensabile per attenuare i riflessi laringei che renderebbero la manovra difficoltosa. L'anestesia locale può essere eseguita secondo le stesse modalità di quella che precede la fibrobroncoscopia e completata facendo precedere una esplorazione preliminare con il FBS nel corso della quale viene eseguita una accurata instillazione di lidocaina a livello delle vie aeree.

Il paziente viene collocato sul lettino endoscopico in modo da posizionare bocca, piano glottico e trachea sullo stesso asse (Fig. 7); pertanto può essere necessario mettere un cuscino sotto le spalle del paziente per agevolare la iperdistensione del collo e del capo.

Il broncologo si pone alle spalle del paziente e utilizza la mano sinistra per tenere aperta la bocca (Fig. 8); una compressa di garza aiuta a proteggere l'arcata dentale superiore; il 3° dito della mano sinistra viene appoggiato al palato duro per guidare il tubo, evitare il traumatismo dello strumento su denti, gengive, labbra e lingua e consentirne il passaggio; con la mano destra impugna lo strumento, nel quale viene generalmente inserita l'ottica, in quanto, benché lo

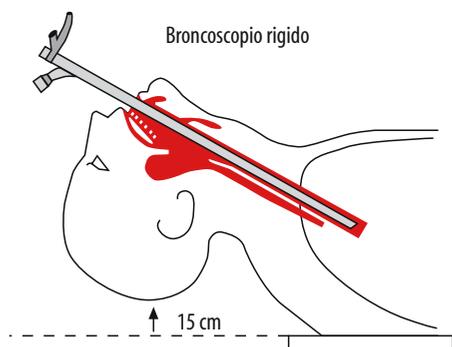


Fig. 7. Corretta posizione del paziente per l'introduzione del broncoscopio rigido



Fig. 8. Il momento della introduzione del broncoscopio rigido

strumento rigido sia provvisto di una illuminazione propria, l'introduzione del broncoscopio rigido con l'ottica inserita consente una migliore visualizzazione delle strutture anatomiche da attraversare e quindi di ridurre i traumi; è bene che l'ottica non sporga dal tubo per evitare che la punta venga in contatto con saliva e secrezioni e possa sporcarsi.

La manovra di introduzione si compone di 3 tempi evidenziati nella Figura 9.

1. L'operatore introduce il broncoscopio quasi perpendicolarmente fino a visualizzare l'ugola; questo reperi dà all'operatore la certezza di essere sulla linea mediana. Lo strumento viene quindi gentilmente abbassato posteriormente, inclinato e fatto scivolare sulla base della lingua fino ad evidenziare l'epiglottide.
2. A questo punto l'epiglottide viene delicatamente sollevata con la punta del broncoscopio ("caricata") orizzontalizzando lo strumento fino ad esporre il piano glottico.
3. Una volta che l'operatore è in grado di visualizzare in modo chiaro il piano glottico, lo stru-

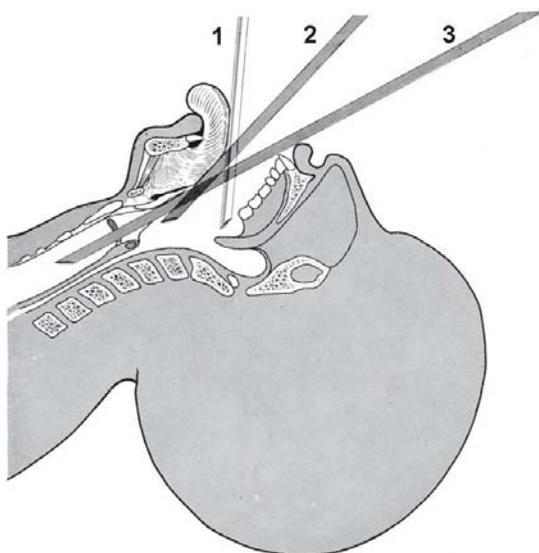


Fig. 9. I 3 tempi della introduzione del broncoscopio rigido. Riprodotto da Cattaneo L, Di Guglielmo L (1961) *Broncoscopia, principi di diagnostica e atlante di fotografia endoscopica*. Il Pensiero Scientifico Editore, con permesso

mento viene ruotato di 90° per favorire il passaggio del “becco di flauto” attraverso le corde vocali, che in questo modo vengono delicatamente divaricate e quindi lo strumento viene spinto in trachea, dove è posizionato con il becco di flauto appoggiato sulla parete posteriore della trachea; è fondamentale che la manovra di introduzione non venga mai eseguita alla cieca per evitare traumi del cavo orale e del laringe. A questo punto si collega il broncoscopio al raccordo del respiratore (Fig. 10).



Fig. 10. Il broncoscopio rigido viene collegato al tubo di raccordo del respiratore

Prima di procedere con le manovre endoscopiche occorre ricontrollare il posizionamento del paziente; deve essere correttamente regolata la distensione del collo e l'appoggio della nuca e delle spalle perchè il tubo sia perfettamente in asse con la trachea e quindi sia possibile l'esplorazione delle vie aeree evitando di traumatizzare le pareti della trachea e dei bronchi. Dopo aver completato l'anestesia locale delle vie aeree inferiori può iniziare l'esame endoscopico (Fig. 11).



Fig. 11. L'esecuzione della broncoscopia rigida

La flessione controllata della testa del paziente verso sinistra e verso destra, consente di allineare la bocca rispettivamente con il bronco principale destro e con il sinistro e favorire l'introduzione dello strumento nei 2 bronchi principali senza traumi sulle pareti bronchiali.

L'esplorazione completa dell'albero bronchiale con il broncoscopio rigido richiede l'utilizzo di ottiche a 0° e di ottiche angolate per poter evidenziare i bronchi lobari superiori e i rami apicali dei lobi inferiori. Pertanto le ottiche rigide angolate per la visione laterale devono far parte della strumentazione completa. È anche possibile inserire il fibrobroncoscopio attraverso il broncoscopio rigido e raggiungere con questo rami bronchiali più distali che non sarebbero altrimenti esplorabili.

Durante l'esame l'operatore tiene continuamente controllato il corretto posizionamento dello strumento con la mano sinistra per evitare il traumatismo provocato dal tubo a carico dei denti, delle gengive, del cavo orale e delle vie aeree, mentre con la mano destra inserisce e manovra i vari strumenti all'interno del broncoscopio rigido.

■ ANESTESIA E MONITORAGGIO IN BRONCSCOPIA RIGIDA OPERATIVA

Introduzione

Il medico anestesista è chiamato sempre più spesso a fornire le proprie prestazioni nelle varie branche della medicina, non solo per atti chirurgici in senso stretto, ma anche per procedure diagnostiche o terapeutiche endoscopiche. La broncologia operativa (interventistica), è generalmente eseguita con il broncoscopio rigido, e richiede pertanto la presenza dell'anestesista, che deve lavorare in stretta collaborazione con il broncologo e il personale infermieristico, con grande spirito di comunicazione e di lavoro d'équipe; poche procedure mediche, infatti, richiedono fiducia e stima reciproca tra i vari componenti l'équipe operativa come le procedure broncoscopiche, per la delicatezza delle vie aeree, ma anche per le patologie associate (es. cardiologiche, metaboliche) che molto spesso presentano i pazienti da trattare oltre alla patologia broncopolmonare in atto. Un'ulteriore difficoltà deriva dal fatto che i due operatori (broncologo e anestesista) agiscono "contendendosi" le vie aeree, peraltro già affette da patologia spesso grave. L'anestesista dovrà avere anche competenze sulle metodiche di controllo delle vie aeree e sulle tecniche di ventilazione alternative, oltre che essere dotato di coronarie integre! Ma quali sono gli obiettivi che si pone l'anestesista? Essi variano a seconda della tecnica anestesiológica impiegata, ma l'obiettivo prioritario è sempre il controllo dei parametri vitali e il mantenimento degli stessi entro un range di "accettabilità" se non proprio di normalità, in modo da consentire al broncologo una soddisfacente operatività. In dettaglio gli obiettivi sono:

- garantire ipnosi (o sedazione) e analgesia;
- ridurre i riflessi parasimpatici (aritmie e secrezioni) e delle vie aeree (tosse);
- mantenere circolo e scambi respiratori adeguati;
- evitare l'inalazione.

Valutazione pre-anestesiológica

La valutazione dei pazienti da parte dell'anestesista [9] è un momento fondamentale; prima delle procedure, almeno il giorno prima, si procede alla visita e alla visione dei referti strumentali e di laboratorio; al termine si formula al paziente la valutazione del rischio anestesiológico (classificazione A.S.A.; Tabella 2) e si acquisisce il consenso scritto.

Tabella 2. Classificazione A.S.A. (American Society of Anesthesiologist)

Grado	Descrizione	Esempio	Situazione di adeguatezza per sedo-analgesia (MAC)
I	Nessuna malattia		Eccellente
II	Malattia sistemica in terapia con buon compenso	Ipertensione, diabete mellito in buon compenso	Buona
III	Malattia sistemica in terapia con scarso compenso	Asma moderato severo, ipertensione, diabete mellito in scarso compenso	Considerare rapporto rischio- benefico
IV	Malattia sistemica severa a rischio per la vita	Grave patologia broncopolmonare, cardiaca, renale, epatica, insufficienza endocrina	Scarsa
V	Paziente moribondo	Shock settico, trauma grave	Estremamente scarsa
E	Emergenza	Da aggiungere al grado in urgenza	

In questa fase l'anestesista cerca di ottenere due risultati: stabilire un buon *feeling* col paziente per ridurne lo stress e programmare la tecnica anestesiológica più opportuna. Spesso si tratta di pazienti molto compromessi, non solo dal punto di vista respiratorio (ipossiemia ed eventuale ipercapnia), e il rischio anestesiológico appare elevato; occorre tuttavia molta sensibilità nel presentare al paziente la procedura e i rischi ad essa connessi, per non creargli un importante trauma psichico, tenuto conto che a volte è l'ultima possibilità terapeutica (palliativa). Un colloquio esplicativo con i familiari, anche se di nessun peso medico legale è utile per informarli e per trasmettere la sensazione che si sono valutati a fondo i possibili rischi e benefici attesi prima di consigliare la procedura. Il paziente dovrà rispettare le comuni disposizioni relative al digiuno pre-operatorio per ridurre il rischio di inalazione (8 ore per i cibi solidi e 4 ore per i liquidi).

Premedicazione

La premedicazione ha come scopo la sedazione del paziente, la riduzione delle secrezioni delle vie aeree e la prevenzione dei riflessi parasimpatici scatenati dalla presenza degli strumenti [10] nell'albero tracheo-bronchiale. Inoltre il paziente conserverà un ricordo meno traumatizzante e potrà affrontare con minor stress successive analoghe procedure.

Sedazione

Sono utilizzati farmaci del gruppo delle benzodiazepine, soprattutto midazolam; questo farmaco può essere somministrato negli adulti per os (es. 15 mg) 45 min circa prima dell'endoscopia oppure ev qualche minuto prima (es. 2-3 mg). Per i pazienti anziani o defedati le dosi sono ridotte.

Riduzione delle secrezioni delle vie aeree e dei riflessi parasimpatici

Si usano anticolinergici quali atropina im oppure ev; in alternativa scopolamina im.

Monitoraggi

I monitoraggi di base sono: ECG, NiBP, FiO₂, pulsossimetria. In caso di semplice sedazione può essere sufficiente la pulsossimetria. In caso di anestesia generale occorre un capnografo (et-CO₂); se si usano miorilassanti è necessario un elettrostimolatore per monitorare la funzione neuromuscolare. L'impiego di un B.I.S. (Bispectral Index) può dare utili informazioni sul livel-

lo di sedazione o anestesia generale raggiunto dal paziente attraverso i seguenti valori di riferimento: <40 anestesia generale, 40-60 sedazione profonda, 60-80 sedazione moderata, 80-100 paziente sveglio-sedazione minima [11, 12].

Condotta anestesiológica

Il primo passo è sempre l'incannulamento di un vaso venoso facilmente accessibile, di buon calibro e che dia garanzie di tenuta nel tempo. Qualsiasi sia la tecnica impiegata va sempre prima eseguita un'anestesia locale topica delle prime vie aeree con lidocaina (es. 2%) mediante spray o nebulizzatore; si può associare anche l'iniezione di un paio di ml di anestetico per via transcricotiroidea soprattutto nei pazienti non collaboranti. La dose massima consigliata, al fine della procedura endoscopica, è di 4 mg/Kg. Lo scopo è quello di ridurre i riflessi delle prime vie aeree e rendere più tollerabile e tranquilla, anche per l'operatore, la procedura successiva. L'anestesia locale viene perfezionata con l'uso del fibrobroncoscopio, che permette in ogni caso di controllare il quadro attuale della patologia e deciderne la strategia operativa.

Sedazione

In caso si debba procedere col solo fibrobroncoscopio, nella maggiore parte dei casi è sufficiente sedare il paziente per avere una buona collaborazione e rendergli tollerabile la procedura. La somministrazione di 2-3 mg ev di midazolam è solitamente sufficiente per questo scopo. In caso contrario si può ricorrere ad altri farmaci (fentanyl o propofol) a bassi dosaggi, correlati a peso ed età del paziente. In alternativa si può utilizzare remifentanyl, unicamente in siringa elettrica, a dosaggi per sedazione profonda (es. 0,005 γ /Kg/min); la maneggevolezza di questo farmaco consente rapidi recuperi e dimissioni precoci. Uno schema applicabile per ottenere una sedazione cosciente modulabile secondo le esigenze della procedura può essere quello di somministrare midazolam almeno dieci minuti prima al dosaggio di 1-2 mg seguito da infusione continua di propofol (2-4 mg/Kg/ora) e di remifentanyl (0,04-0,1 γ /Kg/min) [11]. È stato anche proposto l'uso della maschera laringea per un miglior controllo della ventilazione [13, 14].

Nei pazienti già intubati (es. ricoverati in terapia intensiva) è sufficiente l'analgesia ottenuta con oppioidi e anestetico locale topico, eventualmente associando miorilassanti se il paziente è sottoposto a ventilazione meccanica.

Anestesia generale

Quando sia necessario l'impiego del broncoscopio rigido [15], oppure il paziente rifiuti la procedura in anestesia locale, bisogna ricorrere all'anestesia generale, che ha l'obiettivo di indurre ipnosi, raggiungere un buon piano di analgesia e, infine, rendere il paziente immobile. Negli adulti viene praticata per la sola via endovenosa. L'uso infatti degli anestetici volatili comporta inquinamento ambientale e rischio d'incendio ed esplosione con l'utilizzo del laser [16]. Inoltre la presenza di zone polmonari disventilate (ipoventilazione, atelettasia, shunt) rende difficoltoso ottenere il piano anestetico desiderato con questi farmaci.

L'induzione della narcosi viene solitamente ottenuta con propofol (1,5-2 mg/Kg) mentre l'analgesia è fornita da fentanyl (es. 1-2 γ /Kg) oppure da remifentanyl in infusione continua. Gli stessi farmaci vengono impiegati per il mantenimento del corretto piano anestetico durante le pro-

cedure endoscopiche; ad essi devono essere associati i miorilassanti se si sceglie una tecnica di ventilazione meccanica, come sotto descritto. Il tipo di miorilassante viene deciso (mivacurium, cisatracurium etc.) in base alla durata presunta della procedura e alle caratteristiche del paziente.

La scelta della tecnica di ventilazione può essere fatta fra alcune possibilità. La più semplice, da noi più usata, è il mantenimento della ventilazione spontanea da parte del paziente; dopo l'induzione viene introdotto il broncoscopio rigido e all'apposito raccordo dello stesso viene successivamente collegato un circuito dotato di dispositivo "va e vieni" che permette sia la ventilazione spontanea, sia assistita manuale. Vi è un momento critico della procedura che può presentarsi dopo l'induzione per la possibilità di apnea, prima di aver ristabilito il controllo delle vie aeree con il posizionamento del broncoscopio rigido e la possibilità di procedere alla ventilazione assistita manuale, fino alla ripresa di ventilazione spontanea sufficiente. Solitamente la breve durata di tale fase comporta una diminuzione della SatO_2 di entità tollerabile. Il grande vantaggio di tale tecnica è dato dal mantenimento di regimi pressori parafisiologici nelle vie aeree e minori possibilità di air trapping tollerando l'eventuale ipercapnia transitoria. Utilizzando questa tecnica vanno costantemente valutati i parametri clinici della ventilazione (escursioni toraciche, frequenza respiratoria) oltre ai monitoraggi strumentali.

Un'altra tecnica utilizzata è la "Jet ventilation" [17]. Essa si basa, sostanzialmente, sull'invio al paziente mediante il broncoscopio di piccoli volumi di miscela gassosa arricchita in O_2 ad alta velocità di flusso, originati da un'apposita apparecchiatura raccordata allo stesso broncoscopio; sfruttando diversi effetti fisici, tra i quali il "Venturi", si ottengono buoni scambi gassosi con ridotto barotrauma. È possibile variare la FiO_2 , la frequenza (HFJV), la pressione di lavoro e monitorare l' etCO_2 in continuo. Tuttavia l'efficacia di questa tecnica diminuisce quando nel lume del broncoscopio vengono inseriti più strumenti (es. pinza, ottica ed aspiratore). È inoltre necessario l'uso di miorilassanti per poter garantire una maggior compliance toracica e il miglior funzionamento del sistema.

Una tecnica molto interessante prevede l'uso di un ventilatore esterno a pressione negativa comunemente detto "Poncho" [18-20]. Il sistema consta di un generatore di depressione regolabile, collegato ad un miniabito in tessuto sintetico resistente, che avvolge il paziente, a tenuta alle radici dei quattro arti e al collo; all'interno viene anche contenuta una griglia rigida conformata a "U" rovesciata, posizionata all'altezza del torace del paziente. Si forma in questo modo una camera tra vestito e paziente ove verrà creata la depressione dal generatore, con conseguente espansione degli emitoraci e ventilazione del paziente attraverso il broncoscopio rigido. Sul generatore è possibile regolare la frequenza, la potenza e il rapporto I:E (Figg. 12-14). Anche con questa tecnica, che dà ottimi risultati, è necessario ricorrere alla miorisoluzione per



Fig. 12. "Poncho": generatore di depressione



Fig. 13. "Poncho": posizionamento componenti



Fig. 14. "Poncho": apparecchiatura pronta per l'uso

consentire una ventilazione ottimale. Non può essere utilizzata nei pazienti portatori di cannula tracheotomica.

Un cenno particolare riguardo la laserterapia: oltre alle tecniche ventilatorie sopra descritte si può utilizzare anche IPPV (CPPV) mediante tubi orotracheali speciali, prodotti con materiale ignifugo resistente al raggio laser (Fig. 15), in caso vengano accidentalmente colpiti dallo stesso. Consentono l'uso del solo fibrobroncoscopio.

Qualunque sia la tecnica di ventilazione impiegata in corso di trattamento laser, è raccomandabile ridurre al minimo la dispersione ambientale di O_2 e controllare costantemente che la miscela gassosa erogata al paziente abbia una FiO_2 al massimo del 30-35%. Usando miscele

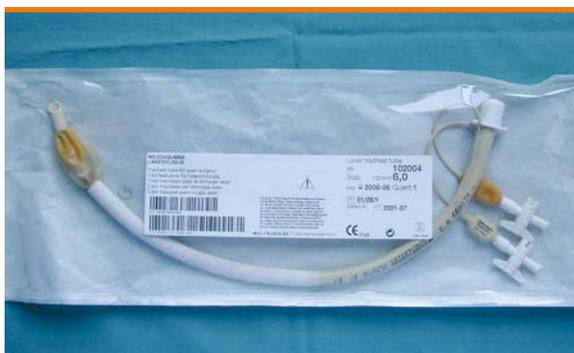


Fig. 15. Tubo tracheale per laserterapia

iperossiche si aumenta di molto la possibilità di combustione e scoppio con danni anche irreversibili al paziente (e agli operatori). Negli intervalli, quando il laser non viene erogato al paziente, si possono usare miscele più ricche di O₂.

Risveglio

Viene ottenuto con la tempestiva sospensione dei farmaci anestetici e raramente è necessario ricorrere all'uso di loro antagonisti (naloxone, flumazenil, neostigmina). Si invia il paziente in reparto di degenza, dopo periodo di osservazione in Recovery Room, con prescrizioni terapeutiche e di controllo clinico e strumentale (pulsossimetria, PA).

Conclusioni

Per concludere appare opportuno ricordare che in ogni singolo caso la strategia operativa e assistenziale andrà discussa e concordata tra i vari specialisti con massimo spirito collaborativo al fine di gestire al meglio patologie che, a volte, mettono in serio pericolo la vita del paziente.

INDICAZIONI

Le indicazioni all'uso del broncoscopio rigido sono costituite da tutte le manovre di endoscopia bronchiale operativa [21-23] e dalla rimozione dei corpi estranei inalati nel bambino [24], per le quali si rimanda ai capitoli dedicati nel libro; per quanto riguarda la rimozione dei corpi estranei nell'adulto, la letteratura, pur riconoscendo un ruolo primario al broncoscopio rigido, non è concorde e viene riconosciuto un importante ruolo anche al fibrobroncoscopio [25, 26]. Altra indicazione è costituita dall'emottisi massiva [27]; in questa situazione drammatica il broncoscopio rigido consente sia il controllo delle vie aeree, sia la contemporanea aspirazione del sangue con sondini di grosso calibro evitando la morte per soffocamento. Il capitolo di questo libro dedicato all'emottisi descrive in modo dettagliato come il broncologo deve affrontare questa emergenza endoscopica.

Si ritiene inoltre che la broncoscopia rigida in anestesia generale e con assistenza anestesiológica sia indicata ogni volta in cui vi sia l'indicazione all'esame endoscopico e l'esecuzione con il fibrobroncoscopio sarebbe particolarmente rischiosa.

COMPLICAZIONI

Erroneamente la broncoscopia rigida è considerata una manovra rischiosa e legata a complicazioni rilevanti, ma questo non è assolutamente vero; lo strumento, se utilizzato da un operatore esperto e preparato, è sicuro e le possibili complicazioni non si discostano di molto da quelle della fibrobroncoscopia, per le quali si rimanda al capitolo dedicato. Nel caso particolare della broncoscopia rigida è importante però ricordare il rischio di traumi che lo strumento può provocare a livello di denti, labbra, lingua, corde vocali, pareti tracheali e bronchiali e che quindi le manovre endoscopiche e la progressione dello strumento devono essere eseguite con delicatezza, mai alla cieca. Il rischio di sanguinamento conseguente alle biopsie è legato al fatto che le pinze del broncoscopio rigido sono più grosse e inevitabilmente sono più traumatiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Helmers RA, Sanderson DR (1995) Rigid bronchoscopy: the forgotten art. *Clin Chest Med* 16:393-399
2. Colt HG, Harrel JH (1997) Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airway obstruction. *Chest* 112:202-206
3. Holinger LD (1996) Pediatric bronchoscopy: rigid versus flexible bronchoscope (pro rigid bronchoscopy). *J Bronchol* 3:153-155
4. Prakash UBS, Offord KP, Stubbs SE (1991) Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 100:1668-1675
5. Colt HG, Prakash UBS, Offord KP (2000) Bronchoscopy in North America: survey by the American Association for Bronchology. *J Bronchology* 7:8-25
6. Guisez J (1905) *Trachéobronchoscopie et oesophagoscopie*. Librairie J.B. Bailliere et fils, Paris
7. Bolliger CT, Mathur PN (2000) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 19:356-373
8. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D (2003) Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American college of chest physicians. *Chest* 123:1693-1717
9. Studer W, Bolliger CT, Biro P (2000) Anesthesia for interventional bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds) *Progress in respiratory research: interventional bronchoscopy* vol 30. Karger, Basel, pp 44-54
10. Davies L, Mister R, Spence DP et al (1997) Cardiovascular consequences of fiberoptic bronchoscopy. *Eur Respir J* 10:695-698
11. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P (2000) Auditory steady - state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. *Anesth Analg* 91:1398-1403
12. Fanelli G, Albertin A (2001) *Monitored anesthesia care*. Astra Ed
13. Brimacombe J, Newell S, Swainston R et al (1992) A potential new technique for awake fiberoptic bronchoscopy-Use of the laryngeal mask airway. *Med J Aust* 156:876-877
14. Brimacombe J, Tucker P, Simons S (1995) The laryngeal mask airway for awake diagnostic bronchoscopy. A retrospective study of 200 consecutive patients. *Eur J Anaesthesiol* 12:357-361
15. Ausseur A, Chalons N (1999) Anesthesia in interventional bronchoscopy. *Rev Mal Resp* 16:679-683
16. Conacher ID, Paes LL, McMahan CC et al (1998) Anesthetic management of laser surgery for central airway obstruction: A 12-year case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:153-156
17. Giunta F, Chiaranda M, Manani G et al (1989) Clinical uses of high frequency jet ventilation in anaesthesia. *Br J Anaesth* 63:102-106
18. Vitacca M, Natalini G, Cavaliere S et al (1997) Breathing pattern and arterial blood gases during Nd-YAG laser photoresection of endobronchial lesions under general anesthesia: use of negative pressure ventilation: a preliminary study. *Chest* 112:1466-1473
19. Natalini G, Cavaliere S, Vitacca M et al (1998) Negative pressure ventilation vs spontaneous assisted ventilation during rigid bronchoscopy. A controlled randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:1063-1069
20. Natalini G, Cavaliere S, Seramondi V et al (2000) Negative pressure ventilation vs. external high-frequency oscillation during rigid bronchoscopy. A controlled randomized trial. *Chest* 118:18-23
21. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C et al (1994) Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients. *J Bronchol* 1:105-111
22. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D (2003) Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 123:1693-1717
23. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF et al (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. *Eur Respir J* 19:356-373
24. Weissberg D, Schwartz I (1987) Foreign bodies in the tracheobronchial tree. *Chest* 91:730-733
25. Mehta AC, Dasgupta A (1997) Bronchoscopic approach to tracheobronchial foreign bodies in adults. *Pro flexible bronchoscopy*. *J Bronchol* 4:173-178
26. Diaz-Jimenez JP (1997) Bronchoscopic approach to tracheobronchial foreign bodies in adults: pro rigid bronchoscopy. *J Bronchol* 4:169-172
27. Wedzicha JA, Pearson MC (1990) Management of massive haemoptysis. *Respir Med* 84:9-12

-
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ BRONCOASPIRATO, <i>BRUSHING</i>,
<i>BRUSHING PROTETTO</i> - Attrezzature e strumenti - Tecnica - Indicazioni, controindicazioni, complicanze <ul style="list-style-type: none"> Indicazioni Controindicazioni Complicanze ■ BIOPSIA BRONCHIALE,
BIOPSIA TRANSBRONCHIALE - Attrezzature e strumenti - Tecnica | <ul style="list-style-type: none"> - Indicazioni, controindicazioni, complicanze <ul style="list-style-type: none"> Indicazioni Controindicazioni Complicanze ■ LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE - Attrezzature e strumenti - Tecnica - Indicazioni, controindicazioni, complicanze <ul style="list-style-type: none"> Indicazioni Controindicazioni Complicanze ■ AGOASPIRATO TRANSBRONCHIALE: CENNI |
|--|---|
-

■ BRONCOASPIRATO, *BRUSHING*, *BRUSHING PROTETTO*

Broncoaspirato, *brushing*, *brushing* protetto sono metodiche di prelievo endoscopico che consentono il recupero di materiale utilizzabile per esame citologico e microbiologico.

Attrezzature e strumenti

Il broncoaspirato non richiede accessori endoscopici, mentre il *brushing/brushing* protetto presuppone l'utilizzo di spazzolini. Esistono in commercio spazzolini con setole di varia grandezza, rigidità e flessibilità, contenuti all'interno di cateteri in plastica, riutilizzabili o monouso. Il catetere in plastica consente di proteggere il canale operativo del broncoscopio durante l'inserzione dello spazzolino e permette altresì di proteggere il materiale prelevato dalla dispersione o dalla contaminazione durante la retrazione dello spazzolino nello strumento.

Tecnica

Il broncoaspirato consiste nell'aspirazione di secrezioni o piccole quantità di soluzione fisiologica instillata nelle grandi vie aeree. In caso di patologia infettiva onde ridurre il rischio di contaminazione da parte della flora microbica delle vie aeree prossimali si devono evitare:

1. manovre aspirative attraverso il canale operativo del broncoscopio nelle alte vie aeree;
2. instillazione di lidocaina attraverso il canale operativo del broncoscopio: la lidocaina, oltre a possedere un'attività batteriostatica, può costituire veicolo contaminante [1].

Il *brushing* consiste nello “spazzolamento” della mucosa bronchiale da parte di uno spazzolino che viene introdotto nelle vie aeree attraverso il canale operativo del broncoscopio. In prossimità della mucosa da campionare lo spazzolino viene fatto uscire dal catetere all'interno del quale è contenuto e viene strisciato sulla mucosa bronchiale da campionare. Dopo che è stato raccolto il campione lo spazzolino può essere ritirato nel catetere e tutto l'insieme ritirato dal broncoscopio, oppure si ritira il broncoscopio con lo spazzolino che protrude da esso per ridurre la possibilità che materiale citologico resti nel canale del broncoscopio (riducendo quindi la resa diagnostica della procedura).

Il *brushing* protetto presuppone l'isolamento dello spazzolino all'interno del catetere da parte di un tappo di cera che viene espulso nelle vie aeree solo dopo il posizionamento dello spazzolino nella zona da campionare [2]. Il broncoscopio va posizionato a livello del ramo subsegmentario tributario della zona di parenchima interessato dal processo infettivo. Al termine del campionamento lo spazzolino viene ritirato nel catetere, tutto l'insieme ritirato dal broncoscopio e lo spazzolino viene tagliato in una provetta contenente 1 ml di soluzione fisiologica sterile.

Indicazioni, controindicazioni, complicanze

Indicazioni

Il broncoaspirato è indicato in caso di patologia infettiva delle grandi vie aeree ovvero in presenza di lesione endoscopicamente visibile.

Il *brushing* è una metodica di campionamento largamente utilizzata nel sospetto di neoplasie broncogene centrali o periferiche. La sua sensibilità diagnostica ha valori lievemente inferiori a quelli della biopsia, variando dal 52% al 93%. Tutti gli autori sono concordi nell'affermare che associando le due metodiche la resa diagnostica della broncoscopia aumenta.

Il *brushing* protetto è utilizzabile in caso di patologia infettiva localizzata. L'analisi del risultato deve essere effettuata con una valutazione quantitativa delle colture ottenute in termini di unità formanti colonie (cfu)/ml. Si ritengono valori soglia (al di sopra dei quali la flora isolata può essere con buona accuratezza considerata patogena): 10^3 cfu/ml.

Controindicazioni

Le controindicazioni del broncoaspirato sono le stesse della semplice broncoscopia ispettiva [3]:

1. nessuna controindicazione assoluta;
2. sono considerate condizioni ad altissimo rischio: la presenza di aritmie cardiache severe (bradicardia sinusale <40 bpm; fibrillazione atriale con una risposta ventricolare >120 bpm; tachicardia sopraventricolare >140 bpm; extrasistolia ventricolare >50 per ora), ipossiemia grave refrattaria, cardiopatia ischemica instabile (infarto miocardico recente <6 settimane, angina instabile, ischemia in atto), scompenso cardiaco congestizio, broncospasmo in atto;
3. sono considerate condizioni ad alto rischio: la presenza di asma bronchiale instabile, sindrome cavale superiore, metastasi cerebrali, broncopneumopatia cronica ostruttiva con $FEV_1 < 1$ l, insufficienza respiratoria globale ipercapnica, infarto miocardico in un periodo antecedente compreso fra 6 settimane e 6 mesi.

Le controindicazioni all'esecuzione del *brushing* comprendono, oltre a quelle della broncoscopia ispettiva, la diatesi emorragica severa (controindicazione assoluta) e la diatesi emorragica lieve (controindicazione relativa) [3].

Complicanze

Il broncoaspirato non aumenta il rischio di complicanze di una semplice broncoscopia ispettiva, mentre il brushing può provocare sanguinamento ovvero pneumotorace nel caso di campionamento di lesioni periferiche.

■ BIOPSIA BRONCHIALE, BIOPSIA TRANSBRONCHIALE

Biopsia bronchiale e biopsia transbronchiale sono metodiche di prelievo endoscopico che consentono il recupero di materiale utilizzabile per esame istologico e microbiologico.

Attrezzature e strumenti

Esistono diversi tipi di pinze biottiche: a margini lisci e taglienti, non fenestrate o fenestrate (con un foro nelle valve allo scopo di ridurre gli artefatti da schiacciamento nel materiale prelevato), a margini dentellati (a “denti di coccodrillo” o “alligatore”), con una punta tra le valve (per permettere l’ancoraggio sul punto dove deve essere effettuato il prelievo ed evitare lo scivolamento della pinza sulla parete tracheobronchiale) [4].

Tecnica

In caso di biopsia bronchiale la pinza, inserita attraverso il canale operativo del broncoscopio, deve essere aperta in prossimità della mucosa da campionare (Fig. 1), indi va chiusa e ritirata attraverso il broncoscopio. In caso di lesioni parallele al lume endobronchiale e quindi difficili da biopsiare è indicato l’uso di pinze con punta tra le valve (ago “impalatore”) per permettere l’ancoraggio sul punto dove deve essere effettuato il prelievo ed evitare lo scivolamento della pinza sulla parete tracheobronchiale.



Fig. 1. Pinza biottica con valve in apertura in prossimità di campionamento di mucosa endobronchiale

In caso di biopsia transbronchiale la procedura va effettuata a broncoscopio incuneato nel ramo subsegmentario tributario della zona da campionare onde ridurre il rischio di complicanze in caso di emorragia postbiottica (impedendo che il sangue diffonda in altre aree dell’albero tracheobronchiale ed ostacoli l’ossigenazione). L’angolo di deflessione del broncoscopio flessibile incuneato nei rami apicali dei bronchi lobari può non consentire la progressione della pinza nel canale operativo dello strumento (che non deve essere forzata per non danneggiare il rivestimento del canale stesso). In tal caso la pinza stessa può essere utilizzata come guida per dirigere il broncoscopio verso il punto di incuneamento.

La pinza bioptica va fatta avanzare fino al di sotto della pleura (Fig. 2), va ritirata di 2-3 cm, deve essere aperta, quindi va fatta avanzare a valve aperte nella posizione subpleurica e contemporaneamente si fa espirare profondamente il paziente. Chiusa la pinza si deve domandare al paziente se avverte dolore al torace e, in caso di risposta negativa, la pinza con il campione polmonare deve essere ritirata lentamente per evitare un'improvvisa lacerazione del tessuto polmonare. Se il paziente riferisce dolore nella sede del prelievo o nella spalla omolaterale si deve aprire la pinza, ritrarla di 2-3 cm e riposizionarla. Mentre in caso di pneumopatia infiltrativa diffusa la biopsia transbronchiale può essere effettuata sia sotto controllo fluoroscopico che non, in caso di lesione polmonare periferica si dovrebbe sempre poter controllare l'avanzamento della pinza sul monitor radioscopico (Fig. 3) [5]. Se l'intervento procede normal-

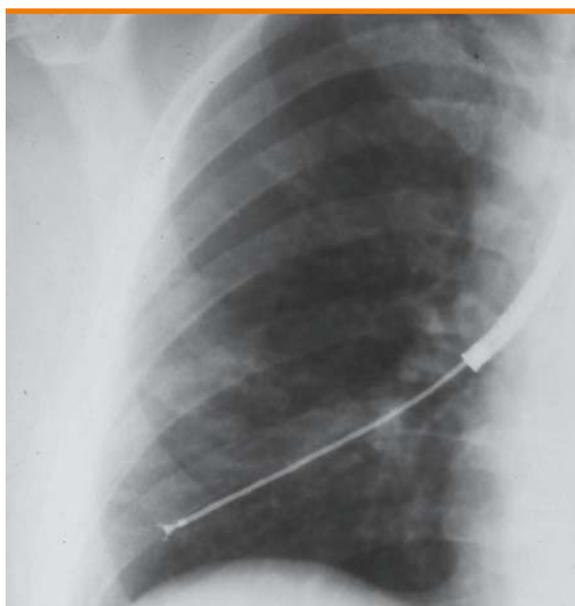


Fig. 2. Pinza bioptica con valve aperte in corso di biopsia transbronchiale sotto controllo fluoroscopico in paziente affetto da pneumopatia infiltrativa diffusa

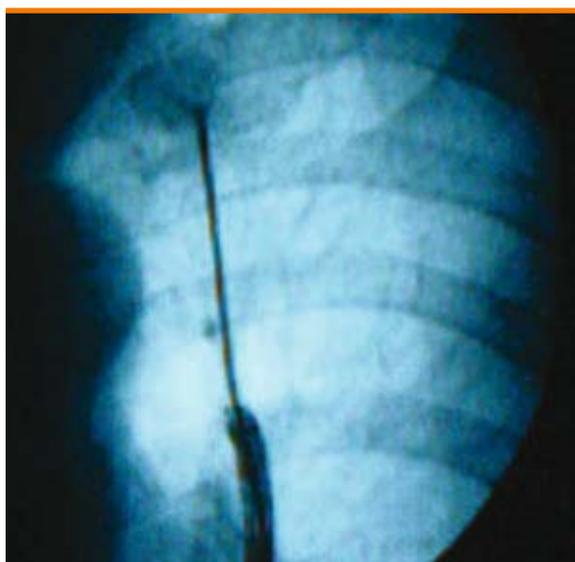


Fig. 3. Biopsia transbronchiale sotto controllo fluoroscopico in paziente affetto da lesione polmonare periferica

mente è ragionevole effettuare 4-5 biopsie [6]. Non è richiesta l'effettuazione routinaria di una radiografia del torace di controllo dopo la broncoscopia in assenza di sintomi suggestivi per pneumotorace. In pazienti non ospedalizzati sottoposti a biopsia transbronchiale, il periodo di osservazione deve protrarsi da 1 a 4 ore dopo il prelievo, in base alla valutazione clinica.

Indicazioni, controindicazioni, complicanze

Indicazioni

La biopsia bronchiale è indicata in caso di lesione endoscopicamente visibile. La resa diagnostica in caso di carcinoma broncogeno varia dal 73%-96% e sono necessarie da 3 a 5 biopsie per raggiungere una sensibilità del 99%-100%. La specificità della biopsia bronchiale in caso di carcinoma broncogeno è del 62%-95%: si possono, infatti, verificare errori per quanto riguarda il tipo di cellula, di solito nell'ambito delle neoplasie non a piccole cellule.

La biopsia transbronchiale è indicata in caso di lesione periferica e in caso di pneumopatia infiltrativa diffusa. In caso di lesione periferica di natura neoplastica di dimensioni inferiori a 2 cm la resa diagnostica della biopsia transbronchiale è inferiore al 25%, mentre per le lesioni di diametro superiore la resa diagnostica è di circa il 60% [7]. Presupposto indispensabile ad un campionamento efficace di una lesione periferica con la biopsia transbronchiale è che la lesione abbia un rapporto diretto con l'albero tracheobronchiale; a questo proposito indice predittivo della possibilità di successo è il cosiddetto "bronchus sign": identificazione nella TAC torace di un bronco che conduce alla lesione da campionare o è contenuto all'interno di essa.

Controindicazioni

La biopsia bronchiale non ha controindicazioni assolute, mentre per quanto riguarda le condizioni ad altissimo rischio, oltre alle stesse della broncoscopia ispettiva, va considerata la coagulopatia severa (PLT<50000; PT>30 s) [3].

La biopsia transbronchiale ha una controindicazione assoluta che consiste nella presenza di coagulopatia severa (PLT<30000; PT>30 s), mentre vanno aggiunte alle condizioni ad altissimo rischio per la broncoscopia ispettiva la presenza di pneumonectomia (anatomica o funzionale), ipertensione polmonare, uremia (creatinemia>3 mg/dl), PLT>30000<50000. Le condizioni ad alto rischio per una biopsia transbronchiale sono le stesse della broncoscopia ispettiva [3].

Complicanze

La complicanza più comune della biopsia bronchiale è l'emorragia, ma di solito è di scarsa entità e facilmente controllabile mediante l'instillazione di soluzione fisiologica fredda in corrispondenza della mucosa sanguinante o l'applicazione di adrenalina 1:20000. La biopsia di lesioni molto vascolarizzate può, peraltro, provocare un'emorragia potenzialmente fatale e il broncologo deve essere preparato ad affrontare questa evenienza. A questo proposito, molti broncologi preferiscono non effettuare la biopsia di lesioni molto vascolarizzate quali i carcinoidi/lesioni sospette per, che di solito, invece, possono essere sottoposti a biopsia con sicurezza.

La biopsia transbronchiale aumenta il rischio di complicanze rispetto a quelle comunemente riportate a seguito di una broncoscopia con biopsia bronchiale. Il rischio aggiuntivo è legato alla possibilità di pneumotorace e di emorragia. Il rischio di pneumotorace è inferiore al 3% nel caso di biopsie di lesioni periferiche effettuate con l'ausilio dell'amplificatore di brillantezza. Il rischio di emorragia severa (sanguinamento>100 ml) è anch'esso inferiore al 3%; percentuali più elevate sono state segnalate in pazienti immunodepressi (29%), uremici (49%), con ipertensione polmonare, sottoposti a ventilazione meccanica (20%). La biopsia transbronchiale può essere effettuata an-

che in pazienti intubati e ventilati meccanicamente. In questi casi la FiO_2 deve essere portata al 100%, la PEEP va azzerata e, senza sospendere la ventilazione, va ridotto il volume corrente.

Altre rare complicanze della biopsia transbronchiale sono: febbre e/o batteriemia, ascessualizzazione postbiptica della lesione, embolia gassosa.

■ LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è una metodica di prelievo endoscopico che consente il recupero di componenti cellulari e non dalla superficie epiteliale del tratto respiratorio inferiore [8].

Attrezzature e strumenti

La metodica non richiede l'impiego di accessori endoscopici, mentre per quanto riguarda il tipo di strumento da utilizzare esso deve essere di diametro tale da consentirne l'incuneamento in un bronco subsegmentario.

Tecnica

La metodica va effettuata prima di qualsiasi manovra biptica per evitare la contaminazione con sangue del liquido recuperato. Il broncoscopio deve essere incuneato in un ramo subsegmentario tributario della zona da campionare, con il canale operativo al centro del lume, per evitare "perdite" che possano stimolare il riflesso tussigeno. Indi si procede all'instillazione, attraverso il canale operativo del broncoscopio, di soluzione fisiologica sterile preriscaldata a 37°C (per impedire tosse e broncospasmo) in quantità variabile da 100 a 400 ml (minori quantità di liquido possono campionare soltanto i piccoli bronchi e/o relativamente pochi alveoli), frazionata in aliquote di 20-60 ml ciascuna (Fig. 4). Dopo l'infusione, ciascuna aliquota viene recuperata me-

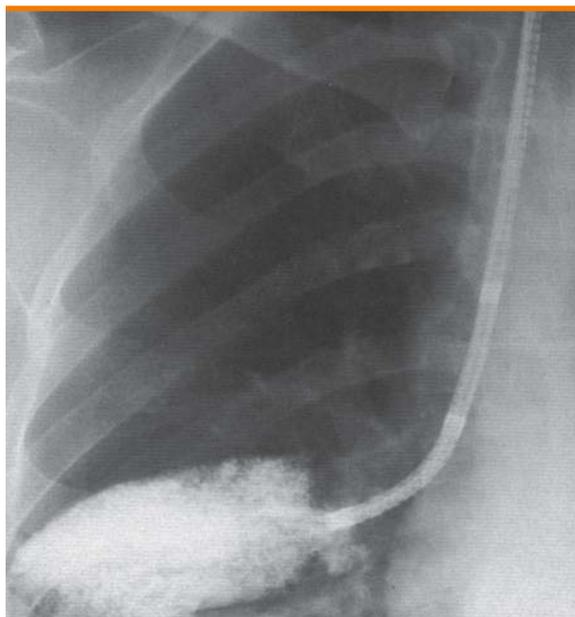


Fig. 4. Area di parenchima polmonare (segmento) campionabile in corso di lavaggio broncoalveolare

dianche una pressione negativa di 50-80 mmHg (inferiore a quella impiegata per l'aspirazione nelle grosse vie aeree per evitare il collassamento delle vie aeree distali con conseguente inadeguatezza del recupero di liquido) e raccolta in un unico contenitore che deve essere inviato in laboratorio nel più breve tempo possibile (15-30 min).

In genere viene recuperato il 40%-60% del volume infuso. Il recupero maggiore si ottiene dal lavaggio del lobo medio e della lingua (in virtù delle loro caratteristiche anatomiche).

Il recupero di liquido è inferiore in pazienti con perdita del ritorno elastico polmonare, in soggetti di età avanzata, fumatori, in pazienti in anestesia generale.

Indicazioni, controindicazioni, complicanze

Indicazioni

Il BAL è indicato in caso di pneumopatia infiltrativa diffusa e in caso di addensamento parenchimale focale [9, 10]. Nel sospetto di patologia infettiva non va raccolta la prima aliquota di 20 ml che può essere maggiormente inquinata e l'analisi del risultato deve essere effettuata con una valutazione quantitativa delle colture ottenute in termini di cfu/ml. Si ritengono valori soglia (al di sopra dei quali la flora isolata può essere con buona accuratezza considerata patogena): 10^4 cfu/ml.

Controindicazioni

Controindicazione assoluta per l'esecuzione del BAL è l'insufficienza ventricolare sinistra clinicamente evidente. Le condizioni ad altissimo rischio sono le stesse che per la broncoscopia ispettiva, mentre alle condizioni ad alto rischio vanno aggiunte la trombocitopenia con $PLT < 10000$ e la ventilazione meccanica con $PaO_2 < 70$ mmHg con $FiO_2 > 70\%$ e PEEP di 15 cmH_2O e/o broncospasmo in atto [3].

Complicanze

Il BAL è una metodica sicura e ben tollerata. La complicanza più frequente è la febbre che sembra in relazione con il volume totale di liquido instillato.

Soprattutto nei soggetti con iperreattività bronchiale può verificarsi un transitorio peggioramento dei parametri funzionali.

Nel lobo polmonare lavato (più spesso nella parte periferica), infine, possono comparire aree omogenee di consolidamento non associate a complicanze cliniche che si risolvono entro 24 ore.

■ AGOASPIRATO TRANSBRONCHIALE: CENNI

L'agoaspirato transbronchiale (TBNA) è una metodica di prelievo endoscopico che consente di attraversare la parete della trachea e/o dei bronchi e di campionare materiale da:

- stazioni linfonodali ilo-mediastiniche (paratracheali, sottocarinali, finestra aorto-polmonare, carinali anteriori e posteriori, ilari superiori e inferiori sia a destra che a sinistra);
- processi patologici che non coinvolgono direttamente le vie aeree o ne determinano la compressione ab estrinseco.

Per quanto riguarda le attrezzature e strumenti, tecnica di esecuzione, indicazioni, controindicazioni e complicanze relativi a questa metodica si rimanda al capitolo specifico.

BIBLIOGRAFIA

1. Wimberley N, Willey S, Sullivan N et al (1979) Antibacterial properties of lidocaine. *Chest* 76:37-40
2. Wimberley N, Faling J, Bartlett J (1979) A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 119:337-343
3. AIPO GS Endoscopia Toracica (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
4. Shure D (1987) Fiberoptic bronchoscopy-diagnostic applications. *Clin Chest Med* 8:1-13
5. British Thoracic Society (2001) Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56[Suppl 1]:i1-i21
6. Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS et al (1982) Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 125:521-523
7. Cortese DA, McDougall JC (1994) Bronchoscopy in peripheral and central lesions. In: Prakash UBS (ed), *Bronchoscopy*. Raven Press, New York, pp 135-140
8. Reynolds HY (1987) State of art: bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 135:250-263
9. Turner-Warwick M, Haslam PL (1987) Clinical applications of bronchoalveolar lavage. *Clin Chest Med* 8:15-26
10. Goldstein RA, Rohatgi PK, Bergofsky EH et al (1990) Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 142:481-486

Tra le metodiche di prelievo ancillari alla broncoscopia introdotte dopo l'avvento del broncoscopio flessibile [1], si può senza dubbio affermare che l'agoaspirazione transbronchiale è stata quella più innovativa e che maggiormente ha contribuito ad allargare gli orizzonti dell'esplorazione endoscopica, estendendo il campo d'azione del broncoscopista anche alle lesioni situate esternamente alla parete bronchiale e consentendo l'approccio bioptico dei processi espansivi ilo-mediastinici.

In effetti, l'agoaspirazione transbronchiale era già stata proposta nel 1949, prima dell'avvento del broncoscopio flessibile, da Eduardo Schieppati, un medico argentino che descrisse la possibilità di diagnosticare metastasi dei linfonodi sottocarinali infiggendo un ago nello sperone tracheale attraverso il broncoscopio rigido [2]. La metodica non ebbe allora una grande diffusione ed il suo utilizzo rimase confinato a sporadici centri [3, 4]. Nel 1978 si affaccia sul palcoscenico dell'agoaspirazione transbronchiale il dr. Ko Pen Wang, della Hopkins University di Baltimora, dimostrando che con il broncoscopio rigido era possibile campionare non solo i linfonodi sottocarinali, ma anche quelli paratracheali destri [5]. La prima descrizione di un ago flessibile da utilizzare con il broncofibroscopio è del 1979, ad opera di autori giapponesi [6]. In realtà già l'anno precedente lo stesso gruppo di autori aveva segnalato 3 casi di linfadenomegalie ilari diagnosticate con lo stesso ago, ma il lavoro venne pubblicato su una rivista di lingua giapponese e non trovò diffusione nella comunità scientifica internazionale.

Nel 1983 la pubblicazione di due studi del dr. Wang [7, 8] nei quali si riportava una sensibilità dell'81% e una specificità del 100% su 39 pazienti, dimostrarono le grandi potenzialità che l'agoaspirazione transbronchiale, da allora universalmente conosciuta con la sigla TBNA, poteva avere nella stadiazione del cancro del polmone e nella diagnostica delle linfadenomegalie mediastiniche. Negli anni successivi Wang produsse numerosi lavori [9-14] che, oltre a proporre nuovi tipi di aghi, ribadirono la validità della TBNA quale metodo diagnostico e stadiativo, ne confermarono la sicurezza, posero le basi per la standardizzazione della tecnica di esecuzione e portarono all'attenzione dei broncoscopisti di tutto il mondo questa nuova metodica di cui lo stesso Wang può a ragione essere considerato il padre.

STRUMENTI

Esistono in commercio diversi tipi di aghi flessibili che possono essere utilizzati per l'esecuzione della TBNA, con diametro variabile da 22 G a 19 G. Le caratteristiche che un ago flessibile deve avere per consentire il prelievo da lesioni situate nel distretto ilo-mediastinico sono: 1) punta retrattile all'interno della guaina, che può essere in plastica o metallica (in passato erano disponibili anche aghi con punta non retrattile, ma il loro uso è assolutamente da evitare per il rischio di danneggiare seriamente il fibroscopio durante il passaggio dell'ago nel canale di lavoro); 2) punta sufficientemente lunga (13-15 mm) da consentire l'attraversamento della parete bronchiale (sono disponibili in commercio anche aghi con punta di dimensioni inferiori, ma il loro uso deve essere limitato ad altre applicazioni come ad esempio l'instillazione di farmaci nella mucosa bronchiale); 3) estremità distale sufficientemente rigida in modo da evitare la flessione dell'ago nel momento in cui lo stesso viene fatto penetrare attraverso la parete tracheobronchiale (sono disponibili in commercio aghi con estremità distale più flessibile, proposti per l'approccio delle lesioni polmonari periferiche in quanto la flessibilità della punta facilita la progressione dell'ago nelle vie aeree più distali e nei bronchi più angolati); 4) estremità prossimale fornita di un sistema di controllo per estrarre l'ago dalla guaina e reinarlo al suo interno e di un raccordo per siringa attraverso cui applicare l'aspirazione (in alcuni modelli di ago tale raccordo è perpendicolare alla guaina dell'ago, in altri parallelo ed in altri ancora situato all'interno di un alloggiamento in plastica predisposto per l'inserimento della siringa). La Figura 1 illustra alcuni dei più diffusi modelli di ago disponibili sul mercato.

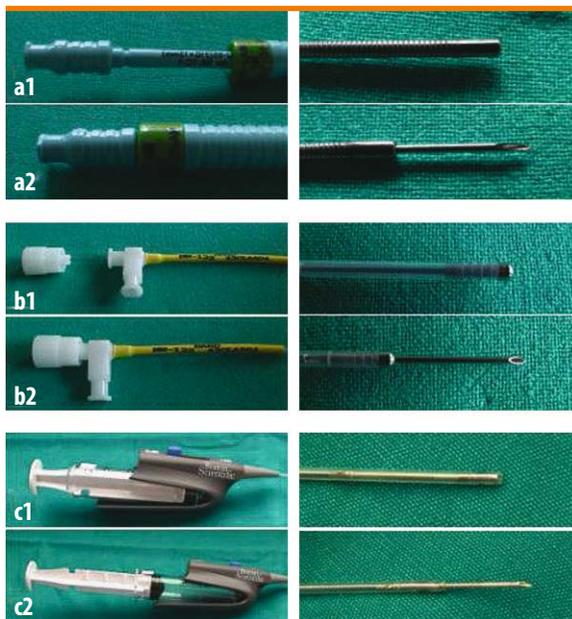


Fig. 1 a-c. Diversi tipi di ago per citologia. Estremità prossimale della guaina e punta. **(a)** Ago Olympus NA1C (21 G) con guaina metallica, in posizione retratta (A1) e con ago estratto dalla guaina (A2). Il raccordo per la siringa è parallelo alla guaina ed il meccanismo di estrazione dell'ago è a scatto. **(b)** Ago Bard MW122 (22 G) con guaina in plastica, in posizione retratta (B1) e con ago estratto dalla guaina (B2). Il raccordo per la siringa è perpendicolare alla guaina ed il meccanismo di estrazione dell'ago è a vite. **(c)** Ago Boston Scientific Excelon 21 G con guaina in plastica in posizione retratta (C1) e con ago estratto dalla guaina (C2). All'estremità prossimale è presente un alloggiamento per la siringa. Il meccanismo di estrazione dell'ago è attuato tramite un pulsante (di colore blu) che viene spinto in avanti

Un ulteriore progresso nella evoluzione della TBNA si è avuto con l'introduzione degli aghi di maggiore diametro, a punta tagliente, proposti per l'acquisizione di microfrustoli di tessuto idonei per un esame istologico [10]. I primi aghi per istologia avevano un diametro di 18 G, mentre successivamente tale diametro è stato ridotto a 19 G [12], con un ago interno più sottile.

le di 21 G che viene reintrodotto nel momento dell'acquisizione del frustolo di tessuto tramite un meccanismo a vite posto sulla estremità prossimale. L'ago interno di 21 G ha lo scopo di facilitare la penetrazione attraverso la parete tracheobronchiale, di impedire l'occlusione dell'ago da parte di materiale della mucosa e di frammenti di cartilagine e di consentire, prima di iniziare le manovre di campionamento, la verifica che l'ago non sia stato introdotto in una struttura vascolare. La Figura 2 mostra i dettagli di un ago per prelievo istologico. Più di recente sono stati posti in commercio aghi per istologia da 19 G senza mandrino interno, di più semplice utilizzo, ma non esistono studi comparativi che confrontino i risultati ottenibili con i due sistemi. L'utilizzo degli aghi da istologia comporta qualche maggiore difficoltà nella tecnica di esecuzione, per cui si suggerisce il loro impiego solo quando si sia ottenuta una discreta confidenza con l'uso degli aghi più sottili.

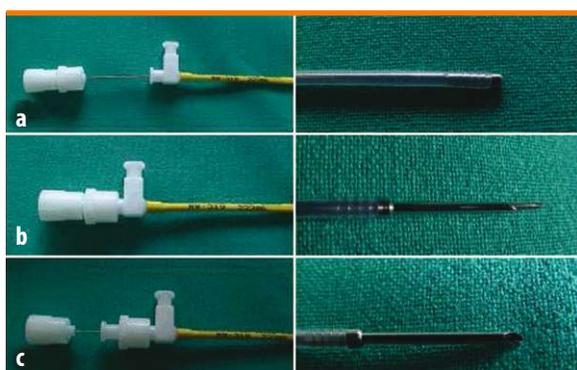


Fig. 2 a-c. Ago per istologia con mandrino interno. Estremità prossimale della guaina e punta. Si notino le diverse posizioni del sistema a vite di controllo dell'ago. (a) Posizione retratta: la punta è all'interno della guaina. (b) Sia l'ago tagliente (19 G) che il mandrino interno (21 G) sono estratti. Con questa posizione dell'ago si deve attraversare la parete. (c) Il mandrino è reintrodotto mentre l'ago esterno da 19 G rimane estratto. In questa posizione si deve effettuare la manovra aspirativa di campionamento

TECNICA DI ESECUZIONE

Il primo passo nella effettuazione della TBNA è la scelta del punto di inserzione dell'ago che deve essere determinato prima di iniziare la procedura tramite una attenta valutazione della TAC del torace. A tal proposito devono essere sottolineati i seguenti presupposti: 1) è necessario che il broncoscopista conosca l'anatomia del mediastino ed in particolare i rapporti tra l'albero tracheobronchiale e le strutture vascolari adiacenti, al fine di evitare l'inserzione dell'ago nei grossi vasi mediastinici o in punti a contatto con la pleura viscerale (es. in regione paratracheale destra alta o retrocarinale) dove si vi può essere rischio di pneumotorace; 2) è altresì fondamentale saper leggere ed interpretare la TAC del torace per riconoscere i linfonodi ingranditi, la loro ubicazione ed i loro rapporti con l'albero tracheobronchiale; 3) la TAC del torace come guida alla esecuzione della TBNA deve essere sempre disponibile ed è per questo motivo che si ritiene necessario inserire la TAC prima della broncoscopia nel percorso diagnostico-stadiativo del cancro del polmone [15]. Al fine di facilitare la scelta del punto di inserzione dell'ago, Wang ha proposto una classificazione dei linfonodi raggiungibili con la TBNA identificando 11 stazioni per ognuna delle quali è descritta la ubicazione rilevabile alla TAC e la corrispondente zona di riferimento a livello dell'albero tracheobronchiale dove l'ago deve penetrare [13]. Tale schematizzazione, riportata in Tabella 1, si rivela utile per il broncoscopista ma non deve sostituire la classificazione universalmente accettata dei linfonodi mediastinici nella stadiazione del cancro del polmone, proposta originariamente da Naruke [16], adottata dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) [17] e successivamente rivista da Mountain [18], che deve rimanere lo standard di riferimento.

Tabella 1. Classificazione delle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche secondo Wang [13]. Sono riportate le sedi dei linfonodi identificati alla TAC e i punti di repere broncoscopici dove inserire l'ago per l'effettuazione della TBNA. I riferimenti orari sono intesi con il paziente supino e l'operatore situato al di dietro

Stazione linfonodale	Ubicazione TAC	Punti di repere broncoscopici
Carinale anteriore	Anteriormente, tra la estremità prossimale del bronco principale destro e sinistro	1° e 2° spazio intercartilagineo al di sopra della carina, alle ore 12-1
Carinale posteriore	Posteriormente, tra la estremità prossimale del bronco principale destro e sinistro	Posteriormente alla carina tracheale, alle ore 5-6
Paratracheale destra	Posteriormente alla vena cava superiore, antero-lateralmente alla porzione inferiore della trachea	Dal 2° al 4° spazio intercartilagineo al di sopra della carina, alle ore 1-2
Paratracheale sinistra	Lateralmente alla trachea, in corrispondenza dell'angolo tracheobronchiale, al di sotto dell'arco dell'aorta e al di sopra della arteria polmonare sinistra	1° o 2° spazio intercartilagineo al di sopra della carina, alle ore 9
Bronco principale destro	Anteriormente al bronco principale destro	1° o 2° spazio intercartilagineo distalmente alla estremità prossimale del bronco principale destro, alle ore 12
Bronco principale sinistro	Anteriormente al bronco principale sinistro	1° o 2° spazio intercartilagineo distalmente alla estremità prossimale del bronco principale sinistro, alle ore 12
Ilare superiore destra	Anteriormente e tra il bronco lobare superiore destro e il bronco intermedio	Porzione anteriore dello sperone di divisione tra bronco lobare superiore destro e bronco intermedio
Sotto-carinale	Tra il bronco principale destro e sinistro, a livello del bronco lobare superiore destro	Parete mediale del bronco principale destro, all'altezza del bronco lobare superiore, alle ore 9
Ilare inferiore destra	Lateralmente o anteriormente al bronco intermedio, all'incirca a livello dell'orifizio del bronco lobare medio	Parete anteriore o laterale del bronco intermedio, alle ore 12 o alle ore 3, all'incirca a livello del bronco lobare medio
Sotto-sotto carinale	Tra il bronco intermedio e il bronco principale sinistro, all'incirca a livello del bronco lobare medio	Parete mediale del bronco intermedio, alle ore 9, all'altezza dell'orifizio del bronco lobare medio
Ilare sinistra	Tra il bronco lobare superiore ed inferiore sinistro	Parete laterale del bronco lobare inferiore sinistro, a livello dell'orifizio del segmentario apicale, alle ore 9

Una volta definiti i punti in cui la TBNA deve essere effettuata si può iniziare la manovra inserendo l'ago nel canale di lavoro del broncofibroscopio. Al fine di evitare il danneggiamento del fibroscopio, particolare attenzione va posta in questa fase nel verificare che, durante l'inserzione, la punta dell'ago sia completamente retratta all'interno della guaina e che il broncoscopio sia mantenuto con l'estremità distale in posizione neutra, non piegata, a livello del terzo medio della trachea [11]. Quando l'estremità distale del catetere è visibile al di fuori del broncoscopio, la punta dell'ago può essere estratta e fissata al di fuori della guaina dal meccanismo di blocco (a vite o a scatto in rapporto al modello di ago usato) posto all'estremità prossimale del catetere flessibile. Il broncoscopio viene fatto avanzare verso l'area bersaglio dove la punta dell'ago viene ancorata, in uno spazio intercartilagineo, piegando massimalmente la punta del broncoscopio nella direzione della parete in cui si vuole penetrare. Prima di attraversare con l'ago la parete, bisogna aver cura di lasciare fuori del canale di lavoro del broncoscopio solo l'ago e di retrarre nel fibroscopio l'eventuale porzione di guai-

na eccedente, in quanto questa potrebbe piegarsi nella fase di spinta ed inficiare la manovra. Il passaggio attraverso la parete deve essere effettuato in modo che l'ago penetri il più perpendicolarmente possibile, ritenendosi comunque valido al fine di assicurare l'attraversamento della parete tracheobronchiale, un angolo di almeno 45°. Inserendo l'ago con una angolazione inferiore, si corre il rischio di non attraversare la parete e di campionare materiale dalla sottomucosa. Sono state descritte quattro differenti tecniche per inserire l'ago attraverso la parete tracheobronchiale [11, 19]: 1) tecnica del "jabbing". Mentre un assistente fissa il broncoscopio al naso o alla bocca del paziente per evitare il retrarsi dello stesso, l'operatore, afferrando la guaina uno o due centimetri al di sopra del punto di ingresso del canale di lavoro, spinge rapidamente l'ago in avanti con un movimento deciso; 2) tecnica del "pushing" o "piggy back". Il broncoscopio e l'ago sono spinti in avanti insieme, come un sistema unico. Per ottenere questo l'operatore fissa la guaina dell'ago al punto di ingresso nel canale di lavoro (con il dito mignolo della mano che sorregge il broncoscopio) e spinge il broncoscopio in avanti con l'altra mano. Alternativamente l'ago può essere fissato con la mano contralaterale a quella che tiene il broncoscopio e la spinta in avanti dello strumento può essere eseguita da un assistente (Fig. 3 e 4); 3) tecnica "hub-against-the-wall". La punta del catetere è posta in contatto con la parete e mantenuta fermamente spinta in questa posizione, mentre l'ago viene fatto fuoriuscire dalla guaina; 4) metodo della tosse. La tosse provoca un irrigidimento della parete tracheobronchiale ed un movimento della stessa verso l'interno del lume e quindi verso l'ago, per cui, invitando il paziente a tossire, si facilita l'inserzione dell'ago stesso. Il metodo della tosse è proposto come tecnica ausiliare che si può associare agli altri metodi nei casi in cui risulti difficile il passaggio dell'ago. Sebbene non esitano studi comparativi che dimostrino la superiorità di un metodo di inserzione o dell'altro nel determinare la resa diagnostica della TBNA, secondo Wang la tecnica del "pushing" garantirebbe una maggiore perpendicolarità nella penetrazione dell'ago [11] in

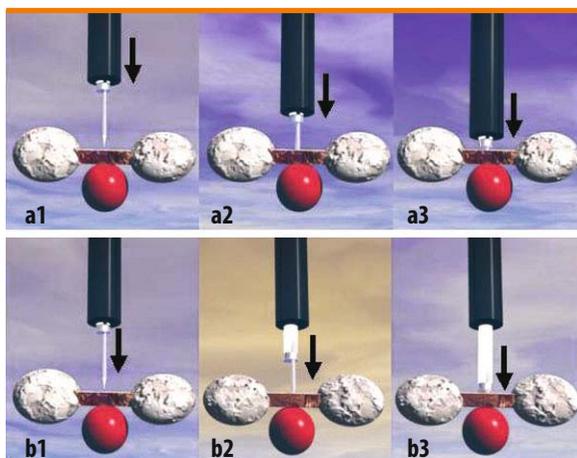


Fig. 3 a, b. Sono schematizzate le principali metodiche di inserzione dell'ago. (a) A1-A3: Tecnica del "pushing" o "piggy back": broncoscopio e ago sono spinti in avanti come un tutt'uno. (b) B1-B3: tecnica del "jabbing": è solo l'ago che procede in avanti, mentre il broncoscopio è fisso

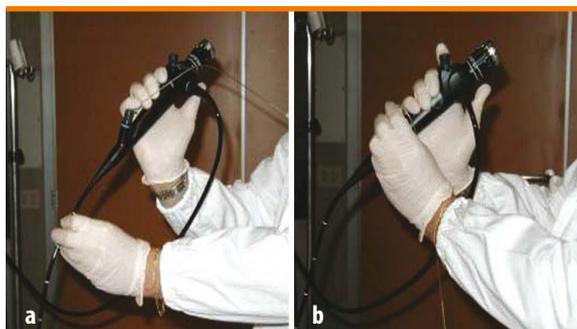


Fig. 4 a, b. Modalità di fissaggio dell'ago al broncoscopio per la tecnica del "pushing" o "piggy back", in cui ago e broncoscopio vengono spinti avanti come uno strumento unico. (a) Il dito mignolo della mano che sorregge il broncoscopio fissa la guaina nel punto di ingresso del canale di lavoro del broncoscopio. L'altra mano dell'operatore spinge in avanti lo strumento per consentire all'ago di penetrare e attraversare la parete. (b) Le dita della mano che non sorregge il broncoscopio fissano la guaina allo strumento nel punto di ingresso del canale di lavoro. In questo caso la spinta in avanti del broncoscopio è fornita da un assistente

conseguenza di un arco che la estremità distale del broncoscopio, spinta in avanti, formerebbe grazie all'ancoraggio della punta dell'ago sulla parete. La Figura 5 dimostra l'inserzione dell'ago perpendicolarmente alla parete dal punto di vista broncoscopico e in una immagine radiologica.

Dopo aver infisso l'ago attraverso la parete e verificata la sua completa penetrazione (per far questo si deve retrarre leggermente il broncoscopio mantenendo l'ago spinto in avanti), si può iniziare la manovra di aspirazione, applicando la suzione tramite la siringa posta all'estremità prossimale del catetere. Durante l'aspirazione il catetere deve essere agitato velocemente avanti ed indietro per un tempo che, nella nostra esperienza, non deve essere superiore ai 10 secondi (tempi più prolungati potrebbero determinare la coagulazione di eventuale materiale ematico presente all'interno dell'ago).

La manovra termina con la rimozione dell'ago, prima della quale si deve rilasciare l'aspirazione per evitare di trasportare cellule dal linfonodo nel lume bronchiale e di contaminare il campione con materiale della parete e secrezioni presenti nel lume. Rimosso l'ago dalla parete, si deve retrarre la punta nella guaina e si sfila quindi il catetere dal broncoscopio.

La tecnica di campionamento è lievemente differente con gli aghi da istologia, con i quali, una volta attraversata la parete, deve essere retratto il mandrino interno tramite il meccanismo a vite posto all'estremità prossimale del catetere e la manovra di aspirazione deve essere effettuata, anziché con una rapida agitazione, con movimenti lenti avanti e indietro, estraendo l'ago dalla parete per circa un terzo della sua lunghezza e reinserendolo per un totale di 4-5 passaggi, eventualmente cambiando durante tali passaggi l'inclinazione dell'ago ruotando o modificando l'angolazione del broncoscopio [11, 12, 19].

Un momento molto importante per la buona riuscita della TBNA è il trattamento dei campioni per l'esame citoistologico. Una volta estratto l'ago dal broncoscopio, il materiale aspirato viene espulso, tramite la stessa siringa con cui si è effettuata la suzione, su di un vetrino. Con un secon-

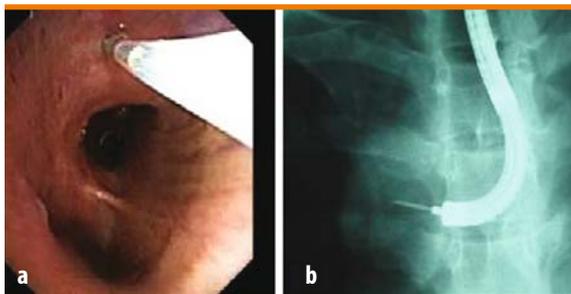


Fig. 5 a, b. TBNA di lesione paratracheale destra (4R). (a) Visione endoscopica; (b) visione in fluoroscopia. Si noti la perpendicolarità dell'ago rispetto alla parete tracheale

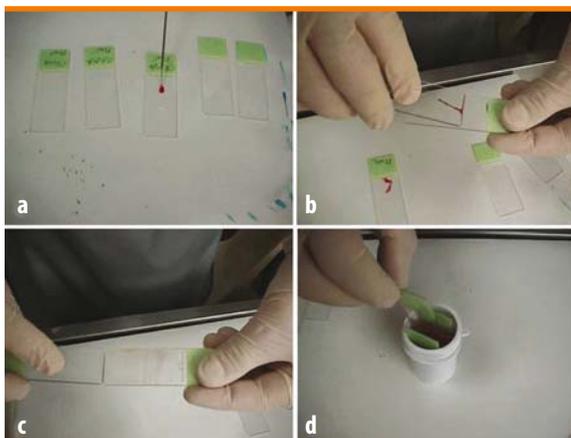


Fig. 6 a-d. Tecnica di preparazione del campione per esame citologico. Il materiale è spinto su un vetrino (a), strisciato con un secondo vetrino (b, c) ed immediatamente posto in un contenitore con alcool al 95% (d)

do vetrino si striscia il campione che deve essere immediatamente fissato in alcool a 95° per evitare artefatti da essiccamento (Fig. 6). Con gli aghi per istologia si può svuotare l'ago direttamente in una provetta contenente formalina oppure si può porre il prelievo su vetrino e recuperare con una pinzetta eventuali frustoli di tessuto da porre in formalina, strisciando il restante campione e ottenendo così materiale sia per esame istologico che citologico [20]. Sebbene diversi lavori dimostrino come la presenza del citopatologo in sala endoscopica e l'esecuzione di un esame citologico estemporaneo migliorino la resa diagnostica della TBNA [21-23], l'immediata valutazione citologica non è un requisito indispensabile. È invece essenziale uno stretto rapporto di collaborazione tra pneumologo e citologo affinché il campione sia trattato nel migliore dei modi in accordo alle esigenze del locale laboratorio di citodiagnostica e affinché la sua interpretazione sia discussa alla luce dei dati clinici e radiologici. L'adeguatezza del campione deve essere stabilita valutando la percentuale di linfociti che devono essere abbondanti per ritenere il materiale realmente proveniente dalle strutture linfonodali. È stata arbitrariamente proposta la soglia del 30% di linfociti al di sotto della quale il campione dovrebbe essere considerato inadeguato [24]. A tal proposito va comunque sottolineato che, anche in presenza di una percentuale di linfociti superiore al 30%, la assenza di cellule neoplastiche non esclude la possibilità di falsi negativi [24]. Il riscontro di sporadiche cellule atipiche non è sufficiente per la formulazione di una diagnosi di certezza ed in tal caso il campione dovrebbe essere considerato dubbio o non diagnostico.

La Tabella 2 riassume le varie fasi e i passaggi nella esecuzione della TBNA.

Tabella 2. Momenti fondamentali nella esecuzione della TBNA

1. Pianificazione dell'esame
 - Definire le lesioni da campionare ed i punti di inserzione dell'ago tramite attenta valutazione della TAC

2. Fase preparatoria
 - Inserire l'ago nel canale di lavoro del broncoscopio (assicurarsi che la punta sia retratta nella guaina e mantenere il fibroscopio in posizione neutra)
 - Estrarre la punta dalla guaina (solo quando l'estremità distale della guaina è visibile al di fuori del broncoscopio)
 - Ancorare la punta dell'ago nello spazio intercartilagineo corrispondente al punto di inserzione, piegando la punta del broncoscopio massimalmente verso la parete
 - Retrarre nel canale di lavoro la parte di guaina eccedente, mantenendo fuori dal broncoscopio solo la punta dell'ago e il cappuccio metallico posto all'estremità distale della guaina

3. Fase di inserzione e aspirazione
 - Inserire l'ago nella parete, usando la tecnica del "jabbing" o del "piggy back"
 - Retrarre leggermente il broncoscopio mantenendo l'ago spinto in avanti e verificare che sia avvenuta la completa penetrazione dell'ago nella parete nel punto desiderato
 - Iniziare l'aspirazione con la siringa applicata all'estremità prossimale della guaina e mantenere l'aspirazione per tutta la durata del campionamento
 - Agitare velocemente l'ago avanti e indietro per circa 10 secondi (con gli aghi da istologia: dopo l'infissione, tirare indietro il mandrino con il meccanismo a vite posto sull'estremità prossimale della guaina ed effettuare movimenti lenti avanti ed indietro, ripetendoli 5 volte, estraendo e reinserendo l'ago per circa un terzo della sua lunghezza)

4. Fase di rimozione dell'ago
 - Rilasciare l'aspirazione, retracts l'ago nella guaina ed estrarlo dal broncoscopio

5. Fase di preparazione del materiale
 - Estrarre nuovamente l'ago, caricare di aria la siringa e spingere il materiale su un vetrino
 - Strisciare il materiale con un secondo vetrino e fissarlo immediatamente in alcool al 95%
 - Con gli aghi da istologia: svuotare direttamente l'ago in una provetta contenente formalina o spingere il materiale su un vetrino e con pinzette rimuovere e fissare in formalina eventuali frustoli di tessuto

Uno dei vantaggi della TBNA, rispetto ai metodi di prelievo chirurgici, è quello di poter effettuare, durante lo stesso esame broncoscopico, prelievi da stazioni linfonodali diverse. Nel caso in cui si verifichi questa esigenza, è necessario iniziare il prelievo dalle stazioni più distali dal punto di vista stadiativo (N3) per poi passare ai linfonodi N2 ed infine agli N1. In tal modo si eviteranno artefatti da contaminazione (non avrà significato dal punto di vista clinico se cellule atipiche provenienti da un linfonodo N3 contamineranno il prelievo eseguito su N2 o N1, perché in ogni caso lo stadio sarà identificato come N3) e si potrà utilizzare lo stesso ago con risparmio in termini di spesa [19].

Al fine di ridurre la possibilità, peraltro estremamente ridotta, di contaminare il campione con cellule atipiche presenti nell'albero bronchiale e quindi di ottenere risultati falsi positivi, si suggerisce di effettuare la TBNA prima di procedere ad altri prelievi, di evitare manovre aspirative nella introduzione del broncoscopio, di evitare l'infissione dell'ago in zone dove la mucosa può essere coinvolta dal processo neoplastico e di rilasciare l'aspirazione prima di estrarre l'ago dalla parete [19].

■ INDICAZIONI, RISULTATI, CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE

Limitatamente alla patologia del distretto ilo-mediastinico (le indicazioni alla TBNA per le lesioni polmonari periferiche e per quelle dei grossi bronchi saranno discusse in altri capitoli di questo trattato), costituiscono indicazione alla effettuazione della TBNA tutte le linfadenomegalie e i processi espansivi che siano a stretto contatto con le vie aeree in modo tale da poter essere raggiunti con una ago di 13-15 mm di lunghezza e per i quali vi sia indicazione clinica alla definizione citoistologica, sia in termini diagnostici che stadiativi. Alcune stazioni linfonodali, come la 5 (linfonodi subaortici, laterali al legamento arterioso) e la 6 (linfonodi paratracheali) sono ovviamente al di fuori delle possibilità diagnostiche della TBNA per la interposizione di grossi vasi tra le vie aeree ed il linfonodo stesso, mentre possono essere approcciati con questa metodica i linfonodi delle stazioni 2 e 4 (paratracheali alti e bassi, sia a destra che a sinistra), 3 (retrotracheali), 7 (sottocarinali), 10, 11 e 12 (linfonodi ilari, interlobari e lobari).

Il ruolo specifico della TBNA nella stadiazione del cancro del polmone e la sua collocazione nell'iter diagnostico-stadiativo di questa patologia in rapporto alle altre metodiche, sono trattati nel capitolo 19 di questo libro. In questa sede si analizzerà la accuratezza globale della tecnica in rapporto ai molteplici fattori in grado di influenzarne i risultati.

Mentre tutti gli autori sono concordi nel ritenere estremamente alta la specificità della TBNA, il cui valore varia dal 96% al 100%, con rare segnalazioni di falsi positivi [13, 25-27], la sensibilità della metodica varia notevolmente nella letteratura dal 15% [28] a valori superiori all'85% [29]. Numerosi sono i fattori che possono influenzare la sensibilità e spiegare tale variabilità di risultati (Tabella 3).

Tabella 3. Fattori in grado di influenzare la resa diagnostica della TBNA

1. Presenza di linfadenomegalie alla TAC [28, 30]
2. Tipo di ago impiegato [25, 29]
3. Sede del linfonodo [8, 24, 25]
4. Dimensioni del linfonodo [25]
5. Numero di prelievi [31]
6. Natura della linfadenopatia [39]
7. Esame citologico estemporaneo [21, 22]
8. Tecniche di guida [48-52]
9. Abilità ed esperienza dell'operatore [53, 54, 55]

La presenza di linfoadenomegalie alla TAC del torace è ovviamente un fattore che influisce sulla sensibilità. In uno studio di Shure e Fedullo [28] la sensibilità è aumentata dal 15% al 38% se si consideravano solo i soggetti con evidenza di linfonodi ingranditi all'esame TAC. Allo stesso risultato sono giunti Utz et al. [30] che hanno riportato una TBNA su linfonodi sottocarinali positiva nel 36% di 88 pazienti con cancro del polmone, raggiungendo tale valore il 43% nei 67 casi con evidenza di linfoadenomegalia, mentre nei 21 pazienti senza tale evidenza la sensibilità è scesa al 10%. Il tipo di ago impiegato è un altro fattore che può influire sui risultati. Shenk et al. [29], in uno studio di confronto tra aghi per citologia e aghi per istologia condotto su 64 pazienti, di cui 55 affetti da metastasi linfonodale, hanno ottenuto con l'ago da 22 G un risultato diagnostico in 29 pazienti mentre con quello da 19 G in 47, con una sensibilità dell'85,5%, statisticamente superiore al 52,7% ottenuto con gli aghi per citologia. In uno studio multicentrico su 360 pazienti, Harrow et al. [25] hanno riportato una positività del 57% con aghi da istologia contro il 41% ottenuto con aghi citologici.

Un ulteriore elemento che può modificare la sensibilità della TBNA è la sede in cui il linfonodo è ubicato. Diversi studi hanno confermato migliori valori di resa diagnostica per i linfonodi localizzati in regione paratracheale destra e sottocarinale, rispetto ai linfonodi paratracheali sinistri [8, 24, 25]. Anche le dimensioni del linfonodo influenzano il valore di sensibilità. Nello studio sopracitato di Harrow et al. [25], mentre non si è ottenuta alcuna positività per linfonodi inferiori ai 5 mm, sono risultati diagnostici il 15% dei prelievi effettuati su linfonodi compresi tra 5 e 9 mm. e tale valore è aumentato in maniera lineare fino a linfoadenomegalie di 2-2,5 cm. Al di sopra di tali dimensioni non si è osservato ulteriore incremento di sensibilità. Il numero ottimale di passaggi da effettuare per ogni singola stazione è un altro importante elemento di discussione. Chin et al. [31], in un lavoro effettuato per valutare l'effetto cumulativo di passaggi di ago ripetuti per ogni singola stazione, hanno dimostrato che il numero di campioni positivi ottenuto alla prima TBNA (42%) aumenta con successivi aspirati fino al 57% del settimo prelievo. Poiché l'incremento di sensibilità è minimo dopo il quarto passaggio, gli autori suggeriscono di effettuare routinariamente almeno quattro prelievi per ogni linfonodo campionato.

La natura della linfoadenopatia costituisce un altro fattore in grado di influenzare la resa diagnostica della TBNA, la cui utilità si ha non solo nella stadiazione del cancro del polmone, ma anche nella diagnosi di condizioni cliniche, maligne e non, che si esprimono con coinvolgimento linfonodale o con processi espansivi a livello mediastinico. Lo stesso cancro del polmone può non di rado presentarsi senza alterazioni endobronchiali ma solo con evidenza di linfoadenomegalie mediastiniche. La TBNA risulta in questi casi l'unico metodo con cui è possibile ottenere una qualificazione diagnostica e ciò si verifica in una percentuale che va dal 18% al 38% [24, 25]. La Figura 7 illustra un caso esemplificativo in cui la TBNA costituisce il solo metodo in grado di consentire una diagnosi broncoscopica (mucosa indenne, parete compressa ab estrinseco). Si può tranquillamente affermare che il non utilizzo della TBNA in casi analoghi costituisce uno splendido esempio di broncoscopia mal condotta e di "malpractice". Per quanto concerne le altre patologie, a prescindere dalla sarcoidosi, in cui la TBNA è divenuta uno standard diagnostico [20, 32-36] e di cui si parlerà in altro capitolo di questo libro, sono state riportate con l'utilizzo della TBNA diagnosi di linfoadenite tubercolare [37, 38] (Fig. 8), di linfoma [10, 39, 40], di disordini linfoproliferativi post-trapianto [41], di infezioni da criptococco [42], di istoplasmosi [39], di gozzo intratoracico [39], di mesotelioma [43, 44], di timoma [45], di carcinoide [46], di metastasi di rhabdomyosarcoma uterino [47] e di altre neoplasie extratoraciche [39, 45]. La sensibilità della TBNA è maggiore nelle lesioni maligne rispetto alle benigne e, nell'ambito dei tumori, i risultati migliori si hanno nel carcinoma a piccole cellule (87%) e i peggiori nei linfomi (50%), mentre per le lesioni benigne la migliore resa diagnostica si ha nella sarcoidosi [39].

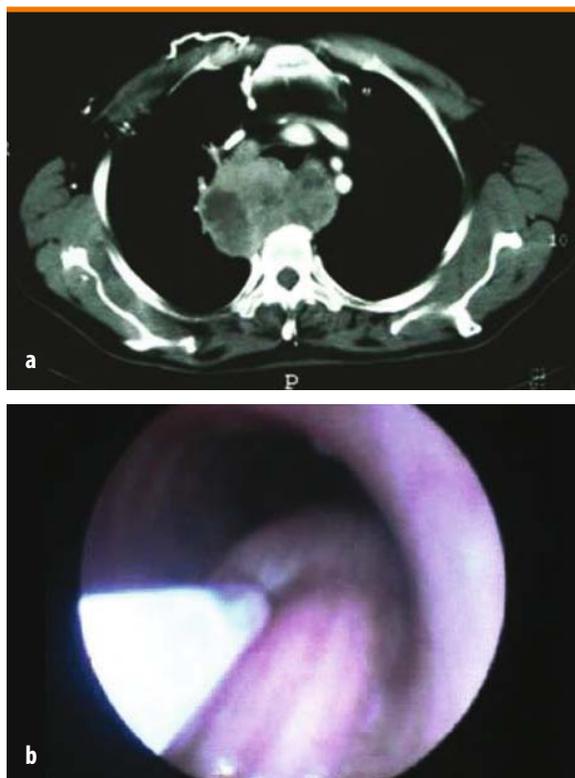


Fig. 7 a, b. Voluminoso processo espansivo retrotracheale (a). Prima di giungere alla nostra osservazione, il paziente era stato sottoposto a 3 broncoscopie in cui non era stata impiegata la TBNA e che non erano risultate diagnostiche (la mucosa tracheale non appare interessata dal processo neoplastico ma si osserva unicamente una compressione ab estrinseco della parete). La TBNA (b) ha dimostrato trattarsi di adenocarcinoma

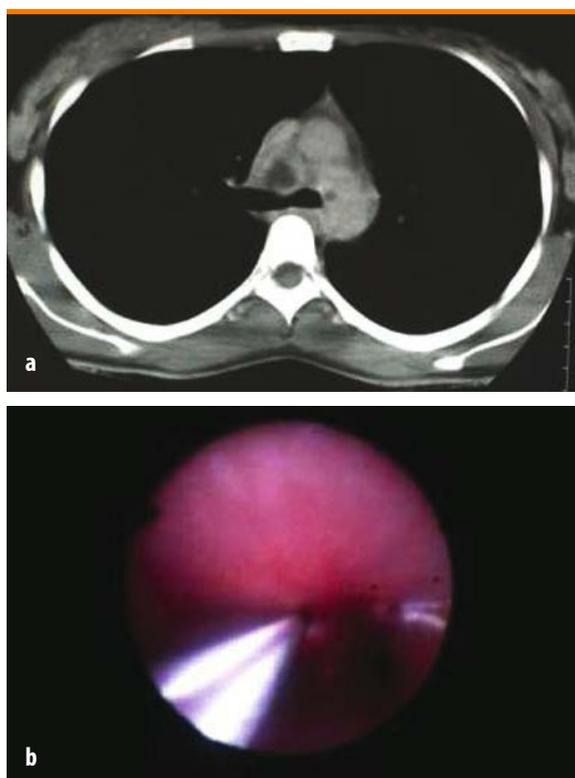


Fig. 8 a, b. Linfadenomegalia con area centrale necrotica in sede carinale anteriore (a). L'esame colturale del materiale ottenuto con TBNA (b) ha evidenziato bacilli alcool-acido resistenti (negativi erano risultati ripetuti esami dell'escreato e il bronco-lavaggio)

Come già accennato nel paragrafo precedente, la presenza del citopatologo in sala endoscopica e la possibilità di eseguire un esame citologico estemporaneo appare un fattore in grado di migliorare la sensibilità della TBNA. Devenport [21], in un campione di 161 pazienti, ha dimostrato un incremento di resa diagnostica dal 31% al 56% con l'esame citologico estemporaneo e, allo stesso modo, Diette et al. [22] hanno ottenuto una sensibilità del 50% e dell'81% rispettivamente senza e con valutazione citologica immediata.

Al fine di migliorare la resa diagnostica della TBNA, sono stati inoltre proposti sistemi di guida con lo scopo di facilitare il centraggio del linfonodo. Sebbene siano stati utilizzati diversi metodi, come la broncoscopia virtuale [48], la TAC scopia [49] e i sistemi di navigazione con segnali elettromagnetici [50], quello che negli ultimi anni ha riscosso maggiore interesse è senza dubbio l'ecografia endobronchiale (EBUS) [51]. In uno studio randomizzato condotto su 200 pazienti, 100 dei quali sottoposti a TBNA convenzionale e 100 a TBNA previa individuazione con EBUS della sede linfonodale, Herth et al. [52] hanno ottenuto una sensibilità rispettivamente del 74% e dell'86% per i linfonodi sottocarinali (differenza statisticamente non significativa) e del 58% e dell'84% per i linfonodi delle altre stazioni (differenza statisticamente significativa a favore dell'utilizzo dell'EBUS). A commento di questi dati deve essere sottolineato come l'EBUS sia una metodica di non facile apprendimento ed utilizzo e che gli autori del citato lavoro sono tutti esperti di fama internazionale nel campo dell'ecografia endobronchiale. In ogni caso, se si ha esperienza e possibilità di utilizzo di tale metodica, questa può senz'altro essere di aiuto, specie in particolari stazioni come le paratracheali alte (dove non ci sono punti di reperi individuabili endoscopicamente) e la finestra aorto-polmonare o nel caso di linfonodi di piccole dimensioni. La mancata disponibilità dell'ecografia endobronchiale non deve però costituire un limite all'utilizzo della TBNA.

Al di là degli elementi fin qui citati, forse il più importante fattore che può influenzare la sensibilità della TBNA è costituito dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore. Haponik et al. [53] hanno dimostrato che la resa diagnostica della metodica aumenta dal 21,4% al 47,6% durante un periodo di tre anni di pratica e di interventi educazionali. De Castro et al. [54] hanno riscontrato che la sensibilità di un operatore esperto era del 77% mentre quella di un operatore senza specifica esperienza nella TBNA era del 23,5%. Tale valore risale però al 78% dopo un periodo di addestramento di 24 mesi. Analogamente Hsu et al. [55] hanno più di recente riportato un incremento della sensibilità diagnostica dal 33% all'80,5% durante 3 anni di applicazione e pratica. Uno dei motivi principali per cui la TBNA è largamente sottoutilizzata sia in Europa che negli Stati Uniti [56, 57] è legato al fatto che molti pneumologi, avendo ottenuto risultati deludenti con i primi tentativi, abbandonano la metodica. I dati citati dimostrano in maniera evidente che tale atteggiamento non trova giustificazione e che una pratica costante ed un programma educativo adeguato sono i presupposti essenziali per ottimizzare il rendimento diagnostico della TBNA.

I numerosi lavori pubblicati sulla TBNA confermano la sicurezza della metodica e dovrebbero assicurare coloro che non praticano questa tecnica per timore di complicanze. Le rare complicazioni segnalate sono: pneumotorace [8], pneumomediastino [25], emomediastino [58-60], batteriemia [61], pericardite [62] e sanguinamento severo intratracheale [63]. Nessuna di queste complicanze ha determinato problemi clinici importanti ed i tre casi di emomediastino riportati si sono tutti risolti spontaneamente in una settimana, senza necessità di particolari interventi terapeutici.

Per quanto concerne le controindicazioni valgono le raccomandazioni proposte dal Gruppo di Studio di Endoscopia Toracica dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri negli Standard Operativi e Linee Guida in Endoscopia Toracica [64]. Controindicazione assoluta è una coagulopatia severa (piastrine < 30000 e/o PT > 30 secondi) mentre le condizioni ad altissimo rischio so-

no le stesse di una broncoscopia ispettiva (aritmie cardiache severe, ipossiemia grave refrattaria, cardiopatia ischemica instabile, scompenso cardiaco congestizio, broncospasmo in atto).

Da quanto sin qui esposto, risulta evidente l'importanza diagnostica e stadiativa della TBNA che, confermandosi metodica efficace e sicura, riveste un ruolo essenziale nella moderna broncologia. Non vi sono ragioni valide perché questo strumento, senza del quale una attività broncoscopica non può considerarsi completa ed ottimale, non entri nell'uso routinario al pari delle pinze e degli altri metodi di prelievo comunemente impiegati nella broncoscopia diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S (1968) Flexible bronchofiberscope. *Keio J Med* 17:1
2. Schieppati E (1949) La puncton mediastinal traves del espolon traquel. *Rev As Med Argent* 63:497-499
3. Brouet G, Paley PY, Marche J, Lavergne H (1953) La ponction pour cyto-diagnostic des adénopathies péri-tracheo-bronchiques isolées. *J Fr Med Chir Thor* 7:593-598
4. Euler HE, Strauch J, Witte S (1955) Zur Cytodiagnostik Mediastinaler. *Geschwulste Arch Ohr-Usw Heilk Hals-Usw Heilk* 167:376-383
5. Wang KP, Terry PB, Marsh B (1978) Bronchoscopic needle aspiration of paratracheal tumors. *Am Rev Respir Dis* 118:17-21
6. Oho K, Kato H, Ogawa I et al (1979) A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use (letter to the editor). *Chest* 76:492
7. Wang KP, Terry PB (1983) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 127:344-347
8. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S (1983) Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 84:571-576
9. Wang KP, Haponik EF, Gupta PK, Erozan YS (1984) Flexible transbronchial needle aspiration. Technical consideration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93:233-236
10. Wang KP (1985) Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histology specimens. *Chest* 88:860-863
11. Wang KP (1994) Transbronchial needle aspiration: how I do it. *J Bronchol* 1:63-68
12. Wang KP (1994) Transbronchial needle aspiration to obtain histology specimen. *J Bronchol* 1:116-122
13. Wang KP (1995) Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy. *Chest* 106:588-593
14. Wang KP (1998) Continued effort to improve the sensitivity of transbronchial needle aspiration. Editorial. *Chest* 114:4-5
15. Gasparini S, Bavieri M, Bosio G et al (2004) Carcinoma polmonare non a piccole cellule: l'ottimizzazione della stadiazione. In: De Marinis F, Scagliotti GV (eds) *Strategie diagnostico-terapeutiche per la pneumologia oncologica del futuro*. Ed. AIPO Scientifica, Pisa, pp 27-40
16. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S (1978) Lymph node mapping and curability of various levels of metastases in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76:832-839
17. American Joint Committee on Cancer (1992) Lung. In: Beahrs OH, Hensen DE, Hutter RVP et al (eds) *Manual for staging cancer*, 4th edition. Lippincott, Philadelphia, pp 115-121
18. Mountain CF, Dresler CM (1997) Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718-1723
19. Dasgupta A, Mehta AC (1999) Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. *Clin Chest Med* 20:39-51
20. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2003) The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 124:2126-2130
21. Davenport RD (1998) Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest* 98:59-61
22. Diette GB, White P Jr, Terry P et al (2000) Utility of on-site cytopathology assesment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy. *Chest* 117:1186-1190
23. Gasparini S (2005) It is time for this "Rose" to flower (Editorial). *Respiration* 72:129-131
24. Patelli M, Agli Lazzari L, Poletti V et al (2002) Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 73:407-411
25. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J et al (2000) The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 161:601-607
26. Cropp AJ, Di Marco AF, Lankerani M (1984) False positive transbronchial needle aspiration in bronchogenic carcinoma. *Chest* 85:696-697

27. Carlin BW, Harrell JH II, Fedullo PF (1989) False positive transcarinal needle aspirate in the evaluation of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 140:1800-1802
28. Shure D, Fedullo PF (1984) The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 86:693-696
29. Shenk DA, Chambers SL, Derdak S et al (1993) Comparison of the Wang 19-Gauge and 22-Gauge needles in the mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 147:1251-1258
30. Utz JP, Ashok MP, Edell ES (1993) The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 104:1012-1016
31. Chin R Jr, McCain TW, Lucia MA et al (2002) Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer. How many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med* 166:377-381
32. Pauli G, Pelletier A, Bohner C et al (1984) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 85:482-484
33. Wang KP, Johns CJ, Fuenning C, Terry PB (1989) Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:298-300
34. Morales MCF, Patefield AJ, Strollo PJ, Schenk DA (1994) Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 106:709-711
35. Bilaceroglu S (1999) Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:217-213
36. Bilaceroglu S, Mehta AC, Light R (2004) Transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis. *J Bronchol* 11:54-61
37. Baron KM, Aranda CP (1991) Diagnosis of mediastinal mycobacterial lymphadenopathy by transbronchial needle aspiration. *Chest* 100:1723-1724
38. Bilaceroglu S, Gunell O, Eri N et al (2004) Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Chest* 126:259-267
39. Sharafkhaneh A, Baaklini W, Gorin AB, Green L (2003) Yield of transbronchial needle aspiration in diagnosis of mediastinal lesions. *Chest* 124:2131-2135
40. Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, Yilmaz V (2004) Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-Gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 125:527-531
41. Ghamande S, Rafanan A, Dweik R et al (2002) Role of transbronchial needle aspiration in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 122:985-989
42. Malabonga VM, Basti J, Kamholz SL (1991) Utility of bronchoscopic sampling techniques for cryptococcal disease in AIDS. *Chest* 99:370-372
43. Selcuk ZT, Hafiz MA, Wang KP (1997) Malignant pleural mesothelioma diagnosed by transbronchial needle biopsy. *J Bronchol* 4:136-138
44. Casoni GL, Bigliuzzi C, Vailati P et al (2004) Diagnosis of pleural mesothelioma by transbronchial needle aspiration/biopsy of mediastinal lymph node. *J Bronchol* 11:186-187
45. Gasparini S, Zuccatosta L, De Nicolis M (2000) Transbronchial needle aspiration of mediastinal lesions. *Monaldi Arch Chest Dis* 1:29-32
46. Baram D (2004) Comparison of the diagnostic accuracy of transbronchial needle aspiration for bronchogenic carcinoma and other malignancies. *J Bronchol* 11:87-91
47. Goldstein LS, Kavaru MS, Meli Y et al (1999) Uterine rhabdomyosarcoma metastatic to mediastinal lymph nodes: diagnosis by transbronchial needle aspiration. *South Med J* 92:84-87
48. Haponik EF, Aquino SL, Vining DJ (1999) Virtual bronchoscopy. *Clin Chest Med* 20:201-217
49. White CS, Templeton PA, Hasday JD (1997) CT-assisted transbronchial needle aspiration: usefulness of CT fluoroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 169:393-394
50. Solomon SB, White P Jr, Wiener CM et al (2000) Three-dimensional CT-guided bronchoscopy with a real-time electromagnetic position sensor: a comparison of two image registration method. *Chest* 118:1783-1787
51. Herth FJ, Becker HD, Ernst A (2003) Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. An experience in 242 patients. *Chest* 123:604-607
52. Herth FJ, Becker HD, Ernst A (2004) Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. A randomized trial. *Chest* 125:322-325
53. Haponik EF, Cappellari JO, Chin R et al (1995) Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1998-2002
54. De Castro FR, Diaz Lopez F, Serdà GJ et al (1997) Relevance of training in transbronchial fine-needle aspiration technique. *Chest* 111:103-105
55. Hsu LH, Liu CC, Ko JS (2004) Education and experience improve the performance of transbronchial needle aspiration. A learning curve at a cancer center. *Chest* 125:532-540

56. Prakash UBS, Offord KB, Stubs SE (1991) Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 100:1668-1675
57. Smyth CM, Stead RJ (2002) Survey of flexible fiberoptic bronchoscopy in the United Kingdom. *Eur Respir J* 19:458-463
58. Kucera RF, Wolfe GK, Perry ME (1986) Hemomediastinum after transbronchial needle aspiration. *Chest* 90:466
59. Lazzari Agli L, Trisolini R, Burzi M, Patelli M (2002) Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration. *Chest* 122:1106-1107
60. Talebian M, Recanatini A, Zuccatosta L, Gasparini S (2004) Hemomediastinum as a consequence of transbronchial needle aspiration. *J Bronchol* 11:178-181
61. Watts WJ, Green RA (1984) Bacteremia following transbronchial fine needle aspiration. *Chest* 85:295
62. Epstein SK, Winslow CJ, Brecher SM, Faling LJ (1992) Polymicrobial bacterial pericarditis after transbronchial needle aspiration. *Am Rev Respir Dis* 146:523-525
63. Nierhoff N, Knoblauch A (1993) Arterielle intratracheale Blutung nach Nadelaugbiopsie eines paratrachealen Lymphomes. *Schweiz Med Wochenschr* 123[Suppl 53]: 29
64. AIPO, Gruppo di Studio Endoscopia Toracica (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355

La fibrobroncoscopia (FBS) è considerata una procedura sicura, tuttavia sono possibili eventi avversi quali l'ipossiemia, le emorragie, lo pneumotorace. La FBS e le procedure ad essa correlate possono determinare alterazioni degli scambi gassosi a livello polmonare, che possono essere conseguenti al tipo di procedura diagnostica (per esempio il lavaggio bronco-alveolare o la biopsia endoscopica del polmone), alla durata dell'esame, alle condizioni cliniche generali ed alla sottostante patologia respiratoria. Non va mai sottovalutato il fatto che molti pazienti sottoposti a FBS, sono affetti da processi morbosi cui molto spesso conseguono alterazioni funzionali respiratorie anche importanti. La FBS in pazienti adulti può produrre un declino della tensione parziale di ossigeno arterioso fino a 20 mmHg, è quindi indispensabile "monitorare" costantemente la funzione respiratoria durante l'esame [1-5].

Un metodo per monitorare l'ossigenazione, è la valutazione della saturazione in ossigeno della emoglobina del sangue arterioso (SpO_2). La SpO_2 è un parametro misurabile sul sangue arterioso e normalmente è ricavata dal rapporto percentuale fra la ossiemoglobina ed il totale dell'emoglobina presente nel sangue. La pulsossimetria è un metodo indiretto, non invasivo, facile ed accurato per la rilevazione della SpO_2 e quindi per la valutazione dello stato di ossigenazione dei pazienti; è possibile ottenere il monitoraggio continuo in tempo reale della SpO_2 del sangue arterioso, senza causare alcun *disconfort* ai pazienti. I pulsossimetri sono strumenti accurati, con un margine di errore del 3% in un range di 70%-100% di saturazione; possono dare un errato rilevamento in alcune situazioni: metaemoglobinemia, carbossiemoglobinemia, ipotensione con vasocostrizione, ipotermia, farmaci vasocostrittori, anemia, colori vitali (blu di metilene) intravasali, pigmenti (bilirubina) e smalto sulle unghie [6-9]. Il pulsossimetro è uno spettrofotometro che rileva e calcola l'assorbimento differenziale della luce della emoglobina ossidata e ridotta. Il principio fisico della pulsossimetria è basato sul coefficiente di assorbimento della luce rossa ed infrarossa della emoglobina ossidata e di quella ridotta, nonché del diverso contenuto in sangue arterioso di un determinato volume corporeo di base e durante la pulsazione cardiaca. Il rilevatore del pulsossimetro ha una forma tipicamente a pinza, viene di norma posto a cavallo del polpastrello di un dito della mano (o del lobo dell'orecchio), una valva ha l'emittente di luce, quella opposta il rilevatore (Fig. 1). La luce attraversa l'intero spessore del dito: i tessuti, i vasi arteriosi ed i vasi venosi; si assume che questi rimangano costanti nel tempo ad eccezione della quota di sangue arterioso pulsato in fase sistolica (Fig. 2); il *software* del pulsossimetro calcola la SpO_2 del sangue arterioso sulla base dell'assorbimento di luce rossa ed infrarossa, di base e durante le pulsazioni. La pulsossimetria correla molto bene con le misure della saturazione effettuate *in vitro* su sangue arterioso mediante emogasanalisi [10]. Valori normali della SpO_2 sono compresi fra 95% e 100%, fra il 90% ed il 95% sono correlati ad una lieve ipo-ossigenazione, valori sotto al 90% indicano uno stato di ipossiemia; naturalmente ciò va rivalutato in funzione del tempo: brevi periodi di desaturazione non determinano gravi ripercussioni emogasanalitiche sulla pressione parziale di ossigeno; periodi prolungati determinano certamente alterazioni anche gravi della ossigenazione.



Fig. 1. Il rilevatore del pulsossimetro ha una forma a pinza, viene posto a cavallo del polpastrello di un dito della mano (o del lobo dell'orecchio), una valva ha l'emittente di luce, quella opposta il rilevatore

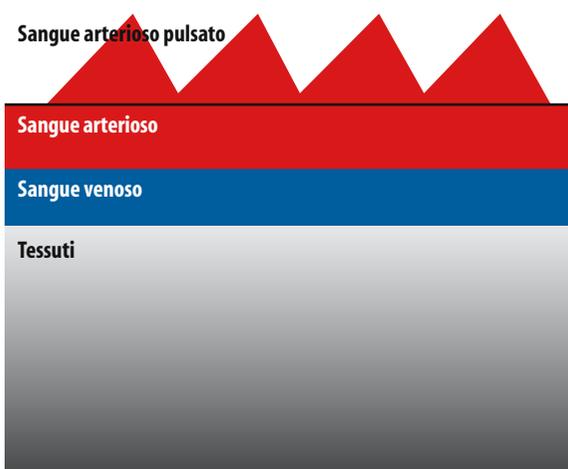


Fig. 2. Rappresentazione schematica degli strati attraversati dalla luce emessa dal pulsossimetro che attraversa l'intero spessore del dito: i tessuti, i vasi arteriosi ed i vasi venosi; si assume che questi rimangano costanti nel tempo ad eccezione della quota di sangue arterioso pulsato in fase sistolica

Il monitoraggio della SpO_2 permette di valutare in tempo reale lo stato di ossigenazione del paziente, consentendo di modulare durante la FBS l'apporto supplementare di ossigeno (allo scopo di mantenere il valore della SpO_2 maggiore del 90%), oppure di modificare la strategia dell'esame, accorciando i tempi della procedura, o ponendo fine alla indagine.

Per tali ragioni nelle linee guida delle principali associazioni scientifiche (nazionale ed internazionali) è raccomandato l'uso del pulsossimetro e ciò non solo per avere sotto controllo la SpO_2 , ma anche per monitorare la frequenza cardiaca e registrare la comparsa di importanti alterazioni del ritmo cardiaco [11-14]. Ed è per quest'ultimo motivo che le linee guida del Regno Unito raccomandano di non disinserire il dispositivo sonoro del pulsossimetro, sincrono alle pulsazioni cardiache, proprio per cogliere acusticamente in tempo reale, ogni variazione del ritmo cardiaco. È noto che durante FBS si verifica un aumento della frequenza cardiaca e che la ipossiemia e l'ipertensione arteriosa possono essere la causa di aritmie cardiache anche importanti. Inoltre è segnalato che lo stress cardiovascolare e l'ipertensione arteriosa sono evenienze comuni nei soggetti sottoposti a FBS, specialmente se anziani. È documentato che la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche è più frequente nei pazienti che hanno un episodio ipertensivo durante FBS e che la gravità degli eventi cardiaci non può essere predetta dai parametri emogasalitici, funzionali respiratori e di base [15, 16]. In pazienti, specie se anziani, con cardiopatia conclamata o con ipossiemia non correggibile con ossigenoterapia supplementare, è raccomandato associare al pulsossimetro anche il monitoraggio elettrocardiografi-

co, utile per una migliore osservazione delle anomalie del ritmo cardiaco, della frequenza dei battiti ectopici, della comparsa dei segni di ischemia cardiaca.

Durante la esecuzione della FBS anche la misura automatica non invasiva della pressione arteriosa (PA) può essere utile per prevenire i danni causati dal persistere della ipertensione arteriosa. Ipertensione che, come precedentemente segnalato, può essere causa, insieme alla ipossiemia, di gravi conseguenze cardio-circolatorie. Di norma, infine, la PA viene monitorata durante FBS effettuata con paziente in sedazione profonda.

Un argomento parallelo ai monitoraggi in corso di FBS è quello della ossigenoterapia. È patrimonio acquisito che tutti i pazienti, durante e dopo la FBS, devono essere sottoposti a monitoraggio con pulsossimetro, indipendentemente dalla situazione respiratoria di base e dalla eventuale sedazione [17, 18]; è tuttora controverso però, se sia necessario somministrare sempre e costantemente ossigeno supplementare durante FBS, anche nel periodo di osservazione post esame, o se sia meglio utilizzarlo solo quando la SpO_2 scende sotto il 90% [19].

La Figura 3 mostra l'andamento della SpO_2 (valore medio con ds) rilevata durante FBS in 230 pazienti non sedati, cui veniva somministrato ossigeno supplementare solo quando la saturazione scendeva oltre il 90%. Prima dell'inizio della FBS la SpO_2 media è 96,3% (range 85%-99%); immediatamente dopo l'inserzione del broncoscopio si registrava un lieve incremento della SpO_2 , in media dello 0,6% ($p<0,01$), con valore di picco dopo 150 s. La SpO_2 , mostra un continuo decremento tempo-correlato, fino ad un valore medio di 2,2% ($p<0,01$) al termine dell'esame, rispetto al valore più alto. Dopo l'estrazione del broncoscopio la curva mostra una lieve progressione della desaturazione per circa 2 minuti e mezzo (2,1% rispetto ai valori di base, $p<0,001$) [20]. La Figura 4 mostra il confronto della curva pulsossimetrica di tre gruppi di pazienti (pz), non sedati, sottoposti a FBS: il primo (72 pz) cui non è mai stato somministrato ossigeno supplementare, il secondo (151 pz) cui è stato somministrato ossigeno supplementare solo dopo desaturazione (sotto il 90%), il terzo (144 pz) cui è stato somministrato ossigeno supplementare dall'inizio dell'esame fino al termine del periodo di osservazione dopo l'esame. Durante l'esecuzione dell'esame non sono state osservate differenze significative della SpO_2 fra i tre gruppi. Viceversa, nel periodo di osservazione dopo l'esame l'andamento della SpO_2 nel gruppo dei pazienti sottoposti sempre a ossigenoterapia è significativamente migliore rispetto ai pazienti degli altri due gruppi [21]. In altre parole, il trattamento con ossigeno supplementare durante la FBS riduce le desaturazioni nel periodo post-broncoscopia.

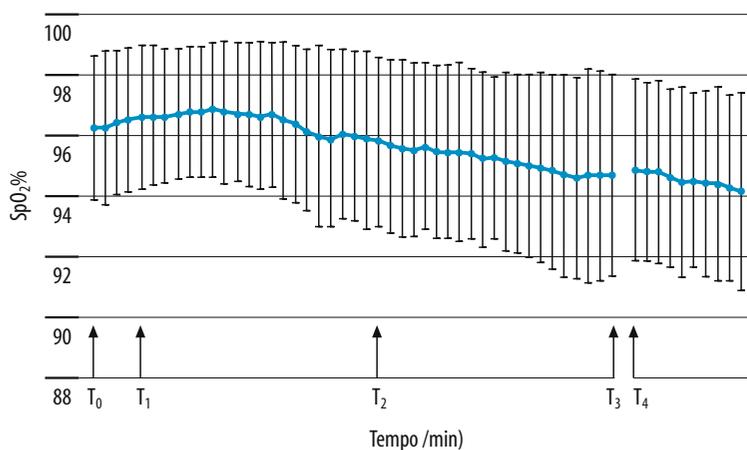


Fig. 3. Monitoraggio della SpO_2 durante FBS (media dei valori di tutti i pazienti con deviazione standard, rilevati ogni 15 s): T₀=fine della preparazione prima dell'esame; T₁=inizio della FBS; T₂=5 min di FBS; T₃=10 min di FBS; T₄=inizio periodo di recupero dopo FBS

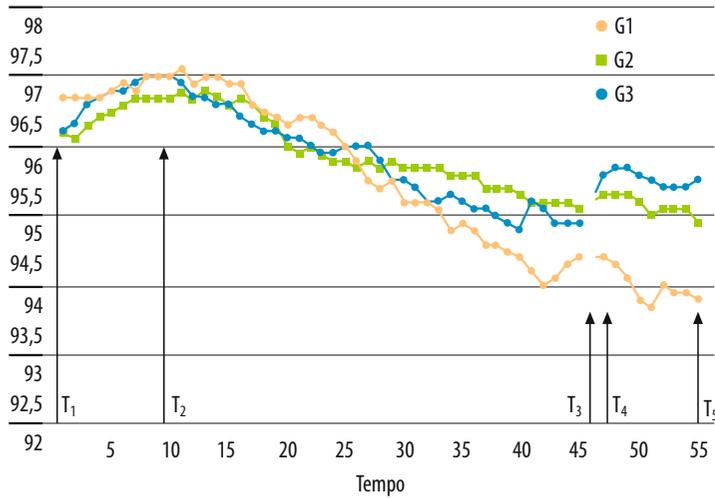


Fig. 4. Monitoraggio della SpO₂ durante FBS. G1=pazienti non sottoposti ad ossigenoterapia durante FBS; G2=pazienti sottoposti ad ossigenoterapia durante FBS solo se SpO₂ <90%; G3=pazienti sottoposti ad ossigenoterapia durante e dopo FBS. T1=inizio della FBS; T2=150s di FBS; T3=10 min di FBS; T4=inizio periodo di recupero dopo FBS; T5=2 minuti e mezzo di recupero dopo FBS

Infine, la Figura 5 mostra il confronto dei valori della pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca fra due gruppi di pazienti sottoposti a FBS in sedazione profonda: il primo gruppo è stato trattato con midazolam 0,05 mg/Kg ev, il secondo con midazolam 0,05 mg/Kg ev e remifentanil 0,1 mg/Kg/min. Sono stati monitorati i parametri emodinamici: pressione arteriosa sistolica, diastolica, frequenza cardiaca; parametri respiratori: SpO₂, frequenza respiratoria, eventi tussivi/min; il grado di sedazione. I pazienti trattati con associazione di midazolam e remifentanil mostrano una maggiore stabilità emodinamica ($p < 0,05$) [22].

In conclusione, durante FBS è indispensabile il monitoraggio continuo della SpO₂ e della frequenza cardiaca anche nel periodo di osservazione post-esame. Il monitoraggio elettrocardiografico può essere riservato solo ai pazienti cardiopatici. Altri parametri quali la pressione arteriosa e la frequenza respiratoria vanno controllati prima, durante e dopo l'esame e monitorati solo in casi particolari o durante sedazione profonda.

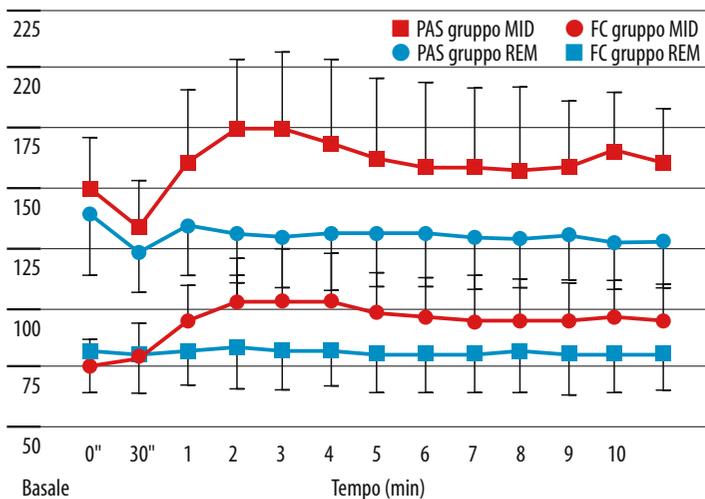


Fig. 5. Monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca in due gruppi di pazienti sottoposti a FBS in sedazione profonda. In rosso i parametri dei pazienti gruppo MID; in blu i parametri dei pazienti gruppo REM. PAS=pressione arteriosa sistolica; FC=frequenza cardiaca; REM=pazienti sedati con midazolam e remifentanil; MID=pazienti trattati solo con midazolam

BIBLIOGRAFIA

1. Grant IW (1986) Hazards of bronchoscopy. *Br Med J* 293:955
2. Karetzky MS, Garvey JW, Brandstetter RD (1974) Effect of fiberoptic bronchoscopy on arterial oxygen tension. *N Y State J Med* 74:62-63
3. Pirozynski M, Sliwinski P, Zielinski J (1988) Effect of different volumes of BAL fluid on arterial oxygen saturation. *Eur Respir J* 1:943-947
4. Gibson PG, Breit SN, Bryant DH (1990) Hypoxia during bronchoalveolar lavage. *Aust N Z J Med* 20:39-43
5. Stanopoulos IT, Pickering R, Beamis JF, Martinez FJ (1995) Oximetric monitoring during routine, oxygen-supplemented flexible bronchoscopy: what role does it have. *J Bronchol* 2:5-11
6. Schnapp LM, Cohen NH (1990) Pulse oximetry. Uses and abuses. *Chest* 98:1244-1250
7. [No authors listed] (1993) The use of pulse oximetry during conscious sedation. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 270:1463-1468
8. Hutton P, Clutton-Brock T (1993) The benefits and pitfalls of pulse oximetry. *BMJ* 307:457-458
9. [No authors listed] (1992) Noninvasive blood gas monitoring: a review for use in the adult critical care unit. Technology Subcommittee of the Working Group on Critical Care, Ontario Ministry of Health. *CMAJ* 146:703-712
10. Mihm FG, Halperin BD (1985) Noninvasive detection of profound arterial desaturations using a pulse oximetry device. *Anesthesiology* 62:85-87
11. American Thoracic Society (1987) Medical Section of the American Lung Association. Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. *Am Rev Respir Dis* 136:1066
12. Brimacombe J, Berry A (1994) Guidelines for care during bronchoscopy. *Thorax* 49:528
13. Gruppo di Studio di Endoscopia Toracica dell'AIPO (1997) Standard operativi e Linee guida in Endoscopia Toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
14. Committee of the British Thoracic Society (2001) British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of the Standards of Care Thorax 56[suppl 1]:i1-i21
15. Davies L, Mister R, Spence DP et al (1997) Cardiovascular consequences of fibreoptic bronchoscopy. *Eur Respir J* 10:695-698
16. Markou NK, Kanakaki MC, Boutzouka E et al (1999) Fluctuations in gas exchange and cardiovascular parameters during flexible bronchoscopy. *J Bronchol* 6:241-246
17. Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE (1991) Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 100:1668-1675
18. Colt HG, Prakash UBS, Offord KP (2000) Bronchoscopy in North America: survey by the American Association for Bronchology, 1999. *J Bronchoscopy* 7:8-25
19. Jones AM, O'Driscoll R (2001) Do all patients require supplemental oxygen during flexible bronchoscopy? *Chest* 119:1906-1909
20. Ravenna F, Pasquini C, Caramori G et al (1993) Il razionale dell'impiego del pulso-ossimetro nelle indagini fibrobroncoscopiche. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 8:60-61
21. Ravenna F, Caramori G, Pasquini C et al (1994) Supplemental oxygen during fiberoptic bronchoscopy. 8th World Congress for Bronchology and World Congress for BronchoEsophagology, Munich, Germany, p 129
22. Barillari D, Verri M, Volta CA et al (2003) Sedazione per la broncoscopia diagnostica in day hospital: confronto fra Midazolam e Midazolam/Remifentanil. *Minerva Anesthesiol* 9:197-198

Nicola Facciolongo

DEFINIZIONE DI COMPLICANZE

VALUTAZIONE DEL RISCHIO ENDOSCOPICO

CONSIGLI UTILI

- Emorragia
- Pneumotorace
- Ipossiemia

DEFINIZIONE DI COMPLICANZE

Per complicanza si intende qualunque evento avverso occorso al paziente prima durante o immediatamente dopo la procedura endoscopica e che sia sicuramente in relazione e conseguente alla metodica stessa. Le complicanze insorte durante broncoscopia sono da sempre argomento dibattuto, ma trattato in letteratura in maniera saltuaria, settoriale e prevalentemente legata a casistiche personali. Studi pubblicati su ampi campioni o multicentrici sono molto rari e datati. Nel 1974, per primi Credle et al. [1] pubblicarono un lavoro retrospettivo sulle complicanze insorte in broncoscopia, svolto su di 24521 broncoscopie riportando una mortalità dello 0,1% e un'incidenza di complicanze maggiori dello 0,8%. Nel 1976 Suratt [2] pubblicò un lavoro molto simile ma con un campione di 48000 procedure. La mortalità riportata fu dello 0,03% e le complicanze maggiori dello 0,3%. Nel 1978 Pereira [3] pubblicò il primo studio prospettico multicentrico con un campione di 908 pazienti registrando una mortalità pari allo 0,1% e incidenza di complicanze maggiori pari all'1,7%. Altri autori hanno riportato, sempre su studi retrospettivi, percentuali di incidenza più alte come Dreisen [4] che ha riportato su 205 procedure una mortalità dello 0,5% e una incidenza di complicanze maggiori e minori rispettivamente del 5% e 6%, mentre Burger [5] ha riportato una incidenza di emorragie e pneumotorace pari al 30,2% su un campione di 78 pazienti esaminati. Negli ultimi 20 anni, gli studi pubblicati in letteratura su questo argomento sono stati sporadici e per trovare uno studio su grossi numeri bisogna riferirsi agli studi di Simpson e Smyth [6, 7] del 1986 e 2002 che riportavano una incidenza di mortalità e di complicanze maggiori rispettivamente dello 0,04% e 0,12%.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO ENDOSCOPICO

Prima di eseguire un esame endoscopico è indispensabile eseguire una valutazione di rischio del paziente. Questa valutazione consiste prevalentemente nel raccogliere un'anamnesi accurata di tutte le malattie eventualmente preesistenti, di eventi gravi occorsi in epoche recenti come infarto acuto del miocardio, ictus cerebri etc. e la presenza di malattie che rappresentano un rischio specifico per la manovra che si intende effettuare (ad es., gravi malattie ematologiche in pazienti candidati alla biopsia trans-bronchiale, TBB). Il rischio endoscopico è stato quantizzato

e suddiviso in tre classi [8] che comprendono pazienti a basso rischio endoscopico, ad alto rischio endoscopico e ad altissimo rischio endoscopico a seconda delle comorbidità presenti e del tipo di manovra endoscopica che si deve eseguire (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione del rischio endoscopico in relazione alle comorbidità presenti ed alle procedure

Controindicazione assoluta

Coagulopatia severa (PLT < 30000 e/o PT 30 s)	Solo per biopsie trans-bronchiali (TBB)
---	---

Condizione alto rischio

Asma bronchiale instabile
Sindrome cavale superiore
Metastasi cerebrali
BPCO con FEV₁ < 1 l
Insuff. respiratoria globale ipercapnica
IMA recente fra 6 settimane e 6 mesi

Condizione altissimo rischio

Aritmie cardiache severe	- Bradicardia sinusale < 40 bpm - Fibrillazione atriale con alta risposta ventricolare - Tachicardia sopraventricolare > 140 bpm - Extrasistolia ventricolare > 50 per ora	
Broncospasmo in atto		
Cardiopatia ischemica instabile	- IMA recente < 6 settimane - Angina instabile - Ischemia in atto	
Ipossiemia grave refrattaria		
Scompenso cardiaco congestizio		
Coagulopatia severa	< 50000 PLT e PTT > 30 s	solo per BB e TBB
Ipertensione polmonare		solo per TBB
Pneumectomia anatomica o funzionale		solo per TBB
Uremia	Creatinina > 3 mg/dl	solo per TBB
Conta PLT tra 30000 e 50000		solo per TBB
PLT < 10000		solo per BAL
Paz. ventilato meccanicamente con PaO ₂ < 70 mmHg con FiO ₂ > 70% e una PEEP 15 cmH ₂ O e/o broncospasmo in atto		solo per BAL

BB, biopsia bronchiale; TBB, biopsia trans-bronchiale; BAL, lavaggio bronco-alveolare

Da questa articolata classificazione si evincono due concetti fondamentali:

- praticamente non esistono condizioni di rischio che impongono una controindicazione assoluta alla esecuzione dell'esame endoscopico, eccezion fatta per la coagulopatia severa in pazienti candidati alla biopsia trans-bronchiale a conferma della sostanziale sicurezza della manovra endoscopica;
- esistono delle condizioni di rischio anche molto elevato determinate dalle condizioni cliniche preesistenti del paziente e che devono quindi essere conosciute e valutate attentamente nella fase pre-endoscopica.

Questo passaggio è estremamente importante, in quanto, prima di eseguire una qualunque manovra endoscopica, essa va pianificata attentamente alla luce dell'obiettivo che si vuole raggiungere, in modo da poter scegliere la procedura endoscopica più idonea con maggiore pro-

babilità di successo diagnostico ma con il più basso rischio possibile. In base alle segnalazioni presenti in letteratura abbiamo suddiviso le complicanze in tre gruppi:

- complicanze che possono insorgere durante la fase di anestesia e premedicazione;
- complicanze che possono insorgere durante la procedura endoscopica vera e propria;
- complicanze che possono insorgere tardivamente dopo l'esecuzione della procedura endoscopica (Tabella 2).

Tabella 2. Classificazione delle complicanze

Premedicazione

Allergiche	
Respiratorie	- Arresto respiratorio - Broncospasmo - Dispnea
Cardiache	- Aritmie - Infarto miocardio - Shock

Procedure

Respiratorie	- Ab-ingestis - Arresto respiratorio - Broncospasmo - Dispnea - Ipossiemia - Laringospasmo
Cardiache	- Aritmie - Arresto cardiaco - Edema polmonare - Sindrome vaso-vagale
Emorragia	- >50-100 cc - <50-100 cc
Pneumotorace	- Parziale - Totale
Neurologiche	- Convulsioni - TIA - Lipotimia - Tremori
Perforazioni	
Rottura strumenti	

Complicanze tardive

Atelettasia	- Muco - Coaguli - Fibrina
Enfisema sottocutaneo	
Febbre non infettiva	
Fistola bronco-pleurica	
Insufficienza respiratoria	
Pat. infettiva	
Pneumotorace	
Insufficienza cardiaca	

La varietà di complicanze elencate nella tabella è elevatissima, ma è da rilevare che le percentuali di insorgenza sono molto basse. In tutte le casistiche le percentuali di incidenza prima citate variano dallo 0,5% al 2,7% e la mortalità è valutata al di sotto dello 0,5% [9, 10]. Le complicanze che più frequentemente vengono citate sono l'emorragia, lo pneumotorace, l'ipossiemia e le complicanze di tipo cardiovascolare, mentre molte altre sono decisamente aneddotiche. Molti autori sono concordi nello stabilire che la biopsia trans-bronchiale presenta un rischio valutato in circa 3 volte superiore a quello di una normale biopsia bronchiale e tale percentuale tende ad aumentare in maniera esponenziale nei pazienti in cui si evidenziano, all'anamnesi, gravi preesistenti patologie [11]. Particolare attenzione va posta nei pazienti con insufficienza renale acuta o cronica, in pazienti con gravi malattie ematologiche e diatesi emorragica, in pazienti immunodepressi o in pazienti posti in ventilazione meccanica in cui il rischio di emorragia o pneumotorace è molto più elevata [12-14]. L'esecuzione di questa metodica con l'ausilio dell'amplificatore di brillantezza, allo scopo di poter prevenire l'insorgenza di complicanze, è indispensabile solo in caso di biopsia mirata su noduli o altro, per evidenti motivi di centratatura, ma, nel caso di patologie polmonari diffuse, l'uso dell'amplificatore non riduce l'incidenza di pneumotorace o emorragie e quindi ormai ritenuto non indispensabile [15]. Per quanto attiene alle procedure operative con broncoscopio rigido o flessibile eseguite in anestesia generale o sedazione profonda, si è osservato che l'incidenza di comparsa di eventi avversi è di circa 3 volte superiore a quello rilevato nelle procedure diagnostiche cui va aggiunto il rischio anestesilogico [16, 17]. D'altra parte questo è facilmente intuibile, dato che i pazienti sottoposti a queste manovre presentano gravissime patologie polmonari spesso asfittiche, con comorbilità e che necessitano di esecuzione di manovre endoscopiche complesse. Non esiste, a tutt'oggi, alcuno studio sistematico che metta in relazione il tipo di complicanza, il tipo di manovra endoscopica e il rischio endoscopico che potrebbe darci informazioni fondamentali sulla possibilità di prevenzione delle complicanze [18]. Quello che è importante sottolineare è che la broncoscopia è una metodica fundamentalmente sicura e a basso rischio di incidenza di complicanze sia in fase diagnostica che operativa a patto che questa venga eseguita nelle migliori condizioni possibili. Affinché questo possa avvenire è necessario disporre di operatori esperti o di endoscopisti in formazione attentamente seguiti da tutor nella esecuzione delle manovre più complicate. È indispensabile informare sempre il paziente in maniera esaustiva e chiara sul tipo di manovra che si va ad eseguire e di tutte le possibili complicanze, mettendolo nelle condizioni di consapevolezza e collaborazione con gli operatori in caso di problemi e di saperle riconoscere precocemente in caso di eventi tardivi [19-23].

È assolutamente mandatario disporre di un'equipe medico-infermieristica di numero adeguato e esperta in manovre di rianimazione cardio-polmonare e intubazione oro-tracheale. Per ultimo, disporre di sistemi di monitoraggio dei parametri vitali che permettano di evidenziare precocemente l'insorgenza di qualunque evenienza avversa.

■ CONSIGLI UTILI

Emorragia

- Pianificare esame e programmare esami a più basso rischio e più alto rendimento.
- Utilizzare uno strumento con adeguato canale operativo (almeno 2,2 mm) per potere eseguire lavaggi ripetuti e aspirazioni adeguate.
- Avere sempre a disposizione fisiologica fredda per lavaggi ripetuti.
- Lavaggi con adrenalina stando attenti ai dosaggi utilizzati.

- Posizionare il paziente in decubito laterale sul polmone interessato dall'emorragia per salvaguardare quello sano.
- Avere sempre a disposizione catetere con palloncino di diametro adeguato (almeno 7 F) per eseguire blocco del bronco interessato a monte del sanguinamento per impedire l'inondamento bronchiale e provocare un riflesso vasocostrittore del distretto interessato.
- Avere la possibilità, in caso di necessità, di convertire esame endoscopico da strumento flessibile a strumentazione rigida.
- In caso di esami operativi, avere a disposizione tecnologia laser o elettrocauterio che possano essere di ausilio nel cauterizzare la fonte emorragica.

Pneumotorace

- Osservazione del paziente per almeno 2 ore dopo la procedure endoscopica per evidenziare eventuale insorgenza di dolore o dispnea.
- Controllare radiologicamente i pazienti che lamentano dolore persistente dopo la manovra endoscopica.
- In caso di falda di pneumotorace parziale o inferiore ai 2 cm, atteggiamento conservativo con osservazione e riposo assoluto.
- In caso di pneumotorace totale o falda >2 cm, posizionamento di drenaggio toracico con aspirazione.
- In caso di procedure ambulatoriali, informare sempre il paziente sulla possibilità di insorgenza di pneumotorace tardivo e sui sintomi che potrebbero insorgere.

Ipossiemia

1. Durante l'esame endoscopico in pazienti a rischio è consigliabile porre supplemento di ossigeno durante la manovra endoscopica in modo da mantenere stabilmente una saturazione emoglobinica di O₂ intorno al 95%-97%.
2. I pazienti gravi con BPCO devono essere provvisti di emogasanalisi recente per valutazione della PaCO₂, che potrebbe essere peggiorata da incongrue somministrazioni di ossigeno.
3. I pazienti che eseguono lavaggio broncoalveolare possono presentare delle ipossiemie transitorie perduranti anche 2 ore dopo la conclusione dello stesso. La supplementazione di ossigeno durante dopo l'esame è consigliata con ulteriore cautela e prudenza nei pazienti in cui siano presenti condizioni di ipossiemie preesistenti all'esame.
4. Gravi desaturazioni superiori a 6 punti percentuali rilevate con la pulsossimetria verificatesi durante l'esame endoscopico devono consigliare estrema cautela e far considerare la sospensione dell'esame.

BIBLIOGRAFIA

1. Creedle W, Smiddy J, Elliott R (1974) Complication of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 109:67-72
2. Suratt P, Smiddy J, Gruber B (1976) Deaths and complication associated with fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69:747-751
3. Pereira W, Kovnat D, Snider GL (1978) A prospective cooperative study of complication following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 73:813-816
4. Dreisen RB, Albert RK, Talley PA et al (1978) Flexible fiberoptic bronchoscopy in the teaching hospital. *Chest* 74:144-149

5. Burgher LW (1979) Complication and result of transbronchoscopic lung biopsy. *Nebr Med J* 64:247-248
6. Simpson FG, Arnold AG, Purvis A et al (1986) Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax* 41:311-317
7. Smyth CM, Stead RJ (2002) Survey of flexible bronchoscopy in the United Kingdom. *Eur Resp J* 19:458-463
8. Casalini S, Cavaliere GF, Consigli P (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
9. Colt H, Prakash UBS, Offord K (2000) Bronchoscopy in North America. Survey by the American Association for Bronchology. *J Bronchol* 7:8-25
10. Pue C, Pacht E (1995) Complication of fiberoptic bronchoscopy at a University Hospital. *Chest* 107:430-432
11. Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML et al (1976) Transbronchial biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope; result in 164 patients. *Am Rev Respir Dis* 114:67-72
12. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Crawford SW (1993) Complication of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 104:1025-1028
13. Cordasco EM, Metha AC, Ahmad M (1991) Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest* 100:1125-1130
14. Pincus PS, Kallenbach JM, Hurwitz MD et al (1987) Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 15:1136-1139
15. Bolliger CT, Mathur PN (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 19:356-373
16. Lukomsky GI, Ovchinnikov AA, Bilal A (1981) Complication of bronchoscopy: comparison of rigid bronchoscopy under general anesthesia and flexible fiberoptic bronchoscopy under topical anesthesia. *Chest* 79:316-321
17. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al (1996) Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 110:1536-1542
18. Kozak EA, Brath LK (1994) Do "screening" coagulation test predict bleeding in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy with biopsy? *Chest* 106:661-662
19. Honeybourne D, Babb J, Bowie P et al (2001) British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56:i1-i21
20. Pickles J, Jeffrey M, Datta A, Jeffrey AA (2003) Is preparation for bronchoscopy optimal? *Eur Respir J* 22:203-206
21. Ernst A, Silvestri G, Jonstone D (2003) Interventional Pulmonology Procedure. Guideline of American College of Chest Physician. *Chest* 123:1693-1717
22. Hernandez Blasco L, Sanchez Hernandez IM, Villena Garrido V (1991) Safety of the trans-bronchial biopsy in outpatients. *Chest* 99:562-565
23. Ahmad M, Livingston DR, Golish JA (1986) The safety of outpatient transbronchial biopsy. *Chest* 90:403-405

10 Il laboratorio di immunopatologia polmonare

Giuseppina Bertorelli

■ IL LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE

- Volume di fluido da usare
- Pretrattamento dei fluidi di BAL
- Filtrazione del muco
- Misurazione del volume recuperato
- Conta cellulare totale
- Test di vitalità
- Preparati cellulari

- La contaminazione bronchiale
- Conta cellulare differenziale
- Uso di anticorpi monoclonali
- Componenti non cellulari
- La refertazione

■ L'ESPETTORATO INDOTTO

- Analisi dell'espettorato

Potrebbe sembrare banale descrivere un laboratorio per l'analisi del lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage* - BAL), eppure spesso semplici aspetti pratici mettono in difficoltà chi deve avviare tale struttura. Nella Tabella 1 sono indicati i principali strumenti necessari in un laboratorio per l'analisi del BAL. Una struttura adeguata dovrebbe comprendere almeno due locali: uno ampio, con gli strumenti necessari, adibito a laboratorio ed un altro più piccolo da utilizzare come magazzino per i materiali di consumo. Il personale di base è abitualmente composto da un medico pneumologo che si occupa della gestione del laboratorio, della lettura dei preparati, dell'interpretazione dei risultati e della stesura del referto e da un biologo o un tecnico che processa il campione. Non si esclude ovviamente la possibilità di stabilire collaborazioni con laboratori d'analisi ed anatomie patologiche sia per l'esecuzione di alcune indagini che per l'utilizzo di determinati strumenti [1]. Il laboratorio di immunopatologia polmonare è essenzialmente dedicato allo studio del BAL e dell'espettorato indotto.

Tabella 1. Principali strumenti per l'allestimento di un laboratorio per lo studio del BAL [1]

Strumenti	Utilizzo
Emocitometro a camera contaglobuli	Conta della cellularità totale
Citocentrifuga	Allestimento dei preparati citologici
Centrifuga refrigerata	Separazione delle componenti cellulari e biochimiche
Microscopio ottico con unità per la lettura in fluorescenza, con sistema fotografico e dotato di filtro polarizzatore	Osservazione dei preparati citologici (anche immunofluorescenza)
Frigorifero-congelatore convenzionale da +4 a -20°C ed eventualmente congelatore a -80°C	Conservazione dei campioni, dei kits e del materiale per le analisi
Fotometro a diverse lunghezze d'onda	Analisi biochimiche principali
Computer	Archiviazione dati e stampa dei referti

■ IL LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE

Lo studio delle cellule recuperate con il BAL ha dato origine ad una nuova semeiologia cellulare del polmone profondo che, in numerosi processi flogistico-immunitari, ha dimostrato l'indipendenza delle risposte infiammatorie polmonari rispetto all'organismo. Il BAL è un esame semplice, ripetibile, sicuro e può essere eseguito ambulatoriamente durante una normale fibrobroncoscopia. Non richiede una particolare premedicazione e la sua esecuzione non aggrava più di 10-15 minuti all'esame endoscopico [2]. Il liquido utilizzato è una soluzione salina isotonica. La soluzione deve essere infusa a temperatura fisiologica (36-37°C), perché temperature inferiori inducono maggiormente la tosse ed un più evidente peggioramento funzionale dopo l'esame.

Volume di fluido da usare

La maggiore variazione tecnica nell'esecuzione del BAL è in rapporto con il volume di fluido usato. La quantità totale di liquido iniettato varia secondo gli autori, ma di regola è compresa tra 100 e 300 ml. Il numero totale delle cellule raccolte sembra correlare bene con il volume di fluido instillato e successivamente recuperato [2]. Il broncoscopio è incuneato in un bronco segmentario o subsegmentario, di solito del lobo medio, della lingula o del segmento laterale del lobo inferiore ed aliquote di 20-50 ml di soluzione sono iniettate tramite siringa o per infusione e riaspirate, dopo una pausa di 30 secondi, usando una piccola pressione negativa (minore di 50-100 cmH₂O) per evitare eccessivi traumi ed il collabimento bronchiale. Il liquido recuperato è di solito il 50%-60% della quantità totale introdotta, ma può essere di molto inferiore in corso di varie malattie polmonari ed in età avanzata. Volumi maggiori, oltre ad essere mal tollerati dal paziente, aumentano il rischio d'iperpiressia dopo l'esame. L'instillazione di volumi minori di fluido comporta invece il rischio di una maggiore componente "bronchiale" con aumentato numero di neutrofili. L'incidenza e l'importanza degli effetti collaterali sono minori usando piccoli volumi piuttosto che grandi volumi. È stato dimostrato che l'utilizzo di piccoli volumi comporta solo una trascurabile riduzione della capacità vitale, che ritorna alla normalità entro 24 ore; tutti gli altri parametri rimangono immutati. Per contro si osserva una significativa, benché reversibile, riduzione di molti parametri funzionali entro 30 minuti dall'instillazione di un grande volume di lavaggio. Non è standardizzato per quanto tempo il fluido instillato debba rimanere nel segmento polmonare prima di essere aspirato. Un piccolo ritardo di pochi secondi, consentendo al paziente di respirare 1 o 2 volte, può dar luogo ad una migliore miscelazione, nel segmento polmonare, tra la soluzione salina, la componente cellulare e non cellulare delle superfici alveolari. Il liquido aspirato deve essere raccolto in contenitori sterili, prodotti con materiali che ritardano l'aderenza dei macrofagi alla parete, come ad esempio il vetro siliconato o il polipropilene. Il liquido di lavaggio deve essere inviato entro 30 minuti al laboratorio per le analisi. Nei casi in cui il laboratorio sia situato in un'altra struttura, i liquidi devono essere trasportati in ghiaccio fondente e processati entro 4 ore. Quando ciò non è possibile, per mantenere vitali le cellule, queste vanno trasferite in un opportuno terreno di coltura e conservate in ghiaccio fondente. I campioni di BAL che giungono al laboratorio devono essere accuratamente registrati. In laboratorio, il liquido di lavaggio va esaminato con grande cura studiando:

- le *cellule recuperate* (numero totale, formula citologica, studio fenotipico e funzionale delle cellule immunocompetenti);
- il *fluido recuperato* (proteine e lipidi).

Pretrattamento dei fluidi di BAL

In taluni casi, per evitare un'eccessiva contaminazione bronchiale, specialmente in caso di coesistente patologia cronica delle vie aeree, può essere utile studiare separatamente il primo recupero. Infatti, la cinetica di recupero delle varie frazioni cellulari e biochimiche fornisce informazioni sulla localizzazione dei processi infiammatori (se cioè prevalentemente bronchiale o alveolare). In caso contrario, può risultare difficile comprendere se le alterazioni riscontrate abbiano rilievo clinico. Una neutrofilia, ad esempio, può essere dovuta sia a flogosi delle vie aeree che a fibrosi interstiziale, condizioni patologiche assai diverse tra loro. Analizzando separatamente i vari recuperi è possibile sapere se la neutrofilia è dovuta a contaminazione bronchiale (granulociti prevalenti nel primo recupero e scarsi nei successivi) o ad alveolite neutrofila (i granulociti aumentano in valore assoluto dal primo recupero ai successivi in modo progressivo) [2, 3]. L'aggiunta d'antibiotici per prevenire la crescita d'eventuali contaminanti microbici non è necessaria. In realtà è stato visto che nelle prime 4 ore dal prelievo la contaminazione batterica si riduce drasticamente, poiché i germi sono fagocitati ed uccisi dai macrofagi alveolari [4]. Solamente se le cellule devono rimanere vitali per un periodo maggiore, è bene fornire un adeguato supporto energetico ed aggiungere antibiotici alla sospensione.

Filtrazione del muco

In seguito, i fluidi recuperati sono filtrati su un monostrato di garza al fine di intrappolare frustoli di muco [2, 5]. Una maglia di nylon o una garza di cotone a maglie larghe in singolo strato normalmente sono adatte allo scopo e, specialmente nei fumatori e nei pazienti con infiammazione bronchiale, evitano di mescolare le particelle di muco con lo strato cellulare dopo la centrifugazione.

Misurazione del volume recuperato

I liquidi sono raccolti in contenitori sterili, graduati per valutare la quantità totale recuperata [6, 7], preferenzialmente a temperatura di circa 4°C, anche se la conservazione a temperatura ambiente per alcuni minuti (secondo alcuni autori anche 1 ora [8]) non determina sostanziali perdite di vitalità né crescita di contaminanti batterici. Si utilizzano provette in polipropilene a fondo conico o talora cilindri di vetro siliconati per evitare, nei limiti del possibile, l'adesione dei macrofagi alle pareti [6, 9].

Conta cellulare totale

La componente cellulare ed il sopranatante, separati mediante centrifugazione, seguiranno iter di laboratorio differenti [6, 9]. Il conteggio della cellularità totale si esegue preferenzialmente sui liquidi nativi, in pratica prima della centrifugazione [10]. I valori sono espressi come cellule/ml di recupero. In genere si fa uso di un emocitometro [6, 7, 11, 12] poiché gli usuali contatori automatici tendono a sottostimare il numero delle cellule a causa delle dimensioni dei macrofagi, spesso troppo grandi per la "finestra" del contatore [13]. Inoltre, il costo di un Coulter Counter, limitatamente al laboratorio del BAL, è elevato se confrontato con gli altri metodi. Tra i vari modelli di emocitometro non si evidenziano differenze significative nella conta cellulare [10]. L'apparec-

chio fornisce alcune indicazioni sul tipo di popolazione cellulare presente, essendo in grado di discriminare le grandi cellule (in genere macrofagi) dalle piccole cellule (linfociti e granulociti). I frustoli di muco determinano interferenze, specie per i metodi automatizzati, che inficiano l'attendibilità dei valori ottenuti. Precisa, affidabile, semplice ed economica è la camera contaglobuli. In genere si utilizza la camera di Bürker [11] la cui lettura al microscopio è effettuata preferenzialmente a 200-250x avendo l'accortezza di scorrere il reticolo in diagonale in modo da eseguire una valutazione omogenea di tutte le popolazioni cellulari presenti, poiché le cellule si disperdono nella camera in modo differente secondo le dimensioni. Anche questo metodo permette di discriminare i vari tipi cellulari e si rende indispensabile in alcune patologie come la proteinosi endoalveolare, la tubercolosi essudativa e focolai infettivi con notevole accumulo di piociti, poiché la presenza d'abbondante materiale extracellulare proteinaceo o di sfaldamento cellulare può rendere poco attendibili i metodi automatizzati. In particolari studi di ricerca, e non a fini clinici, può essere necessario ripetere la conta anche sul sedimento cellulare (solitamente definito con il termine inglese *pellet*). Per la risospensione delle cellule è preferibile utilizzare liquidi privi di ioni Ca^{++} e Mg^{++} per evitare fenomeni di "impaccamento" cellulare [7]. I dati della conta cellulare totale sono in genere espressi come numero di cellule per ml [7] o come cellularità totale (cellule/ml x ml di fluido recuperato). I valori normali per soggetti sani non fumatori sono intorno a 200000 cellule/ml, anche se alcuni autori hanno trovato valori decisamente più bassi [6, 14, 15]. È sufficiente la sola abitudine tabagica per determinare un notevole aumento della quota cellulare, anche di 5-8 volte, soprattutto a carico della componente macrofagica e neutrofila [12, 14, 15]. Le pneumopatie infiltrative diffuse sono causa frequente di aumento della cellularità, pur essendo differenti le popolazioni cellulari responsabili di tale incremento [9, 12, 16, 17]. Quando il BAL è utilizzato per monitorare l'evoluzione di una pneumopatia, la progressiva normalizzazione della cellularità totale costituisce uno dei criteri di valutazione del buon esito della terapia.

Test di vitalità

Le cellule recuperate con il BAL hanno il notevole vantaggio di non presentare le modificazioni *post-mortem* tipiche dei pezzi autoptici [18] e di essere immediatamente disponibili senza la necessità di compiere altre manipolazioni come avviene per il materiale bioptico, permettendo l'effettuazione d'indagini non solo morfologiche, ma anche funzionali. Per la normalizzazione dei parametri ottenuti con indagini funzionali è necessario conoscere la percentuale di cellule vive, sia sui liquidi nativi che dopo centrifugazione. A tale scopo sono in genere utilizzati metodiche che si servono di coloranti vitali [7, 17]. La metodica più utilizzata è il "*Trypan blue die exclusion test*" [7, 17]. Il Trypan blue è allontanato dalle cellule vitali grazie ai meccanismi attivi di pompa ionica presenti nella membrana cellulare, cosicché penetra liberamente solo nelle cellule morte conferendo loro una tipica colorazione blu perfettamente visibile analizzando "a fresco" il campione. Si impiega in genere una soluzione allo 0,1%-0,2 % di Trypan blue in soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) [7, 12-14], con l'accorgimento di diluire la sospensione delle cellule con tale soluzione in rapporti fissi (1:1 o 1:2) in modo da ottenere con un'unica lettura anche il dato quantitativo della cellularità totale semplicemente moltiplicando il numero di cellule totali contate per il fattore di diluizione utilizzato. Il metodo è semplice, rapido e affidabile. Esistono metodi più elaborati quali la ricerca della fluorocromasia nelle cellule incubate per 10 min a 37°C con diacetato di fluorescina. Solo le cellule vitali riescono a scindere il legame estereo e a liberare la fluorescina che all'osservazione al microscopio a fluorescenza mostra il tipico colore verde [19]. Tale metodo è indaginoso e non di rado la notevole autofluorescenza dei macrofagi dei soggetti fumatori, pur avendo in genere una colorazione gialla, può essere d'impedimento per una corretta valutazione [20].

Preparati cellulari

La determinazione delle popolazioni cellulari viene in genere eseguita su preparati ottenuti con citocentrifugazione [7, 10-13, 15]. Si utilizzano anche metodi analoghi a quelli usati in ematologia (omogenato di BAL lasciato essiccare all'aria, effettuazione di uno striscio cellulare) che non comportano sostanziali differenze nell'attendibilità dei dati [21]. Tuttavia, le cellule appaiono molto più coartate e per questo in genere si perdono molti degli aspetti morfologici. Inoltre, è necessario utilizzare una maggiore quantità di cellule risospese dal *pellet* centrifugato. La citocentrifuga permette invece di riutilizzare i liquidi nativi, opportunamente diluiti con soluzione fisiologica o, meglio, con i terreni privi di ioni Ca^{++} e Mg^{++} [13, 22] in modo da ottenere una concentrazione di circa 100000-120000 cellule/ml. In ogni vaschetta è deposta una quota di 0,3 ml pari a circa 30000-40000 cellule totali che lo strumento provvede a depositare per centrifugazione sul vetrino [13, 22]. La maggior parte degli autori utilizza tempi di centrifugazione di 10 min alla velocità di 400-600 rpm (pari a circa 20-40 g) [9, 11-15, 23]. I preparati così ottenuti sono lasciati asciugare all'aria e uno di essi è colorato con May-Grünwald-Giemsa, Diff-Quick, o Wright-Giemsa. La colorazione di Diff-Quick sottostima il numero dei mastociti ed, inoltre, la colorazione con mezzi acquosi determina la perdita di cellule per scarsa aderenza al vetrino. È pertanto preferibile la colorazione di May-Grunwald-Giemsa. Si consiglia la preparazione di una serie di almeno sei vetrini. I rimanenti preparati, asciugati ad aria, sono mantenuti privi di colorazione a temperatura ambiente per eventuali particolari colorazioni richieste in seguito. La scelta di un particolare tipo di colorazione a cui sottoporre i citocentrifugati dipende dalle motivazioni che hanno spinto il clinico a richiedere il BAL. Nella Tabella 2 sono riportate le principali colorazioni con le indicazioni relative [1]. La lettura al microscopio ottico può essere eseguita a 400x. Per poter discriminare gli aspetti morfologici più fini è necessario utilizzare l'ingrandimento 1000x con obiettivi ad immersione [11]. È buona norma preparare e leggere più vetrini per un totale di almeno 300-400 cellule [12-14, 22]. Alcuni autori giungono a 2000 cellule [11]. Routinariamente, i vetrini non sono solo visti per i conteggi cellulari differenziali, ma sono anche vagliati a basso ingrandimento (obiettivi 10x; 25x) per valutare la presenza di tratti morfologici inusuali: particelle di polvere, microrganismi, presenza di cellule atipiche, macrofagi carichi d'emosiderina o aggregati acellulari suggestivi di una proteinosi alveolare. Un aspetto lattescente è suggestivo di una proteinosi alveolare. Un colore nero-arancio può essere indicativo d'emosiderosi primitiva o secondaria e questo può essere confermato con la colorazione specifica per il ferro. Quando sono individuate caratteristiche morfologiche inusuali, può essere eseguita una specifica colorazione (PAS, impregnazione argentea di Pearl) e possono essere eseguiti esami ultrastrutturali o mineralogici. L'aspetto macroscopico del BAL può, quindi, dare una preliminare indicazione diagnostica. Se l'indagine è stata condotta per sospetta pneumopatia infettiva, la maggior parte del materiale recuperato sarà inviata al laboratorio di microbiologia per le colorazioni specifiche, l'eventuale isolamento, identificazione, carica ed antibiogramma dell'agente infettante. Lo studio delle particelle estranee (corpuscoli dell'asbesto, granuli birifrangenti alla luce polarizzata) può essere d'aiuto nel confermare un sospetto d'esposizione a contaminanti ambientali corpuscolari, ma non è mai di per sé diagnostico [2]. La citocentrifuga consente di ottenere preparati qualitativamente d'ottimo livello. La forza centrifuga, tuttavia, disperde le popolazioni cellulari in modo disomogeneo ed i piccoli linfociti tendono a depositarsi alla periferia in percentuale superiore ai macrofagi [13, 24]. Variando la velocità di centrifugazione da 23 a 90 g (400-1000 rpm) si ottiene un significativo aumento della percentuale di linfociti [10], tuttavia velocità troppo elevate possono danneggiare le cellule più delicate, specie i polimorfonucleati. Molti autori hanno dimostrato l'ottima correlazione tra la popolazione cellulare identificata con il BAL e quella presente in biopsie del

compartimento bronchiolo-alveolare [12, 25, 26] anche se nei processi alveolitici di notevole intensità (sarcoidosi e alveoliti allergiche estrinseche in fase attiva) nel BAL si riscontrano maggiori quantità di linfociti ed una minore percentuale di macrofagi rispetto alle biopsie [27].

Tabella 2. Principali colorazioni utilizzate nella diagnostica mediante BAL [1]

Colorazione	Indicazione	Sede di esecuzione
May-Grünwald-Giemsa Wright-Giemsa Diff-Quick	Conta differenziale, infezioni da <i>P. carinii</i> , ricerca cellule neoplastiche	Laboratorio BAL
Papanicolaou Ematossilina-eosina	Ricerca cellule neoplastiche, <i>P. carinii</i> , miceti, virus	Laboratorio BAL o anatomia patologica
Gomori-Grocott Bleu di toluidina	Infezione da <i>P. carinii</i>	Laboratorio microbiologia
Ziehl-Neelsen Kinyoun Auramina-Rodamina	Infezioni da germi alcool-acido resistenti (micobatteri, <i>Nocardia</i>)	Laboratorio microbiologia o BAL
Gram	Infezioni batteriche, <i>P. carinii</i>	Laboratorio microbiologia o BAL
Perls	Depositi emosiderinici (emosiderosi)	Laboratorio BAL
Sudan Black Oil Red	Lipidi (polmoniti lipoidee)	Laboratorio BAL
Alcian	Muco	Laboratorio BAL
PAS (periodic-acid-Schiff)	Fosfolipidi (proteinosi alveolare)	Laboratorio BAL

La contaminazione bronchiale

Alcuni autori consigliano di tenere separati i vari campioni di liquido recuperato in quanto i primi possono essere l'espressione di una contaminazione da parte d'elementi bronco-bronchiolari. La superficie alveolare a contatto con il liquido infuso mediante BAL è in proporzione circa 100 volte maggiore rispetto alla componente bronchiale. Pertanto i liquidi recuperati rappresentano quasi esclusivamente materiale di provenienza alveolare. Studi effettuati analizzando separatamente i liquidi recuperati, evidenziano come il primo recupero abbia caratteristiche diverse dai successivi [7, 28, 29]. Il primo recupero presenta in genere una percentuale nettamente superiore di polimorfonucleati [29, 30], come descritto per i liquidi di lavaggio bronchiale [30] e, se il paziente ha una componente bronchitica cronica, come frequentemente avviene nei soggetti forti fumatori, si assiste ad un crollo nettissimo, nei recuperi successivi, della percentuale di neutrofilo [29]. Sulla base di questi dati, alcuni autori propongono di scartare il primo recupero che, essendo in genere nettamente inferiore dal punto di vista quantitativo rispetto ai successivi, non comporta un sostanziale depauperamento del recupero totale. Tuttavia tale suggerimento è accolto solo da pochi centri che si occupano del BAL. Infatti, ottenere informazioni relative alla componente bronchiale può rivelarsi utile nello studio di patologie interessanti il distretto bronchiale [31, 32] e per la possibilità di avere contemporaneamente informazioni su due compartimenti, bronchiolare ed alveolare, che pur essendo contigui sono spesso interessati in modo differente dai processi patologici.

Conta cellulare differenziale

Essa è eseguita identificando e contando, con microscopio ottico, un campione delle cellule ottenute dalla citocentrifugazione *in toto* del BAL. Generalmente si utilizza la colorazione di May-Grünwald-Giemsa. Per l'identificazione dei basofili, presenti in bassissima percentuale, si usano colorazioni specifiche come l'Alcian blue o il Blue di Toluidina. In soggetti adulti sani non fumatori, il numero di cellule recuperate si aggira intorno a 10^7 per 100 ml di liquido di lavaggio. Di queste il 90%-93% sono macrofagi ed il 7%-10% linfociti (B linfociti 2%, T linfociti 85%, T *helper* 45%, T citotossici 25% con un rapporto T *helper*/T citotossici compreso tra 1,5 e 2). I polimorfonucleati neutrofili, eosinofili e basofili sono meno dell'1%. Nei soggetti fumatori il numero totale di cellule recuperate aumenta con incremento dei macrofagi e dei neutrofili in valore assoluto e percentuale. La caratterizzazione morfologica delle cellule recuperate mediante BAL è, tuttora, il parametro fondamentale nello studio delle pneumopatie infiltrative diffuse. Sono stati identificati 4 pattern cellulari tipici:

- alveolite linfocitaria (sarcoidosi, polmoniti da ipersensibilità);
- alveolite neutrofila-eosinofila (fibrosi polmonare idiopatica);
- alveolite eosinofila (polmonite eosinofila);
- alveolite macrofagica (istiocitosi X, sarcoidosi I stadio).

I linfociti, i neutrofili e gli eosinofili non presentano caratteristiche peculiari che li differenziano da quelli ematici. Il macrofago, invece, subisce nel microambiente alveolare un processo di maturazione e di differenziazione che lo distingue nettamente dal monocita circolante. All'osservazione in microscopia ottica, i macrofagi appaiono come cellule grandi ed eterogenee. Il loro diametro è variabile (abituamente compreso tra 15 e 50 μ m) con un rapporto nucleo/citoplasma di 1:3. Il nucleo è ben evidente, voluminoso, talora multiplo ed i nucleoli sono spesso visibili. Il citoplasma, di color grigio al Giemsa, contiene numerosi granuli blu e vacuolizzazioni. Spesso sono presenti inclusioni di vario tipo derivanti da particelle estranee fagocitate, non facilmente distinguibili dagli organuli propri del citoplasma macrofagico. La parte periferica del citoplasma è irregolare, sollevata in prolungamenti ed estroflessioni che variano continuamente di forma ed aspetto in relazione alle attività motorie e fagocitarie. I macrofagi dei non fumatori contengono relativamente poche inclusioni rispetto a quelli dei fumatori, dove si evidenziano nel citoplasma inclusioni bruno-scuro birifrangenti di grandezza variabile e forma irregolare. Alcuni macrofagi accumulano quantità tali di inclusioni da oscurare il nucleo. I macrofagi dei fumatori, talora, hanno dimensioni superiori con aspetto di cellula gigante (4-10 nuclei).

Uso di anticorpi monoclonali

Le tecniche di immunocitochimica o immunofluorescenza sono utilizzate per le tipizzazioni cellulari o il riconoscimento di virus o funghi mediante l'uso di anticorpi monoclonali. Sono metodiche relativamente semplici e come strumentario richiedono solo un microscopio ottico per la lettura in luce normale ed in luce fluorescente. Attualmente molti laboratori utilizzano il citofluorimetro per studi clinici e di ricerca. A scopi diagnostici è importante la tipizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie B, T, *helper*, citotossici (CD19, CD3, CD4, CD8, CD16) nello studio delle patologie linfoproliferative, della sarcoidosi, delle polmoniti da ipersensibilità, la ricerca delle cellule di Langerhans (CD1) nella diagnostica dell'istiocitosi X, la presenza di antigeni tumorali e la ricerca di antigeni virali (citomegalovirus, virus respiratorio sinciziale, etc.) (Fig. 1) [1].

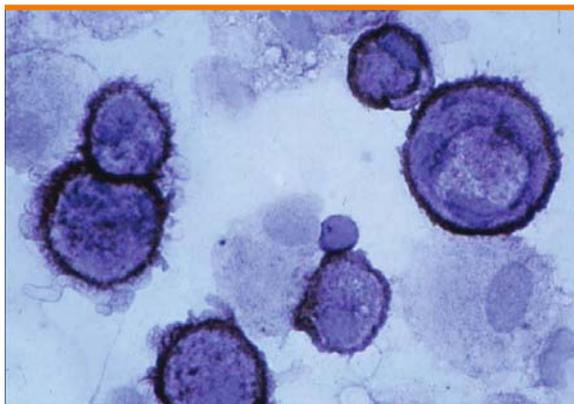


Fig. 1. BAL eseguito in un soggetto asmatico con aumentata espressione della molecola di adesione MAC-1

Componenti non cellulari

Non esistono ancora elementi chimici o biochimici dosabili nel BAL di sicuro e specifico significato clinico o utilizzabili come attendibili fattori di standardizzazione. Per la normalizzazione della diluizione dei soluti sono state proposte numerose sostanze: albumina, urea, blu di metilene, potassio [2]. Nessuna di loro è risultata ideale. Al fine di valutare il grado di alterazione flogistica della barriera ematoalveolare, può essere anche utile il dosaggio delle proteine totali [2]. Il dosaggio dei markers tumorali nel BAL di pazienti affetti da tumori polmonari non è risultato utile ai fini diagnostici [20]. Allo stato attuale delle conoscenze un laboratorio di BAL con scopi di diagnostica pneumologica deve limitarsi ad offrire una buona lettura e caratterizzazione del quadro citologico tralasciando le componenti solubili.

La refertazione

Un aspetto molto importante è la refertazione dell'analisi citologica del BAL. Troppo spesso un'analisi di BAL è liquidata con una semplice frase del tipo: "alveolite neutrofila" oppure "presenza di numerosi linfociti" senza riportare alcun dato quantitativo. Referti di questo tipo sono dannosi per l'immagine del laboratorio del BAL e vanno a scapito dell'importanza e del potenziale utilizzo di questa metodica. La refertazione deve avvenire su modulo specifico del laboratorio e devono essere indicati i seguenti dati:

- dati del paziente, inclusa la presenza o meno di abitudine tabagica;
- caratteristiche macroscopiche del liquido;
- quantità di liquido inoculata e recuperata;
- cellularità totale per ml di recupero;
- percentuale delle popolazioni cellulari presenti;
- eventuali tipizzazioni cellulari;
- descrizione del quadro microscopico (presenza di emazie, presenza di elevato numero di cellule delle prime vie aeree, presenza di inclusioni cellulari, presenza di macrofagi schiumosi);
- eventuale presenza di agenti microbici;
- conclusioni con indicazioni di compatibilità diagnostica.

I risultati devono essere forniti con indicati i valori normali ottenuti da una propria casistica di controllo di sufficiente numerosità (almeno 10 soggetti) ed omogenea rispetto alla presen-

za di abitudine tabagica. Essendo i risultati del BAL spesso aspecifici, la compatibilità diagnostica espressa dal pneumologo, non può prescindere dalla conoscenza dei dati clinici radiologici e funzionali del paziente. Per questo, nei casi in cui liquidi di BAL provengano da altri reparti, è importante che siano accompagnati dal maggior numero possibile d'informazioni cliniche riguardanti il paziente sottoposto all'indagine endoscopica. I dati del BAL dovrebbero essere archiviati in computer per un facile controllo e confronto con eventuali esami successivi. Quanto più completo, accurato e facilmente interpretabile sarà il referto, tanto più la metodica del BAL sarà tenuta in considerazione quale importante metodica complementare alla pari con gli altri mezzi e presidi diagnostici a disposizione dello specialista pneumologo [1].

■ L'ESPETTORATO INDOTTO

Nel laboratorio di pneumologia accanto al BAL si esegue l'analisi dello sputo indotto. La tecnica consiste nell'inalazione di soluzione ipertonica con l'utilizzo di un nebulizzatore ultrasonico. In vari studi sono state usate diverse concentrazioni di soluzione ipertonica e diversi tempi d'inalazione senza che queste variazioni influenzassero la successiva conta cellulare differenziale nell'espettorato ottenuto (espettorato indotto). La fase d'inalazione (induzione) è solitamente preceduta da assunzione di salbutamolo, anch'esso per via inalatoria (200 µg). È stato dimostrato che il pretrattamento con un β_2 agonista non altera la conta cellulare. È consigliabile il monitoraggio della funzione polmonare durante l'inalazione della soluzione ipertonica ed è raccomandabile sospendere l'induzione se vi è un calo del FEV₁ superiore al 20% rispetto al valore di base o se compare dispnea.

Analisi dell'espettorato

I primi lavori pubblicati sull'espettorato indotto nello studio dell'infiammazione bronchiale hanno presentato limiti di definizione e di conta delle diverse linee cellulari poiché il campione era strisciato sul vetrino e successivamente colorato per la conta differenziale. Successivamente altri metodi d'analisi dell'espettorato sono stati validati permettendo di superare i problemi iniziali. L'utilizzo del diitiotreitolo ha facilitato l'omogenizzazione dell'espettorato senza alterare la conta cellulare differenziale e mantenendo la vitalità del campione che è successivamente centrifugato e quindi colorato con May-Grünwald-Giemsa (Fig. 2). La conta cellulare

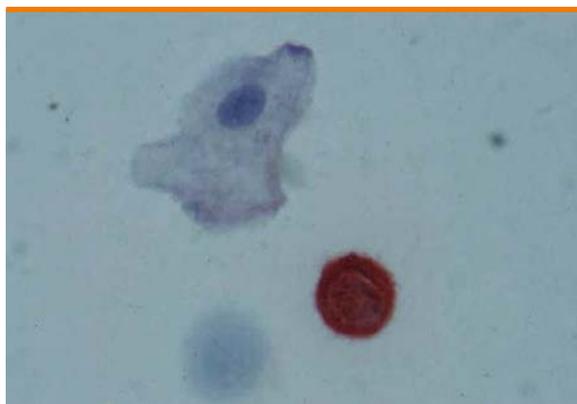


Fig. 2. Cellula VLA4+ nello sputo indotto di paziente asmatico

differenziale dei centrifugati d'espettorato dopo trattamento dei campioni con le metodiche descritte in precedenza, ha presentato una buona riproducibilità tra gli osservatori, tra campioni dello stesso soggetto (ottenuti in due giorni diversi in fase di stabilità della malattia) e all'interno dello stesso campione. Uno studio multicentrico, eseguito da un gruppo di lavoro AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri), ha permesso di ottenere dati circa i valori di normalità dell'espettorato nella popolazione generale. Il valore d'alcune cellule infiammatorie, come gli eosinofili, non supera il 3%, mentre maggiore variabilità è presente nella linea dei neutrofili e dei macrofagi [33].

BIBLIOGRAFIA

1. Capelli A (1998) Standard tecnico-operativo del lavaggio broncoalveolare. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 13:160-164
2. Klech H, Hutter C (1990) Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 3:937-974
3. Lusuardi M, Capelli A, Spada EL et al (1986) Esperienze metodologiche e valutative sul lavaggio bronco-alveolare (LBA). *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*. XXVI° Congresso Nazionale AIPO, LERICI, 15
4. Rankin JA, Naegel GP, Reynolds HY (1986) Use of a central laboratory for analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 133:186-190
5. Lam S, Le Riche JC, Kijek K (1985) Effect of filtration and concentration on the composition of bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 87:740-742
6. Velluti G, Capelli O, Lusardi M et al (1983) Bronchoalveolar lavage in the normal lung first of three parts: protein, enzymatic and ionic features. *Respiration* 44:403-410
7. Reynolds HY (1987) Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Dis* 135:250-263
8. Reynolds HY, Chrétien J (1984) Respiratory tract fluids: analysis of content and contemporary use in understanding lung disease. *Dis Mon* 102:93-108
9. Velluti G, Capelli O, Azzolini L et al (1983) L'interstizio polmonare studiato con la metodica del lavaggio broncoalveolare (BAL). *Lotta contro la Tuberculosis e Malattie Polmonari Sociali* 53:17-23
10. Mordelet-Dambrine M, Arnoux A, Stanislas-Leguern G et al (1984) Processing of lung lavage fluid causes variability in bronchoalveolar cell count. *Am Rev Respir Dis* 130:305-306
11. Velluti G, Capelli O, Lusuardi M et al (1984) Bronchoalveolar lavage in the normal lung. Second of three parts: cell distribution and cytomorphology. *Respiration* 46:1-7
12. Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans VJ et al (1981) Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 123:407-412
13. Saltini C, Hance AJ, Ferrans VJ et al (1984) Accurate quantification of cells recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 130:650-658
14. Costabel U, Bross KJ, Reuter C et al (1986) Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 90:39-44
15. Roth C, Arnoux A, Huchon G et al (1981) Effects of tobacco smoke on bronchoalveolar cells in man. *Bull Eur Physiopathol Respir* 17:767-773
16. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowsky JA et al (1977) Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 59:165-175
17. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI et al (1984) Interstitial lung disease of unknown etiology: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Eng J Med* 310:154-166 e 235-244
18. Ramirez RJ, Kieffer RF, Ball WC (1965) Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Inter Med* 63:819-828
19. Kagan E, Miller K (1981) In vitro use of silica. In: Hershowitz HB, Holden HT, Bellanti JA, Ghaffar A (eds) *Manual of macrophage methodology*. Marcel Dekker Inc, New York, pp 137-143
20. Spada EL, Lusuardi M, Capelli A et al (1988) Modalità di esecuzione del lavaggio bronco-alveolare (LBA); pretrattamento dei fluidi recuperati. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 1:21-24

21. Alfarroba E, Teles de Araujo A, Reis Ferreira JM (1984) Comparison of some bronchoalveolar lavage cell count techniques. International Conference on Bronchoalveolar lavage, Columbia, MA, USA, p 25
22. Laviolette M (1985) Lymphocyte fluctuation in bronchoalveolar lavage fluid in normal volunteers. *Thorax* 40:651-656
23. Yeager HM, William MC, Beckman JF et al (1976) Sarcoidosis: analysis of cells obtained by bronchial lavage. *Am Rev Respir Dis* 113:96-100
24. Babal P, Soler P, Georges R et al (1984) Additional data on cell differentials in bronchoalveolar lavages. International Conference on Bronchoalveolar lavages, Columbia, MA, USA, p 25
25. Hunninghake GW, Fulmer JD, Young RC et al (1979) Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 120:49-57
26. Haslam P (1984) Bronchoalveolar lavage. *Semin Respir Med* 6:55-70
27. Semenzato G, Chilosi M, Ossi E et al (1985) Bronchoalveolar lavage and lung histology. Comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 132:400-404
28. Davis GS, Giancola MS, Costanza MC, Low RB (1982) Analysis of sequential bronchoalveolar lavage samples from healthy human volunteers. *Am Rev Respir Dis* 126:611-616
29. Lusuardi M, Capelli A, Spada EL et al (1986) Esperienze metodologiche e valutative sul lavaggio broncoalveolare. XXVI Congresso Nazionale AIPO, Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2:15
30. Yasuoka S, Tsubura E (1984) Comparative analysis of cellular and biochemical components of bronchoalveolar fluid and bronchial lavage fluid. International Conference on Bronchoalveolar lavage, Columbia, MA, USA p 53
31. Metzger WJ, Moseley P, Nugent K et al (1985) Local antigen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs. *Chest* 87[suppl]:155-156
32. Rankin JA, Synder PE, Schachter EN, Matthay RA (1984) Bronchoalveolar lavage - its safety in mild asthma. *Chest* 85:723-728
33. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F et al on behalf of the AIPO Study Group (2000) Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care* 162:1172-1174

Manutenzione degli strumenti endoscopici: disinfezione, sterilizzazione e valutazione del rischio di trasmissione di infezioni nosocomiali

Maria Teresa De Caprio, Luigi Lazzari Agli

-
- **RISCHIO DI INFEZIONI IN ENDOSCOPIA TORACICA**
 - Batteri
 - Virus
 - HBV, HCV
 - HIV
 - Infezione paziente/personale sanitario
 - **DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALI (DPI)**
 - **FASI DEL PROCESSO DI PULIZIA, DISINFEZIONE E STERILIZZAZIONE DEGLI ENDOSCOPI FLESSIBILI**
 - Prelavaggio
 - Detersione e pulizia
 - Ispezione visiva e test di verifica della tenuta
 - Asciugatura
 - **DISINFEZIONE E STERILIZZAZIONE**
 - Disinfezione di alto livello
 - Glutaraldeide alcalina al 2%
 - Acido peracetico
 - Ortoftalaldeide 0,55% (OPA)
 - Perossido di idrogeno
 - Disinfezione manuale
 - Risciacquo e asciugatura manuale
 - Disinfezione mediante macchine disinfettatrici automatizzate
 - Sterilizzazione del broncoscopio flessibile
 - Ossido di etilene (ETO, UNI/EN 550/96)
 - Vantaggi*
 - Svantaggi*
 - Gas plasma di perossido di idrogeno
 - Sistema di sterilizzazione ad acido peracetico Steris System 1 (UNI/EN 14937)
 - Vantaggi*
 - Svantaggi*
 - Stoccaggio degli strumenti
 - Controlli biologici
 - **STRUMENTAZIONE RIGIDA E ACCESSORI RIPROCESSABILI**
 - Decontaminazione broncoscopio rigido-toracoscopio-accessori
 - Pinze biottiche flessibili
 - Sterilizzazione
 - Autoclave a vapore caldo saturato sotto pressione (UNI/EN 554/94)
 - Sistema di sterilizzazione ad acido peracetico (UNI/EN 14937)
-

L'utilizzo, nell'ambito della pneumologia interventistica, di metodiche diagnostiche e terapeutiche sempre più complesse [1, 2] comporta aumentate esigenze di disinfezione e sterilizzazione.

La delicatezza e gli elevati costi di manutenzione degli strumenti endoscopici necessitano, a loro volta, di attente verifiche che ne attestino la compatibilità con i vari metodi di disinfezione e sterilizzazione disponibili al momento attuale.

Tali metodi, per essere definiti ottimali, ovvero soddisfare i requisiti di praticità, sicurezza ed economicità, devono essere in grado di [3]:

- impedire l'insorgenza di infezioni nei pazienti sottoposti alla procedura endoscopica (trasmissione da paziente a paziente/contaminazione ambientale);

- impedire pseudoinfezioni, ovvero, il riscontro di microrganismi patogeni nei campioni biologici per contaminazione ambientale (falsi positivi);
- assicurare una protezione efficace agli operatori addetti alle procedure di disinfezione e sterilizzazione: si tratta infatti di soggetti a rischio per esposizione a materiale infetto e/o tossico;
- assicurare una manutenzione ottimale della strumentazione.

Per *sterilizzazione* [4, 5] si intende un procedimento che, tramite reazioni fisiche e/o chimiche, inattiva qualsiasi microrganismo, sia esso patogeno o meno, anche in forma vegetativa o di spora. Un oggetto si può definire sterile allorché, dopo un procedimento di sterilizzazione, presenta una riduzione pari a 10^6 della carica microbica iniziale (ovvero una probabilità su 10^6 di essere contaminato, UNI EN 556/96).

Per *disinfezione ad alto livello* si intende un procedimento in grado di inattivare tutte le forme vegetative di batteri, micobatteri, funghi e virus, ma non sicuramente tutte le spore.

La *disinfezione a livello intermedio* è un procedimento che inattiva i micobatteri, le forme vegetative dei batteri, alcuni virus e alcuni funghi.

La *disinfezione a basso livello* è un procedimento che inattiva la maggior parte dei batteri, alcuni virus e alcuni funghi.

In base alle esigenze di disinfezione e sterilizzazione gli strumenti medicali sono stati classificati da E. H. Spaulding nel 1968 come segue (Tabella 1):

- *strumenti critici*: sono quelli che entrano in contatto con tessuti normalmente sterili oppure con cute o mucose lesionate; questi strumenti devono essere necessariamente sterilizzati prima del loro utilizzo;
- *strumenti semicritici*: sono quelli che entrano in contatto diretto od indiretto con mucose integre; essi devono essere “almeno” disinfettati ad alto livello;
- *strumenti non critici*: sono quegli strumenti che entrano in contatto con la sola cute integra; per questa categoria è sufficiente una disinfezione “intermedio-bassa”.

Tabella 1. Classificazione degli strumenti e accessori endoscopici utilizzati in pneumologia interventistica in base alle esigenze di disinfezione e sterilizzazione. Modificato da [19]

Strumenti	Criticità
Broncoscopio flessibile	Semicritico 6, 17, 23, 38
Broncoscopio rigido	Critico
Toracoscopio	Critico
Accessori	Criticità
Pinze per broncoscopio flessibile	Critico
Spazzolini per brushing monouso	Critico
Cateteri protetti monouso	Critico
Aghi per aspirazione	Critico
Cateteri di aspirazione monouso	Critico
Fibre laser	Critico
Endoprotesi	Critico
Porta protesi	Critico
Ottiche rigide	Critico
Pinze ottiche	Critico

RISCHIO DI INFEZIONI IN ENDOSCOPIA TORACICA

Batteri

La fibrobroncoscopia e le tecniche ad essa correlate possono provocare infezioni, con diverse modalità di trasmissione, e pseudoinfezioni (da contaminazione del campione) provocate da microrganismi commensali e non. Sono sempre più frequenti negli ultimi anni segnalazioni di infezioni veicolate dagli strumenti endoscopici, un tempo rare; ciò è dovuto all'aumentato utilizzo di metodiche endoscopiche invasive in pazienti con elevato rischio di contagio (pazienti immunodepressi/ricoverati in terapia intensiva). Vi è, inoltre, la problematica inerente alla selezione nel tempo di germi pluriresistenti ed alla diffusione di ceppi patogeni ad elevata trasmissibilità.

La trasmissione degli agenti patogeni può avvenire attraverso il fibrobroncoscopio oppure attraverso dispositivi accessori contaminati. Le cause più frequenti di contaminazione comprendono [6]:

- pulizia manuale degli strumenti non accurata;
- esposizione delle superfici contaminate degli strumenti al disinfettante per un tempo non sufficiente;
- risciacquo o successiva asciugatura eseguiti con tecniche inadeguate;
- utilizzo di macchine disinfettatrici automatizzate.

Nel corso degli anni si è assistito a variazioni nella prevalenza dei germi patogeni responsabili. Negli anni '70-'80 i batteri più frequentemente causa di infezioni trasmesse dai broncoscopi furono quelli del gruppo delle enterobacteriacee come *Klebsiella* e *Serratia* [7, 8]. Dalla metà degli anni '80 in poi prevalsero le infezioni causate da *Pseudomonas aeruginosa*, funghi e micobatteri. Nell'ultimo decennio i microrganismi più frequentemente responsabili di infezioni in ambito endoscopico sono stati lo *Pseudomonas aeruginosa* e la *Serratia marcescens*, insieme ai micobatteri non-tubercolari ed ai funghi (Fig. 1). Di recente la problematica è emersa in tutta la sua gravità a seguito di una segnalazione nel 2000, negli Stati Uniti, di 3 decessi conseguenti ad altrettanti episodi setticemici causati da germi del tipo *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens* ed insorti dopo un esame fibrobroncoscopico. In tutti e tre i casi segnalati, l'infezione era stata ricondotta ad un difetto di fabbricazione degli endoscopi che non ne permetteva una ottimale disinfezione [9, 10].

Altre segnalazioni recenti riguardano la trasmissione, del *Mycobacterium tuberculosis* (TB) in seguito a fibrobroncoscopia ed altri casi di infezioni e pseudoinfezioni da *Mycobacterium avium* intracellulare [11].

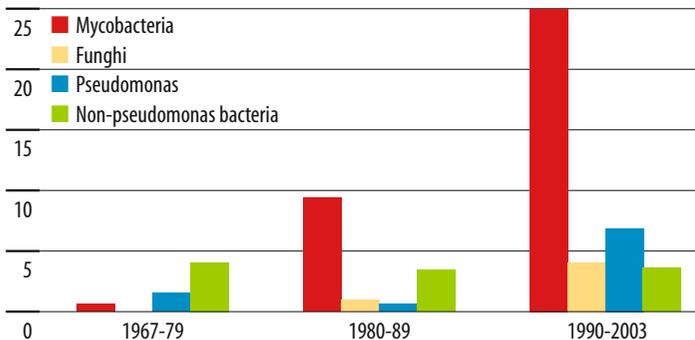


Fig. 1. Modificata da: Culver DA, Gordon SM, Mehta AC (2003) From infection control in the bronchoscopy suite. A review of outbreaks and guidelines for prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1050-1056

La causa è, in genere, sempre ascrivibile ai numerosi problemi che possono insorgere durante le procedure di disinfezione manuale, ma può verificarsi anche un utilizzo non corretto delle macchine disinfettatrici (es. connessione impropria del fibrobroncoscopio al processore automatizzato) [6, 12].

Virus

HBV, HCV

Non esistono in letteratura segnalazioni di infezioni da virus dell'epatite B o C a seguito di broncoscopia [13]; è più probabile, in questi casi, la trasmissione del virus dal paziente agli operatori.

HIV

Non esistono in letteratura nemmeno segnalazioni di infezioni da virus HIV a seguito di broncoscopia, benché il virus sia stato isolato sia in fibrobroncoscopi utilizzati su pazienti affetti, che in campioni biologici [13-16].

Infezione paziente/personale sanitario

Nei pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita, il fibrobroncoscopio è frequentemente contaminato da germi "difficili" quali *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*, *Mycobacterium avium* intracellulare, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus* spp. [17] che possono essere trasmessi al personale sanitario durante l'utilizzo o il ricondizionamento.

■ DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALI (DPI)

Per "DPI" si intende una qualsiasi attrezzatura, accessorio o completamento dell'abbigliamento indossato dal lavoratore allo scopo di proteggersi da eventuali rischi connessi all'attività lavorativa [18].

Le persone addette al ricondizionamento degli endoscopi, prima di procedere con le fasi di decontaminazione e disinfezione, devono indossare i DPI per proteggere mani, viso, apparato respiratorio e corpo (Fig. 2).



Fig. 2. Alcuni DPI per gli operatori addetti alle fasi di decontaminazione e disinfezione della strumentazione endoscopica

Il materiale protettivo, il cui impiego è obbligatorio (D.Lgs. 626/94), deve essere facilmente accessibile ad ogni operatore, conforme alle norme del D.Lgs. 475/92, dotato di marchio CE ed essere accompagnato da foglio illustrativo [19].

■ FASI DEL PROCESSO DI PULIZIA, DISINFEZIONE E STERILIZZAZIONE DEGLI ENDOSCOPI FLESSIBILI

Ogni unità operativa deve essere dotata di precisi protocolli, procedure ed istruzioni operative per il ricondizionamento degli strumenti: tali norme devono essere scritte e facilmente consultabili da tutti gli operatori addetti e, anche se redatte sulla base di *linee guida* nazionali e internazionali, devono essere sempre approvate dal servizio epidemiologico dell'ente di appartenenza. Ciascuna procedura deve essere eseguita con il massimo scrupolo e secondo una sequenza definita.

Prelavaggio

È una procedura che deve essere effettuata immediatamente dopo la procedura endoscopica [3]; consiste nell'aspirazione di abbondante quantità di soluzione fisiologica attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio mentre se ne pulisce l'estremità distale con una garza imbevuta di soluzione fisiologica. Il passaggio successivo consiste nel trasferimento dello strumento e dei suoi accessori nella zona di lavaggio.

Detersione e pulizia

La pulizia deve essere accurata ed essere eseguita sempre manualmente dall'operatore immediatamente al termine dell'esame: da tale procedura dipende l'efficacia e sicurezza o meno del successivo processo di disinfezione/sterilizzazione [3, 6, 15, 20-22].

Si rimuovono la valvola di aspirazione e quella di accesso al canale operativo e si immerge completamente, per almeno 10 min, il fibrobroncoscopio in una soluzione di acqua e detergente neutro, proteolitico, non schiumogeno [19]. Si provvede poi a detergere con un tampone di garza la parte esterna dello strumento endoscopico, a spazzolare l'alloggiamento delle valvole e i canali interni. Per ogni singolo strumento deve essere utilizzato un set di spazzolini (Figg. 3 e 4) diverso e pulito, inoltre la soluzione detergente deve essere rinnovata dopo ogni utilizzo.



Fig. 3. L'operatore deterge, con l'apposito scovolino, l'alloggiamento della valvola di aspirazione



Fig. 4. L'operatore inserisce lo scovolino, lungo e flessibile, all'interno del canale di aspirazione

Ispezione visiva e test di verifica della tenuta

Il test di tenuta, che comprende un'accurata ispezione visiva, ha lo scopo di verificare che il fibrobroncoscopio non abbia subito danni durante l'esame e abbia perso le proprie caratteristiche di integrità e impermeabilità [19].

La procedura deve essere effettuata applicando un tester sull'apposita valvola prima di immergere lo strumento nell'acqua. La presenza di una lesione dello strumento determina una caduta di pressione nel tester e/o la formazione di bolle nel liquido di immersione (Figg. 5 e 6).

Alcune macchine disinfettatrici effettuano automaticamente il test: se vengono rilevati dei problemi la procedura di disinfezione viene interrotta automaticamente dalla macchina.

Accessorio utilizzato per il test manuale degli endoscopi impermeabili

Serve per la verifica di impermeabilità prima di immergere l'endoscopio in liquidi

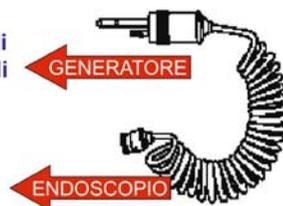


Fig. 5. Illustrazione del collegamento del tester al generatore di luce e al fibrobroncoscopio



Fig. 6. Il test di tenuta evidenzia la fuoriuscita di bollicine all'estremità distale del fibrobroncoscopio; la piccola lesione non era evidenziabile all'ispezione dello strumento

Asciugatura

Tutto il materiale dopo la pulizia e la detersione deve essere perfettamente asciugato prima di procedere alla disinfezione manuale per evitare la diluizione del disinfettante. Lo stesso dicasi nel caso sia necessaria una *disinfezione ad alto livello automatica* oppure una *sterilizzazione con gas-plasma di perossido di idrogeno* a bassa temperatura.

Lo strumento deve essere estratto dalla vasca e sollevato in modo da permettere la fuoriuscita del liquido; deve essere quindi tamponato esternamente con un telino e devono esserne asciugati i canali e gli alloggiamenti delle valvole tramite l'insufflazione di aria compressa a bassa pressione.

DISINFEZIONE E STERILIZZAZIONE

Disinfezione di alto livello

La *disinfezione ad alto livello* è la modalità di disinfezione minima richiesta per gli strumenti semicritici ed è quindi indicata solo per il fibrobroncoscopio [6] (Tabella 1).

I disinfettanti da utilizzare sono, in genere, soluzioni a base di glutaraldeide oppure acido peracetico, ortoftalaldeide, perossido di idrogeno.

Glutaraldeide alcalina al 2% [6, 12, 16, 23-25]

Si tratta di soluzioni a base di glutaraldeide a pH compreso tra 7,5-8,5. Ha un ampio spettro d'azione. È battericida, viricida, fungicida e sporicida. Ne esistono varie soluzioni a diversa concentrazione, anche in associazione con altre sostanze attive, per potenziarne l'azione biocida.

La glutaraldeide è una sostanza tossica, irritante per la pelle e per le mucose respiratorie; in caso di disinfezione manuale deve essere utilizzata sotto cappe aspiranti dotate di filtri idonei, oppure in locali con adeguato numero (7-15 per ogni ora) di ricambi d'aria (DPR 547/55, DPR 303/56, D.Lgs. 626/94). Le vasche contenenti la soluzione devono essere dotate di coperchi a tenuta. Il livello ambientale soglia per la comparsa di disturbi di tipo irritativo è di 0,2 ppm, la presenza di glutaraldeide è comunque percepita dall'olfatto a concentrazioni nettamente inferiori.

I vantaggi dell'utilizzo della glutaraldeide sono rappresentati principalmente da [17, 24]:

- ampia compatibilità con la maggior parte dei materiali con i quali è costruito il fibrobroncoscopio;
- elevata efficacia, ampio spettro d'azione e rapida attività germicida;
- utilizzabile sia per la disinfezione manuale che per quella automatica;
- ampiamente testata;
- basso costo.

Gli svantaggi maggiori sono rappresentati da [6, 13, 25-27]:

- tossicità non trascurabile: è irritante per cute (dermatiti, eruzioni urticariodi) e mucose: se inalata può causare lacrimazione, rinorrea, irritazione laringea e crisi di broncospasmo;
- usura degli strumenti (in caso di immersioni prolungate);
- a concentrazioni elevate (>10%) è considerata un rifiuto tossico, quindi necessita di eliminazione in contenitori predisposti.

Acido peracetico [6, 13, 16, 28, 29]

Rappresenta una valida alternativa rispetto alla glutaraldeide. Agisce rapidamente a basse con-

centrazioni contro batteri, micobatteri, funghi, spore ed enterovirus, ed è utilizzabile sia per la disinfezione manuale a freddo che con sistemi di disinfezione/sterilizzazione automatizzati. Può essere smaltito nel sistema fognario.

Ortoftalaldeide 0,55% (OPA) [6, 30]

È un nuovo prodotto recentemente approvato (ottobre 1999) dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la disinfezione dei fibrobroncoscopi.

Pur non essendo classificata come rifiuto tossico per l'ambiente (Direttiva Europea 1999/45/EC), si rimanda ai protocolli di ogni singola azienda per il suo smaltimento.

Perossido di idrogeno [11, 13, 31]

È un agente ossidante che non richiede attivazione, con discreto potere disinfettante. Ha, peraltro, alcuni limiti, fra i quali il fatto di essere corrosivo per alcune materie plastiche e alcuni metalli, per cui il suo utilizzo potrebbe essere limitato dalla incompatibilità con componenti degli endoscopi.

Disinfezione manuale

Anche se è possibile procedere manualmente (Fig. 7) alla disinfezione ad alto livello degli strumenti, è preferibile utilizzare la disinfezione automatizzata (Fig. 8), tramite le macchine disinfettrici automatizzate [6].

Se si opta per la disinfezione manuale generalmente sono preferibili soluzioni con glutaraldeide alcalina (al 2%); parimenti efficaci, sembrano essere le soluzioni di acido peracetico oppure di ortoftalaldeide.

Durante la fase di disinfezione manuale, gli operatori devono obbligatoriamente indossare i DPI previsti (D.Lgs. 626/94) [18]: guanti di gomma, mascherina (con filtro al carbone attivo se si utilizza glutaraldeide oppure ortoftalaldeide), occhiali, grembiule impermeabile [19].

Lo strumento e le parti smontate devono essere immersi completamente nella bacinella contenente la soluzione disinfettante. Si deve far circolare la soluzione nel canale operativo dello strumento in modo da espellere tutta l'aria e l'acqua eventualmente presenti al suo interno, favorendo il contatto del disinfettante con tutte le superfici sia interne che esterne dello strumento.

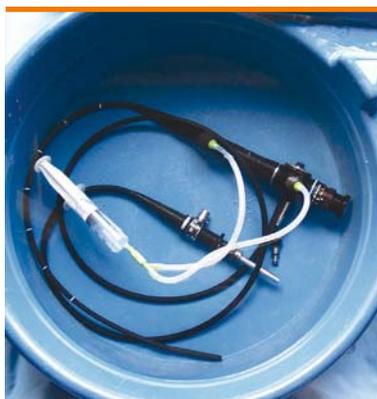


Fig. 7. Sistema di disinfezione manuale



Fig. 8. Macchina disinfettrice automatizzata Mini ETD 2 Olympus

Risciacquo e asciugatura manuale

Dopo la disinfezione si deve procedere al risciacquo dello strumento con tecnica sterile:

- devono essere indossati guanti sterili;
- lo strumento deve essere tolto dalla vasca e risciacquato con abbondante acqua sterile per eliminare tutti i residui di disinfettante;
- si deve tamponare lo strumento endoscopico con un telino sterile.

Disinfezione mediante macchine disinfettatrici automatizzate

È il metodo consigliato per una disinfezione di alto livello per la quale esistono in commercio vari tipi di macchine disinfettatrici utilizzabili con diversi disinfettanti.

Gli endoscopi devono essere collocati nella macchina disinfettatrice con i vari canali raccordati alla macchina secondo le istruzioni riportate nel manuale d'uso.

Al termine del ciclo di disinfezione gli strumenti devono essere estratti dalla macchina sempre in sterilità e si deve procedere all'asciugatura dei loro canali interni.

I vantaggi nell'utilizzo delle macchine disinfettatrici sono principalmente rappresentati dalla riduzione del rischio di esposizione degli operatori a sostanze tossiche-nocive e dalla garanzia di avere sottoposto gli strumenti ad un ciclo di disinfezione standardizzato e controllato.

Deve essere, peraltro, tenuta in conto la possibile contaminazione batterica dei filtri [32, 33], dei serbatoi dell'acqua [22] e dei rubinetti della macchina [34, 35], oltre che la possibilità di una scorretta diluizione del disinfettante [17] per malfunzionamento, inconvenienti che possono determinare episodi di infezione o pseudo-infezione [1, 33, 36-38].

Sterilizzazione del broncoscopio flessibile

La sterilizzazione è obbligatoria per gli strumenti critici [3, 4, 6, 23] (es. le pinze biottiche) e consigliabile per gli strumenti semicritici.

Di seguito sono riportati i metodi di sterilizzazione utilizzabili.

Ossido di etilene (ETO, UNI/EN 550/96) [4, 39]

L'ETO è un gas tossico utilizzato agli inizi del 1900 come pesticida; il suo impiego nell'ambito della sterilizzazione di presidi sanitari risale al 1940.

Viene impiegato con autoclave; il suo utilizzo è regolamentato dalla circolare 56/83 del Ministero della Sanità ed è riservato ad operatori in possesso di abilitazione rilasciata da commissioni regionali (RD n. 147/27 art. 31) a causa della potenziale esplosività del gas.

Vantaggi

- Possibilità di sterilizzare materiali termolabili o sensibili all'umidità.
- Può essere una valida metodica da utilizzare per la sterilizzazione di un fibrobroncoscopio lesionato, prima di sottoporli a riparazione.

Svantaggi

- È altamente tossico.
- Richiede una elevata durata del tempo di sterilizzazione (2-5 ore).
- Gli strumenti necessitano di un lungo periodo di degasificazione (8-12 ore a 50-60°C oppure 1 settimana a 20°C) e possono essere contaminati dai residui tossici.

Gas plasma di perossido di idrogeno [4, 39, 40]

È una metodica recente messa a punto per la sterilizzazione di strumenti termolabili.

Si tratta di un processo che avviene all'interno di un'autoclave (Sterrad) con funzionamento simile a quello di un'autoclave per la sterilizzazione a vapore, ma che prevede una nebulizzazione di perossido di idrogeno attivato da una radiofrequenza (microonde) la cui azione si esplica determinando danni irreversibili ai microrganismi.

Il materiale da sottoporre a sterilizzazione, deve essere confezionato in involucri di Tyvec o con altri materiali di confezionamento privi di cellulosa.

Al termine del ciclo, della durata complessiva di 75 min, si formano acqua ed ossigeno non tossici.

L'applicazione può essere effettuata su tutti i presidi termolabili, che devono essere preventivamente decontaminati, puliti e asciutti.

Sistema di sterilizzazione ad acido peracetico Steris System 1 (UNI/EN 14937) [39-41]

È un sistema automatizzato che utilizza una miscela tamponata di acido peracetico a temperature di esercizio comprese tra 50 e 55°C (Fig. 9). La sua azione sporicida, insieme alla velocità d'azione, all'elevata idrosolubilità ed alla scarsa tossicità rendono questa sostanza un'ottima alternativa per il trattamento degli strumenti endoscopici. Il processo di sterilizzazione è controllato da un processore e certificato da uno stampato e da indicatori chimici e biologici (Fig. 10).

La soluzione disinfettante concentrata (acido peracetico al 35% tamponato) insieme al composto anticorrosivo sono contenuti in una capsula monodose che viene inserita ad ogni ciclo nella macchina sterilizzatrice previa perforazione da parte dell'operatore. L'acido peracetico viene diluito automaticamente, allo 0,2%, con l'acqua filtrata dalla macchina. Il sistema, tramite appositi irrigatori, consente alla soluzione di scorrere continuamente all'interno dei canali dello strumento.

Il ciclo standard, che comprende anche il risciacquo con acqua sterile, dura circa 30 min. Al termine del ciclo di sterilizzazione è necessario rimuovere gli strumenti e gli accessori processati con tecnica asettica (guanti sterili e telino sterile).



Fig. 10. Display digitale della macchina sterilizzatrice Steris System 1



Fig. 9. Macchina sterilizzatrice ad acido peracetico Steris System 1

Vantaggi

- Maggior sicurezza per il paziente.
- Miglioramento della qualità e sicurezza del prodotto.

Svantaggi

- Impossibilità di trattare più strumenti endoscopici contemporaneamente.
- La sterilità è garantita “al momento” (*just in time*) e quindi solo se lo strumento viene immediatamente utilizzato, in quanto non è previsto un sistema di confezionamento.

Stoccaggio degli strumenti

Una volta asciugati perfettamente, fibrobroncoscopi e videoendoscopi devono essere conservati in luogo asciutto, protetti in appositi armadi con la parte flessibile in posizione verticale, al riparo dalle alte temperature, dalla polvere e dalla luce solare diretta; è necessario, inoltre, inserire la ETO-CAP (chiave di ventilazione) per consentire l'apertura della valvola in modo da permettere la ventilazione nella parte interna.

Le *linee guida* per la prevenzione ed il controllo delle infezioni in endoscopia della *Association for Professional in Infection Control - APIC* [6] e della *Associazione Nazionale Operatori Tecniche Endoscopiche - ANOTE* [3], consigliano l'instillazione di alcool isopropilico a 70° all'interno dei canali operativi degli strumenti flessibili allo scopo di ridurre la possibilità di contaminazione.

Se non è possibile riporre il materiale disinfettato o sterilizzato con tecnica tale da mantenerne la sterilità, questo dovrà essere sottoposto ad un ciclo di disinfezione o di sterilizzazione prima del suo impiego nei giorni successivi [42].

Controlli biologici

Le linee guida AIPO consigliano di effettuare settimanalmente controlli biologici sulle apparecchiature di lavaggio e controlli biologici periodici degli strumenti nel caso in cui venga utilizzata la disinfezione manuale [19].

STRUMENTAZIONE RIGIDA E ACCESSORI RIPROCESSABILI

Decontaminazione broncoscopio rigido-toracoscopio-accessori

Tutti gli strumenti e gli accessori devono essere immersi per circa 20 min, prima delle operazioni di smontaggio e pulizia, in una soluzione di sicura efficacia nei confronti del virus HIV (art. 2 DMS 28/9/90) [3, 6, 15, 21, 22, 43]. Ciò per garantire all'operatore un maggiore livello di sicurezza durante le successive manovre di ricondizionamento.

Pinze biottiche flessibili

Dopo la fase di decontaminazione, le pinze devono essere sottoposte, preferibilmente, a lavaggio con macchina a ultrasuoni. Questa metodica di rimozione meccanica dello sporco avviene tramite l'emissione di ultrasuoni in una soluzione proteolitica. Dopo il lavaggio ad ultrasuoni,

le pinze devono essere spazzolate e risciacquate, per rimuovere le particelle rimaste sospese sulla superficie. Le pinze, perfettamente asciugate e lubrificate, dovranno poi essere confezionate in buste di polipropilene e sottoposte a sterilizzazione a vapore.

Tutta la strumentazione accessoria, deve essere sterile al momento dell'utilizzo, deve inoltre essere dotata di approvazione CE e rispondere alle regolamentazioni della direttiva 93/42, che regola l'utilizzo di tutti i dispositivi medici [3, 39].

Sterilizzazione

Autoclave a vapore caldo saturato sotto pressione (UNI/EN 554/94)

Questo metodo di sterilizzazione, che utilizza il vapore caldo saturato sotto pressione (alle temperature di esercizio di 121 o 134°C), è considerato il metodo di elezione per tutti gli strumenti d'acciaio non alterabili dal calore e dall'umidità (Fig. 11) [3, 4, 6, 23].

Per le ottiche rigide, valgono le indicazioni delle case costruttrici.

La sterilizzazione con autoclave ha il vantaggio della economicità, efficacia, rapidità, facilità e atossicità. Per queste caratteristiche il vapore saturo, quando utilizzabile, costituisce la prima scelta in ambito di sterilizzazione nel campo ospedaliero.



Fig. 11. Fase di allestimento del container con strumentazione endoscopica rigida da sottoporre a sterilizzazione con vapore caldo saturato sotto pressione

Sistema di sterilizzazione ad acido peracetico (UNI/EN 14937)

È possibile sterilizzare la strumentazione per la broncoscopia rigida anche con acido peracetico tramite il sistema Steris System 1.

È necessario utilizzare un apposito vassoio provvisto di coperchio e maniglie dove si dispongono gli strumenti che così posizionati potranno essere trasportati direttamente sul campo sterile.

Lo *stoccaggio* della strumentazione rigida avviene solitamente all'interno di container predisposti per la sterilizzazione a vapore che consentono di avere sempre a disposizione la strumentazione sterile pronta all'uso oppure in buste di polipropilene.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di Studio AIPO "Endoscopia Toracica" (1997) Standards operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
2. Gruppo di Studio AIPO "Endoscopia Toracica" (1999) 2a Consensus Conference Nazionale. Standards operativi e linee guida in endoscopia toracica: la Broncoscopia Rigida. Volume Atti, Bologna
3. Schiavinato A, Cicogna C (1997) Linee guida ANOTE. Detersione disinfezione sterilizzazione in ambiente endoscopico, II ed. Novastampa, Verona
4. Rutala WA, Weber DJ (1999) Infection control: the role of disinfection and sterilization. *J Hosp Infect* 43:543-555
5. Spaulding EH (1968) Chemical disinfection of material and surgical materials. In: Block SS (ed) *Disinfection, sterilization and preservation*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 617-641
6. Alvarado CJ, Reichelderfer M (2000) APIC guideline for infection prevention and control in flexible endoscopy. *Am J Infect Control* 28:138-155
7. Aelony Y, Finegold SM (1979) Serious infections complications after flexible fiberoptic bronchoscopy. *West J Med* 131:328-333
8. Pereira W Jr, Kovnat DM, Khan MA (1975) Fever and pneumonia after flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 112:59-64
9. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X et al (2003) An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N Engl J Med* 348:221-227
10. Kirschke DL, Jones TF, Craig AS et al (2003) *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* contamination associated with a manufacturing defect in bronchoscopes. *N Engl J Med* 348:214-220
11. Ramsey AH, Oemig TV, Davis JP et al (2002) An outbreak of bronchoscopy related *Mycobacterium tuberculosis* infections due to lack of bronchoscope leak testing. *Chest* 121:976-981
12. Taylor EW, Mehtar S, Cowan RE, Feneley RC (1994) Endoscopy: disinfectants and health. Report of a meeting held at the Royal College of surgeons of England, February 1993. *J Hosp Infect* 28:5-14
13. Rutala WA, Weber DJ (1999) Disinfection of endoscopes: review of new chemical sterilants used for high-level disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:67-76
14. Hanson PJV, Gor D, Clarke JR et al (1991) Recovery of the human immunodeficiency virus from the fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 46:410-412
15. Hanson PJV, Jettries DJ, Batten JC, Collins JV (1988) Infection control revisited; dilemma facing today's bronchoscopists. *BMJ* 297:185-187
16. Rutala WA (1996) APIC guidelines for selection and use of disinfectants. *Am J Infect Control* 24:313-342
17. Ippolito G (1990) Infezione da HIV ed operatori sanitari. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma
18. Guida alla sicurezza sul lavoro (1996) Il Sole 24 Ore-Guida Normativa
19. Gruppo di Studio AIPO "Endoscopia Toracica" (2003) Linee Guida sulle procedure di manutenzione degli strumenti endoscopici. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 18:376-390
20. Wicks J (1994) Infection control. Handle with care. *Nurs Times* 90:67-70
21. Woodcock A, Campbell J, Collins JVC et al (1989) Bronchoscopy and infection control. *Lancet* 29:270-271
22. Prakash UBS (1998) Pseudoepidemic of Infections caused by bronchoscopy. *J Bronchol* 5:4-8
23. Favero MS, Bond WW (1991) Chemical disinfection and of medical and surgical materials. In: Block SS (ed) *Disinfection, sterilization and preservation*, 4th edn. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 617-641
24. Scott EM, Gorman SP (1991) Glutaraldehyde. In: Block SS (ed) *Disinfection, sterilization and preservation*, 4th edn. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 596-614
25. Agolini G, Raitano A, Vitali M (1999) Glutaraldeide: una saga tutta italiana. *View & Review* 5:7-15
26. Rutala WA, Clontz EP, Weber DJ, Hoffman KK (1991) Disinfection practices for endoscopes and other semicritical items. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:282-288
27. Norback D (1988) Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services. *Scand J Work Environ Health* 14:366-371
28. Lynam PA, Babb JR, Fraise AP (1994) Comparison of the mycobactericidal activity of 2% alkaline glutaraldehyde and "Nu-Cidex" (0,35% peracetic acid). *J Hosp Infect* 30:237-240
29. Wallace CG, Agee PM, Demicco DD (1995) Liquid chemical sterilization using peracetic acid: an alternative approach to endoscope processing. *J Hosp Infect* 31:235-244

30. Rutala WA, Weber DJ (2001) New disinfection and sterilization methods. *Emerg Infect Dis* 7:348-353
31. Block SS (1991) Peroxygen compounds. In: Block SS (ed) *Disinfection, sterilization and preservation*, 4th edn. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 167-181
32. Prakash UBS (1994) *Broncoscopia*. Raven Press, New York
33. Uttley AH, Simpson RA (1994) Audit of bronchoscope disinfection: a survey of procedure in England and Wales and incidents of Mycobacterial contamination. *J Hosp Infect* 26:301-308
34. Alvarado CJ, Stolz SM, Maki DG (1991) Nosocomial infections from contaminated endoscopes: a flawed automated endoscope washer. An investigation using molecular epidemiology. *Am J Med* 91:272S-280S
35. Centers for Disease Control (CDC) (1991) Nosocomial infections and pseudoinfections from contaminated endoscopes and bronchoscopes - Wisconsin Missouri. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 40:675-678
36. Bennet SN, Peterson DE, Johnson DR et al (1994) Bronchoscopy associated *Mycobacterium xenopi* pseudoinfections. *Am J Respir Crit Care Med* 150:245-250
37. Garner JS, Favero MS (1986) CDC guideline for handwashing and hospital environmental control. *Infect Control* 7:231-243
38. Martin MA, Wenzel RP (1995) Sterilization, disinfection and disposal of infectious waste. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, IV ed. Churchill Livingstone, New York
39. Tartaro D, Sarti G (1999) *Il processo di sterilizzazione*. Masson, Milano
40. Rutala WA, Weber DJ (1998) Clinical effectiveness of low-temperature sterilization technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:798-804
41. Bradley CR, Babb JR, Ayliffe AJ (1995) Evaluation of the Steris System 1 peracetic acid endoscope processor. *J Hosp Infect* 29:143-151
42. Gruppo Italiano Studio Igiene Ospedaliera (2002) *Linee guida in endoscopia*. Edicom Ed, Milano
43. Best M, Sattar SA, Sprinthorpe VS, Kennedy ME (1990) Efficacies of selected disinfectants against *Mycobacterium Tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 28:2234-2239

12 Il sistema qualità in pneumologia interventistica

Carlo Pomari

■ L'EVOLUZIONE DEL CONCETTO QUALITÀ
■ IL MODELLO ISO 9001:2000 E LA SUA
APPLICAZIONE IN PNEUMOLOGIA
INTERVENTISTICA

■ L'APPROCCIO E LA GESTIONE
PER PROCESSI COME BASE DI PARTENZA
PER L'ORGANIZZAZIONE DELLA
PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

■ L'EVOLUZIONE DEL CONCETTO QUALITÀ

L'attenzione alla qualità nasce nei primi anni del novecento nel contesto industriale della industria manifatturiera, dove, inizialmente, per "qualità" si intendeva il controllo di qualità mediante il collaudo finale sui prodotti.

Successivamente, in ambito industriale, oltre al controllo di qualità è stato sviluppato anche il controllo di processo, applicabile dove esistevano fasi di lavorazione e di collaudo in accettazione per componenti e materie prime.

Il concetto di qualità si è, quindi, spostato dal prodotto finito, al ciclo produttivo ed infine alla globalità delle competenze aziendali.

In questa ottica, nei vari Paesi si sono via via definite diverse "convenzioni-norme" tese a regolamentare l'approccio ed i metodi di gestione delle varie fasi.

Come nel mondo industriale, anche per quello sanitario sono datate le origini delle attività di valutazione per la qualità. Tale attività valutativa, nota come "accreditamento sanitario", ha trovato le sue origini con la dichiarazione finale dell'*American College of Surgeon*, durante il "3° Congresso dei Chirurghi del Nord America" del 1912 dove, sin dalle origini, l'intento era quello della "Valutazione professionale, sistematica e periodica mirante a garantire che l'assistenza sanitaria fosse adeguata ai bisogni e tendente al miglioramento continuo".

Successivamente, altre esperienze di accreditamento sorsero in Canada con il *Canadian Council on Accreditation of Hospital*, oggi denominato *Canadian Council of Health Facilities Accreditation*, in Australia, con il *Council on Healthcare Standard (ACHS)* fondato nel 1974 dall'*Australian Medical Association* e dall'*Australian Hospital Association*, nel Regno Unito, dove l'unico sistema di accreditamento riconosciuto è l'*Hospital Accreditation Program*, in Nuova Zelanda, in Argentina, in Francia, in Germania, nei Paesi Bassi, in Polonia, in Svezia ed in Spagna.

In particolare, nella sanità americana, molte società scientifiche hanno seguito il programma iniziale di accreditamento e le sue evoluzioni: particolare rilievo è dato alla *Joint Commission of Accreditation of Hospital (JCAH)*, sorta nel 1951, che lo Stato Federale nel 1965 ha riconosciuto con atti ufficiali quale ente di accreditamento delle strutture sanitarie.

Quest'organismo ha successivamente avuto una sua evoluzione, tanto che nel 1988 l'attività di accreditamento della JCAH si è estesa anche alle strutture extraospedaliere e la stessa ha assunto l'attuale denominazione di *Joint Commission of Accreditation of Health Organization* (JCAHO).

Negli anni '80, per i servizi sanitari è stato fondamentale il contributo di Donabedian. Nel rispetto dell'individualità di ciascun sistema sanitario, egli ha infatti teorizzato che per ottenere il cambiamento nello stato di salute attuale e futuro (esito), una struttura sanitaria doveva organizzare tutte le individualità coinvolte nel suo sistema produttivo, individuando e razionalizzando i vari settori e ruoli coinvolti nella *struttura* (ambienti di lavoro, apparecchiature, risorse, organizzazione del lavoro, etc.) e governando tutte le procedure che venivano attuate nel complesso sviluppo clinico (procedure diagnostico-teapeutiche, follow-up), che vanno sotto il nome di *processo*.

Ancora oggi, quando si parla di qualità nella sanità si fa riferimento a queste variabili, soprattutto quando ci si riferisce alla valutazione dell'Assistenza Sanitaria attraverso criteri ed indicatori prestabiliti.

In Italia, nel 1984 è stata fondata la Società Italiana di Verifica e Revisione della Qualità dell'Assistenza Sanitaria e delle Cure Mediche, oggi Società Italiana per la Qualità dell'Assistenza Sanitaria (SIQuAs-VRQ), che ha dato il via anche nel nostro Paese alla sensibilizzazione nei confronti del miglioramento continuo della qualità (MCQ).

In tale panorama, il termine "qualità" può avere diverse definizioni tra le quali:

- "Il punto centrale da raggiungere valutando i bisogni ed identificando i problemi dei cittadini, precisando gli obiettivi, riconoscendo le caratteristiche delle cure ritenute più significative ed importanti, definendo sistemi di misura per valutare prestazioni e risultati" (Mc Master Health Services Research Group - Can.).
- "Il rapporto tra i miglioramenti ottenuti nelle condizioni di salute ed i miglioramenti massimi raggiungibili sulla base dello stato attuale delle conoscenze, delle risorse disponibili e delle caratteristiche dei pazienti" (Donabedian).
- "Grado in cui un insieme di caratteristiche inerenti ad un prodotto soddisfano la esigenze o aspettative dei clienti, generalmente implicite o cogenti, accrescendone la soddisfazione" (ISO 9000:2000).

Da tutte le definizioni emerge il ruolo centrale del cliente-utente, attorno al quale ruotano le responsabilità, le risorse e l'organizzazione della struttura: nel nostro caso la Struttura Sanitaria.

Nella Sanità Italiana, notevole influenza hanno avuto i decreti legislativi 502/92 ed il 517/93, la Carta dei servizi, il D.Lgs. 14 gennaio '97 per i requisiti strutturali tecnologici ed organizzativi minimi ed infine la più recente "Riforma Ter" D.Lgs. 229/99 per l'accreditamento. Ognuno di essi ha portato a numerosi mutamenti che, nel complesso, hanno via via concentrato sempre più l'attenzione principalmente su:

- regionalizzazione;
- aziendalizzazione;
- finanziamento per prestazioni;
- ruolo degli utenti.

Il concetto dell'accreditamento può essere riassunto in tre livelli: l'accreditamento autorizzativo, l'accreditamento istituzionale e infine l'accreditamento all'eccellenza che definiscono l'evoluzione dall'accreditamento autorizzativo sino a quello di eccellenza, collegato ai riferimenti delle linee guida delle società scientifiche ed ai relativi standard tecnici.

Nei percorsi di miglioramento continuo della qualità, grazie anche allo loro valenza inter-

nazionale ed alle strutture di verifica già oggi esistenti anche in Italia, si inseriscono le ormai note norme ISO 9000.

Tali norme, nate nel 1987 ed emanate dall'organismo mondiale di normazione l'ISO (International Organization for Standardization), originano dall'analisi critica e dall'integrazione delle "convenzioni-norme" esistenti a livello dei diversi Paesi in merito alle metodiche di gestione globale della qualità aziendale che sono oggi riconosciute in oltre cento stati. Il CEN (Comitato Europeo di Normazione) le ha recepite e riclassificate a livello europeo, mentre a livello italiano sono state tradotte e diffuse dall'UNI (Ente Nazionale Italiano per l'Unificazione).

Le norme della serie ISO 9000 sono soggette ad una revisione periodica: pubblicate, infatti, per la prima volta nel 1987, revisionate nel 1994, sono state ulteriormente revisionate e pubblicate nel dicembre 2000 nella edizione della UNI EN ISO 9001:2000, meglio nota come "Vision 2000".

I requisiti del modello ISO 9001:2000 costituiscono il contenuto del sistema di gestione per la qualità, inteso come la completa e talvolta complessa organizzazione, messa in atto per la *conduzione aziendale* per la qualità.

Questo concetto è di grande attualità per il mondo sanitario, visto che istituzioni, quali le ASL e gli ospedali, hanno assunto, e sempre più stanno assumendo, forme organizzative e regole simili a quelle del mondo delle aziende.

Le nuove norme, cioè le "Vision 2000", oltre "all'assicurazione ed al controllo della qualità", fanno entrare in gioco in misura preponderante "la pianificazione ed il miglioramento". Il nuovo modello, infatti, si propone di aiutare le organizzazioni a rispondere a queste fondamentali necessità, nell'ottica di un "sistema di gestione per la qualità", concentrando l'attenzione sui processi e sul loro governo.

Le norme della nuova serie ISO 9000 sono:

- UNI EN ISO 9000:2000 "Sistema di gestione per la qualità - Fondamenti e terminologia" UNI - Milano 2000, che riporta i termini fondamentali concernenti i concetti relativi alla qualità, facilitando la comunicazione e la comprensione a livello internazionale.
- UNI EN ISO 9001:2000 "Sistema di gestione per la qualità - Requisiti" UNI - Milano 2000, che rappresenta la norma di riferimento per la certificazione. Essa definisce modelli e regole, che possono essere assimilati a "requisiti minimi" e descrive i requisiti gestionali e di risorse che devono coesistere per stabilire e mantenere in maniera efficace il "*sistema di gestione per la qualità*". La norma UNI EN ISO 9001:2000 concentra l'attenzione dell'organizzazione sull'efficacia del sistema. Il modello è infatti applicato dall'organizzazione sanitaria che intende dimostrare ai propri "*clienti-utenti*", la capacità di fornire con regolarità prodotti e servizi monitorati, accrescendone la soddisfazione.
- UNI EN ISO 9004:2000 "Sistema di gestione per la qualità - Linee guida per il miglioramento delle prestazioni" UNI - Milano 2000. Essa è una guida al miglioramento del sistema di gestione per la qualità e concentra l'attenzione dell'organizzazione sanitaria sull'efficienza del sistema.

Se un'azienda sanitaria, o una specifica organizzazione, nel caso particolare dell'unità operativa di pneumologia interventistica, si è strutturata, organizzata ed opera in conformità con le specifiche della norma UNI EN ISO 9001:2000, diventa importante ottenere il riconoscimento ufficiale di operare nel rispetto delle norme (e ovviamente delle leggi) e quindi dei propri standard di qualità. Questo riconoscimento è rappresentato dall'evento che, in ambito internazionale, è chiamato "*certificazione di parte terza*".

Le norme ISO 9000, attraverso l'approccio metodologico della "certificazione di parte terza", superano l'autocertificazione (*certificazione di parte prima*) e la certificazione derivante dalle opinioni, non sempre oggettive e certamente non generalizzabili, dei clienti-utenti (*certificazione di parte seconda*).

La “*parte terza*”, alla quale é affidato il processo di verifica della conformità del “sistema di gestione per la qualità” ai requisiti della norma ISO 9001:2000, è rappresentata da un organismo indipendente (quale ad esempio: CERTICHIM-CERTIQUALITY, IMQ-CSQ, TUV , BSI, DNV), organismi o enti autorizzati in Italia dal SINCERT (Sistema Nazionale di Accreditamento degli Organismi di Certificazione) e che operano sia a livello nazionale che internazionale.

La certificazione del proprio sistema di gestione per la qualità si ottiene dimostrando agli organismi di certificazione che, in funzione delle attività “dell’organizzazione”, si è seguito l’approccio alla qualità.

Questo significa non solo che esiste un sistema organizzato descritto e documentato ma, soprattutto, che nell’organizzazione sono stati definiti processi e relative responsabilità, ed inoltre che si opera secondo obiettivi stabiliti e misurabili finalizzati al miglioramento continuo dei prodotti, delle prestazioni e dei servizi erogati.

■ IL MODELLO ISO 9001:2000 E LA SUA APPLICAZIONE IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Il nuovo modello si propone di aiutare le organizzazioni a rispondere a queste fondamentali necessità nell’ottica di un “sistema di gestione per la qualità” concentrando l’attenzione sui processi e sul loro governo.

La norma UNI EN ISO 9001:2000 descrive il modello di “sistema di gestione per la qualità” e lo rappresenta come un circolo finalizzato al miglioramento continuo della qualità (MCQ) delle prestazioni e dei servizi erogati, dove la circolarità del sistema definisce quattro “macro processi” gestionali costituiti da:

- Responsabilità della direzione.
- Gestione delle risorse.
- Processi attuati nell’organizzazione, nel nostro caso delle UO di Pneumologia Interventistica, per la realizzazione del prodotto.
- Misure, analisi e di miglioramento.

Quindi, se l’intendimento di ciascun operatore all’interno di una UO, sia essa semplice o complessa, è orientato coerentemente all’ottenimento di risultati positivi nel rispetto deontologico delle regole e della salute del paziente, il sistema di gestione per la qualità in una unità operativa non è altro che un ottimo ausilio nella realizzazione dei propri obiettivi.

Il SQ non si discosta infatti dal sistema operativo abituale, ma vuole essere la sua rappresentazione ed il modello da utilizzare per gestire sia le attività operative, che quelle di carattere organizzativo e gestionale, affinché le prestazioni erogate siano in accordo con le esigenze del cliente e le risorse disponibili.

Lo sviluppo del sistema permette, tra l’altro, di individuare i punti critici della propria organizzazione e dei propri processi, consentendo di sapere come e perché intervenire in determinate fasi delle attività collegate alle proprie prestazioni ed ai servizi erogati, mettendo in atto in modo coerente la strategia del sistema in cui l’UO è inserita, nel rispetto delle regole cogenti nazionali e regionali e secondo gli standard dettati dalle linee guida delle società scientifiche.

Quando una UO decide di applicare il sistema di gestione della qualità, deve quindi definire il proprio modello organizzativo, che prevede:

- la *responsabilità della direzione*, che definisce il punto di arrivo ed i percorsi necessari per raggiungerlo, mediante:
 - il coinvolgimento della direzione, affinché essa renda esplicito il proprio impegno assicurando e pianificando le necessarie risorse nell’attuazione degli obiettivi;

- l'identificazione dei requisiti necessari a soddisfare le esigenze e le aspettative del cliente/utente e delle normative che regolamentano l'attività dei servizi offerti;
- l'esplicitazione formale di una politica per la qualità, ovvero la garanzia del controllo, della diffusione e dell'appropriatezza degli scopi dell'organizzazione, nell'ottica del miglioramento continuo;
- l'impegno formale, a tutti i livelli organizzativi, dell'attuazione di obiettivi misurabili;
- la definizione delle funzioni, dando particolare risalto alla competenza del personale ed un organigramma che individui le relative responsabilità, es. il responsabile qualità, il quale assume un ruolo a tutti gli effetti, indipendentemente da altri incarichi istituzionali;
- la produzione della documentazione del sistema qualità, ovvero preparare e realizzare il manuale qualità in cui si descrivano tutte le procedure necessarie per l'attuazione del processo produttivo e le modalità con cui devono essere svolte le attività operative e gestionali;
- la verifica del raggiungimento degli obiettivi preposti, attraverso un riesame dei risultati, nell'ottica di eventuali azioni correttive, preventive o di aggiornamento, con lo scopo di migliorare il governo del sistema.
- la *gestione delle risorse*, che prevede l'identificazione dei propri mezzi e delle risorse disponibili o necessarie ad ottenere la soddisfazione dei clienti-utenti, mediante:
 - la disposizione di risorse adeguate: direttive aziendali, sviluppo di nuove attività, o nuove infrastrutture, risorse umane o loro adeguamento culturale (addestramento, verifica delle competenze, etc.).
- La *realizzazione del prodotto e/o del servizio* che si concretizza nella realizzazione di tutti i processi che vengono messi in atto per garantire al cliente/utente la distribuzione del prodotto o servizio, mediante:
 - la pianificazione dei processi di realizzazione delle prestazioni e dei servizi offerti (nel nostro caso il processo relativo alla pneumologia interventistica);
 - i processi relativi al cliente-utente, ovvero l'identificazione dei requisiti del cliente;
 - il riesame dei requisiti del prodotto/servizio, cioè l'analisi delle proprie possibilità operative, nell'ottica di riuscire a soddisfare le esigenze o le aspettative del cliente-utente;
 - la comunicazione con il cliente, ovvero l'applicazione di precise regolamentazioni che assicurino un continuo e corretto scambio di informazioni con il cliente circa il servizio erogato, la gestione delle pratiche interne e, soprattutto, degli eventuali suggerimenti o reclami del cliente-utente;
 - pianificazione, validazione, gestione e verifica di eventuali progetti di sviluppo e di approvvigionamento.
- Le *misure, analisi e miglioramento*, nell'ottica della garanzia che i processi e le prestazioni offerte dal modello organizzativo siano conformi ai requisiti espressi dai clienti, mediante:
 - misure e monitoraggio dei processi erogati, dei prodotti forniti, della soddisfazione dei clienti;
 - verifiche ispettive interne (AUDIT);
 - gestione delle non conformità riguardanti il servizio offerto (disservizio), il prodotto (i tempi di esecuzione delle prestazioni diverse da quanto concordato, le reazioni avverse, campioni insufficienti, etc.);
 - analisi dei dati con l'applicazione di indagini statistiche per monitorare l'efficienza e l'efficacia del sistema di gestione, mediante l'utilizzo di specifici indicatori della qualità per ogni tipologia di servizio, con lo scopo di pianificare azioni preventive e/o correttive nell'ottica del miglioramento continuo.

■ L'APPROCCIO E LA GESTIONE PER PROCESSI COME BASE DI PARTENZA PER L'ORGANIZZAZIONE DELLA PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Da diversi anni sono applicati in ambito pneumologico i requisiti del modello ISO 9000, sebbene tale applicazione sia stata inizialmente pionieristica e puntiforme oggi cresce via via l'attenzione al possibile utilizzo di tale modello. Tanto vero che anche la stessa Associazione Italiana di Pneumologia Ospedaliera, possiede oggi un sistema di gestione per la qualità certificato ISO 9001:2000.

È vero che operare secondo un sistema di gestione della qualità, significa avere la costante consapevolezza del proprio operato, nell'ottica del confronto continuo con altre realtà prese a modello, del miglioramento continuo e della soddisfazione del paziente/cliente, in accordo con le leggi vigenti e con le linee guida delle società scientifiche. Ma è anche vero che ciò richiede indubbiamente un impegno non solo della unità operativa di pneumologia, dove si può sviluppare il sistema, come è già stato fatto in alcune realtà a livello nazionale, ma anche della stessa azienda sanitaria di competenza.

Per facilitare l'approccio al modello ISO 9001:2000, anche in quella realtà aziendale e/o regionale dove non sono ancora consolidati progetti concreti di organizzazione, l'unità operativa di pneumologia interventistica, può in ogni caso applicare alcuni principi correlati al modello ISO che ne faciliteranno certamente l'organizzazione pratica.

Alla base del modello ISO 9001:2000, ma in ogni caso di un'organizzazione che funziona, vi sono quelli che sono chiamati: “*gli otto principi per la qualità*”, ovvero:

1. Organizzazione orientata al cliente-utente
2. Leadership
3. Coinvolgimento del personale
4. Approccio basato sui processi
5. Comprensione e gestione dei processi
6. Miglioramento continuo
7. Decisioni basate sui dati di fatto
8. Rapporti di reciproco beneficio con i fornitori

I due principi sui quali intendiamo soffermarci sono, in questo caso, il quarto ed il quinto per i quali faremo alcune riflessioni.

Il quarto principio “Approccio basato sui processi”, rappresenta la vera essenza del cambiamento. Un risultato desiderato si ottiene con maggior efficienza quando le relative risorse ed attività sono gestite come un insieme di attività correlate o interagenti, che trasformano elementi “in ingresso” in elementi “in uscita”.

Il “processo” è rappresentato da una sequenza di attività correlate ed interagenti finalizzate ad uno specifico risultato finale, definito dall'*output*. Nel nostro caso il processo è quella della pneumologia interventistica.

Un primo passo fondamentale, infatti è quello di descrivere il processo nel suo complesso dall'accettazione della richiesta alla produzione del risultato (output) con la definizione di responsabilità, procedure/protocolli definiti, etc.

Il significato di *output* è correlato al valore aggiunto generato dal processo stesso: quest'ultimo presenta maggior valore quando dimostra maggior qualità e maggiore capacità di servizio (*valutabile dal cliente-utente del processo*) e se avviene con minori tempi e costi del processo stesso (*valutabile dall'organizzazione*).

Nel caso del processo della pneumologia interventistica, il risultato (output) può essere identificato con il referto, il prelievo bioptico, il risultato di una manovra, etc.

Inoltre è fondamentale governare le attività/responsabilità trasversali per governare ogni processo, così come nel caso della broncoscopia o della toracoscopia, occorre tenere presente che nella “catena del valore” una stessa unità operativa funge contemporaneamente, da fornitore e da cliente; basti pensare all’importanza della collaborazione dell’anatomia patologica sui tempi di chiusura del processo di nostro interesse.

Un ulteriore principio che si intende sottolineare è il quinto, “La gestione per processi”. “Identificare, capire e gestire un sistema di processi interconnessi per perseguire determinati obiettivi, contribuisce all’efficacia ed efficienza dell’organizzazione”.

La comprensione dei processi mira a uniformare lo scopo e la finalità del processo da parte di tutti gli operatori, nel nostro caso al/ai processo/i relativi alla pneumologia interventistica. È chiaro ed evidente che la non chiarezza dello scopo e finalità del processo inducono il personale a svolgere le attività di dettaglio con finalità diverse.

La gestione dei processi rappresenta la capacità di comprendere i ruoli e responsabilità al fine di raggiungere le finalità e lo scopo del processo e quindi degli obiettivi e risultati desiderati.

In conclusione possiamo dire che l’applicazione del modello ISO 9001:2000, o dei suoi principi base (come l’approccio e la gestione per processi) nell’ambito della UO di pneumologia interventistica, può contribuire la crescita culturale per ciascun operatore, e nel contempo, di una migliore assistenza sanitaria, perché significa finalizzare i propri mezzi e l’organizzazione stessa a un positivo risultato anche in un’ottica di gestione del rischio.

■ LETTURE CONSIGLIATE

- Bizzarri G, Plebani M (2004) I processi del laboratorio clinico nell’ottica di sistema (ISO 9001:2000) dell’azienda sanitaria. Franco Angeli, Milano
- Dal Negro RW, Farina M (2001) La gestione per la qualità in pneumologia. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Dal Negro RW, Farina M (2005) L’approccio e la gestione per processi in pneumologia. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Parte II

Endoscopia bronchiale diagnostica dell'adulto

Patologia neoplastica del polmone

Capitolo 13

Inquadramento e classificazione delle neoplasie del polmone
Appunti della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Capitolo 14

Patologia neoplastica del polmone: inquadramento clinico-radiologico

Capitolo 15

Quadri endoscopici, tecniche di prelievo e resa diagnostica nelle lesioni centrali

Capitolo 16

Il nodulo polmonare solitario (SPN):
Indagini di imaging

Capitolo 17

Il nodulo polmonare solitario (SPN):
Approccio diagnostico

Capitolo 18

Il nodulo polmonare solitario (SPN):
Citologia agoaspirativa

Capitolo 19

La stadiazione endoscopica del parametro N

Capitolo 20

Ecografia endobronchiale

Capitolo 21

Broncoscopia a fluorescenza

Patologia infettiva

Capitolo 22

Le metodiche endoscopiche nella patologia infettiva polmonare
del paziente immunocompetente

Parte II

Capitolo 23

Metodiche diagnostiche endoscopiche: applicazioni nel paziente immunocompromesso

Patologia infiltrativa diffusa

Capitolo 24

Il lavaggio broncoalveolare nelle pneumopatie infiltrative diffuse

Capitolo 25

Patologia infiltrativa diffusa: correlazioni radiologiche ed endoscopiche

Capitolo 26

Procedure diagnostiche invasive nelle malattie infiltrative diffuse del polmone

Capitolo 27

Pneumopatie infiltrative diffuse e agoaspirazione transbronchiale (TBNA)

FBS in UTI e UTIR

Capitolo 28

La broncoscopia in unità di terapia intensiva

Capitolo 29

Quadri clinici:

Broncoscopia in UTI e UTIR: VAP

Capitolo 30

Quadri clinici:

Broncoscopia in UTI e UTIR: ALI/ARDS

Problemi clinici comuni

Capitolo 31

Emottisi

Capitolo 32

La broncoscopia nel paziente tracheostomizzato

Capitolo 33

Trapianto polmonare e broncoscopia



Patologia neoplastica del polmone

Inquadramento e classificazione delle neoplasie del polmone

Appunti della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Marzio Gabrielli, Francesco Paolo Pilato, Guido Rindi

-
- NOTE INTRODUTTIVE
 - TUMORI BENIGNI
 - LESIONI EPITELIALI PREINVASIVE
 - TUMORI MALIGNI EPITELIALI
 - Carcinoma squamoso
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma adenosquamoso
 - Carcinoma a grandi cellule
 - Carcinoma a piccole cellule
 - Neoplasie neuroendocrine
 - Carcinoide tipico
 - Carcinoide atipico
 - Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato a grandi cellule
 - TUMORI MESENCHIMALI MALIGNI
 - METASTASI BRONCO-POLMONARI
-

■ NOTE INTRODUTTIVE

Ad una moderna classificazione istopatologica dei tumori vengono demandate molteplici qualità che comprendono una valenza di linguaggio universale ed un significato prognostico-terapeutico, associati ad una solida base istogenetica e contenuti, ove possibile, patogenetici. Appare chiaro come la “classificazione ideale” sia un obiettivo difficile e talora impossibile da raggiungere.

Questo vale anche per la corrente classificazione dei tumori del polmone proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Dopo la prima edizione del 1967 e le revisioni del 1981 e 1999, l'OMS propone la classificazione del 2004 nel tentativo di comprendere le caratteristiche ideali sopra descritte avendo come base le conoscenze attualmente consolidate. Tali conoscenze sono di fatto oggi trasferite al microscopio del patologo grazie all'introduzione di diverse nuove metodiche in situ che utilizzano tecniche immunologiche, quali l'immunoistochimica, o di biologia molecolare, quali l'ibridazione in situ con sonde fluorescenti (FISH). Nella classificazione corrente resta comunque centrale ed imprescindibile il reperto classificativo morfologico.

L'attenzione principale è ovviamente posta sulle neoplasie maligne ed in particolare sul carcinoma che ne rappresenta il gruppo epidemiologicamente più consistente e di maggiore rilevanza clinica. A tal proposito, da un punto di vista clinico, resta comunque utile la distinzione dei carcinomi polmonari nei due grandi gruppi a “piccole cellule” e “non a piccole cellule”, vista la sostanziale differenza di comportamento biologico tra queste due grandi categorie neoplastiche ed il conseguente diverso approccio clinico-terapeutico. Per quanto riguarda le neoplasie maligne non a piccole cellule, esse vengono classificate, come principio generale, in ba-

se alla componente più differenziata e su questa base incasellate in diverse entità. Viceversa, all'interno di un determinato tipo istologico, il loro livello di differenziazione o "grading", e di conseguenza il loro grado di aggressività clinica, viene determinato sulla base della componente più indifferenziata e verosimilmente più attivamente proliferante.

Va ricordato come i carcinomi polmonari mostrino una notevole eterogeneità di istotipo, spesso con significative variazioni tra campioni diversi della stessa neoplasia, sia da un campo microscopico all'altro, sia all'interno di un medesimo campione. Questo fenomeno deve essere tenuto in considerazione quando si osservano piccole biopsie e perciò va sottolineato come la diagnosi classificativa definitiva sia di fatto possibile solo sul pezzo chirurgico definitivo.

Qui di seguito vengono illustrate brevemente le categorie istopatologiche principali dei tumori dell'apparato respiratorio classificati secondo la più recente classificazione dell'OMS. Scopo di questo capitolo è fornire una rapida descrizione delle forme neoplastiche polmonari di maggiore riscontro nella comune pratica clinica. Per approfondimenti si consiglia la consultazione delle fonti [1-4].

■ TUMORI BENIGNI

Costituiscono un ampio spettro di lesioni epiteliali e mesenchimali e rappresentano solo il 2% delle neoplasie polmonari e circa il 15% dei noduli parenchimali solitari, con incidenza variabile nelle diverse casistiche pubblicate.

Il più frequente tumore benigno è l'*amarto-condroma* (il 75% delle lesioni di questo tipo), di solito identificato come nodulo polmonare solitario ad un esame radiografico standard del torace o, più raramente, rappresentato da una lesione endobronchiale. L'*amarto-condroma* è composto dalla commistione anormale di tessuti che normalmente si trovano nel polmone (epitelio bronchiale ciliato e non, cartilagine ialina, tessuto fibroso mixoide e tessuto adiposo).

I tumori *benigni epiteliali* sono rari e pertanto di scarsa rilevanza clinica. Ricordiamo: 1) il papilloma a cellule squamose; 2) il papilloma ghiandolare; 3) il papilloma di tipo misto ghiandolare e squamoso; 4) l'adenoma alveolare e papillare; 5) il cistadenoma mucinoso.

I rari e diversi *tumori benigni mesenchimali* possono in teoria derivare da tutte le componenti di origine mesodermica del parenchima polmonare. Per brevità ricordiamo: 1) il meningioma, lesione prevalentemente perivascolare; 2) il leiomioma; 3) il lipoma; 4) il condroma, presente in forma multipla nella sindrome di Carney (associato a paragangliomi extrasurrenali e tumori stromali gastrointestinali).

■ LESIONI EPITELIALI PREINVASIVE

La *displasia squamosa* severa ed il *carcinoma squamoso in situ* sono lesioni poste in posizione centrale, nel 50% dei casi inizialmente invasive, descritte prevalentemente in maschi della settima decade e con frequente diffusione multicentrica. Si associano a carcinomi invasivi sincroni o metacroni e si osservano nei margini di resezione chirurgica di neoplasie invasive nel 4,5% dei casi, costituendo un elemento prognosticamente negativo poiché suggestivo di possibile recidiva neoplastica.

Entità ben più rare e di difficile e controversa interpretazione clinica e diagnostica sono costituite dall'*iperplasia adenomatosa atipica*, possibile ma non dimostrata lesione precorritrice dell'adenocarcinoma, e l'*iperplasia diffusa neuroendocrina*, anch'essa possibile lesione precorritrice di *tumorlets* o carcinoidi tipici ed atipici.

TUMORI MALIGNI EPITELIALI

Carcinoma squamoso

Il *carcinoma squamoso* (Fig. 1a), anche detto carcinoma epidermoide, e le sue varianti papillare-verrucoso, a cellule chiare, a piccole cellule e basaloide, ha uno stretto rapporto patogenetico con il fumo di sigaretta. In alcune serie cliniche è al secondo posto per incidenza dopo l'adenocarcinoma. Il carcinoma squamoso in 2/3 dei casi ha localizzazione centrale, ha prevalenza maschile con un'età media di 60-64 anni. Si presenta come massa voluminosa, talora scavata o con fibrosi reattiva o desmoplasia, spesso associata a infezioni polmonari secondarie o ad atelettasia del parenchima respiratorio a valle. Si possono osservare tre gradi di differenziazione, a rispecchiare il livello di maturazione delle cellule neoplastiche con produzione di cheratina (cheratinizzazione). Le metastasi derivano più spesso da infiltrazione tissutale e linfonodale per contiguità, ma anche la via linfatica è possibile.

Adenocarcinoma

L'*adenocarcinoma* presenta diverse varianti istologiche, o "tipi", definite in base al pattern di crescita come tipo acinare (Fig. 1b), papillare, bronchioloalveolare, solido, colloide, a cellule ad anello con castone, a cellule chiare, pleomorfo, e, ben più raramente, a differenziazione epatoide, rabdoide e di tipo fetale o con ghiandole di tipo endometrioidi. Va ricordato che, seppure le varianti acinare e papillare siano quelle più frequentemente osservate, una loro commistione è spesso la regola nella pratica diagnostica quotidiana, con la conseguente definizione di adenocarcinoma di tipo misto. L'incidenza dell'adenocarcinoma è in crescita ed ha superato in alcuni paesi quella del carcinoma squamoso, passando dal 20% al 60% in serie diverse. L'adenocarcinoma è riscontrato più di frequente nella donna (42% nella donna contro il 28% nell'uomo), con un'età media di 50-60 anni e, pur sviluppandosi anche in soggetti non fumatori, si ritiene abbia un rapporto patogenetico con il tabagismo e l'esposizione ad agenti inquinanti ambientali quali, in particolare, l'asbesto. L'adenocarcinoma del polmone si presenta di solito come lesione nodulare periferica, talora solitaria (lesione a moneta), ma anche multipla e, più raramente, come lesione centrale, di aspetto polipoide. Altre volte l'adenocarcinoma si presenta come reperto occasionale di neoplasia maligna occulta, già metastatica, talora con interessamento pleurico massivo ed aspetti di tipo "pseudomesoteliomatoso". Le metastasi prevalenti seguono la via ematica con secondarismi in sedi preferenziali quali il cervello, il fegato ed il surrene. Infrequente è l'associazione con sindromi paraneoplastiche.

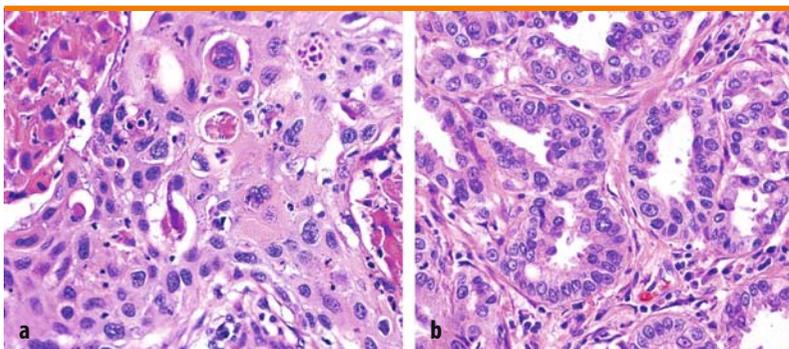


Fig. 1 a, b. (a) Carcinoma squamoso cheratinizzante. Questa neoplasia presenta evidenti aree di cheratinizzazione con necrosi (lati destro e sinistro della microfotografia) ed atipie citologiche con nuclei ipercromatici ed irregolari. (b) Adenocarcinoma di tipo acinare. Questa neoplasia forma strutture ghiandolari irregolari delimitate da elementi con atipie citologiche moderate

La variante *bronchiolo alveolare* dell'adenocarcinoma si può presentare come tipo *mucinoso* e *non mucinoso* a seconda del tipo di cellularità. La sua incidenza è dell'1,5%-4% e prevale nel sesso femminile. La sua peculiare caratteristica è quella di essere una neoplasia che non invade lo stroma ma diffonde lungo le strutture alveolari, salvaguardandone la delicata trama. Le sue vie di diffusione sono ovviamente la via aerea od endoluminale, ma anche le usuali vie linfatica ed ematica.

Carcinoma adenosquamoso

Il *carcinoma adenosquamoso* è una lesione rara con un'incidenza dello 0,4%-4%, a sede prevalentemente periferica, di tipo misto, e cioè caratterizzata da aspetti istologici coerenti con carcinoma squamoso ed adenocarcinoma.

Carcinoma a grandi cellule

Il *carcinoma a grandi cellule* ha un'incidenza di circa il 9% ed è costituito da una lesione a sede sia centrale sia periferica, talora accompagnata da sindrome paraneoplastica o secrezione endocrina, infiltrante le strutture limitrofe e metastatizzante per via ematica e linfatica. Il carcinoma a grandi cellule non ha i caratteri istologici del carcinoma a piccole cellule, né si possono dimostrare strutture ghiandolari o squamose. Anche per il carcinoma a grandi cellule è stato dimostrato un rapporto patogenetico con l'esposizione al fumo di sigaretta.

Carcinoma a piccole cellule

Pur appartenendo allo spettro delle neoplasie neuroendocrine (vedi sotto) il *carcinoma a piccole cellule* viene qui brevemente descritto a parte, in considerazione della sua elevata incidenza e del suo conseguente elevato costo sociale. Il carcinoma a piccole cellule ha un'incidenza corrispondente a circa il 20%-25% di casi di neoplasia polmonare. Ogni anno si riscontrano 34000 nuovi casi negli USA. L'età media di insorgenza è di 60 anni, con prevalenza nel sesso maschile, pur essendo sensibilmente in crescita la sua incidenza nel sesso femminile. È stata dimostrata una forte associazione con il tabagismo. Il carcinoma a piccole cellule si presenta come malattia limitata nel 30% dei casi e nel 5% come nodulo solitario. Tuttavia nella maggioranza dei casi, nel 70% circa, si deve considerare come malattia diffusa. Si associa spesso a sindromi paraneoplastiche che possono precedere addirittura di anni l'individuazione della neoplasia primitiva.

Il carcinoma a piccole cellule si può presentare nella variante di *carcinoma a piccole cellule combinato*, e cioè associato ad aree di carcinoma squamoso, adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule.

Neoplasie neuroendocrine

Le neoplasie neuroendocrine del polmone sono rappresentate da uno spettro di lesioni a progressiva gravità che comprendono, ai due estremi opposti, lesioni ben differenziate a decorso torpido e basso grado di malignità definite come *carcinoide tipico* e lesioni scarsamente differenziate ad alto grado di malignità che comprendono il *carcinoma neuroendocrino scarsamente*

differenziato a grandi cellule ed il *carcinoma a piccole cellule*. Esiste inoltre una lesione neoplastica a malignità intermedia, definita come *carcinoide atipico*. Poiché il carcinoma a piccole cellule è stato precedentemente trattato, nei paragrafi seguenti ci riferiremo esclusivamente alle restanti neoplasie neuroendocrine. La loro incidenza è di circa l'1%-2% in serie diverse e pertanto si possono considerare relativamente rare. Sotto il profilo morfologico, immunohistochimico ed ultrastrutturale le cellule di tali neoplasie esprimono caratteri di differenziazione neuroendocrina sovrapponibili completamente o in parte a quelli osservati nelle rare cellule neuroendocrine bronco-polmonari.

Carcinoide tipico

Il carcinoide tipico o carcinoma neuroendocrino ben differenziato, interessa prevalentemente soggetti di età media, indifferentemente maschi e femmine, tuttavia si può trovare anche nei bambini o adolescenti e rappresenta la più frequente neoplasia polmonare dell'infanzia. Asintomatico nel 51% dei casi, nel 9% costituisce un reperto occasionale, riscontrato in corso di intervento chirurgico o all'indagine autoptica. Quando sintomatico, nel 18% dei casi è causa di emottisi, nel 17% di polmonite ostruttiva e nel 2% si associa a dispnea. Appare evidente come i sintomi dipendano dalla sede se centrale, più frequente, o periferica. Il carcinoide tipico ha dimensioni variabili da 0,3 cm a 3 cm e solo in presenza di metastasi epatiche, nel 2%-7% dei casi, si associa a sindrome da carcinoide. Talora si può associare a sindrome di Cushing, per la produzione di molecole ACTH- o CRH-simili. Le metastasi sono rare e si estrinsecano per via linfatica o ematica, nel 10%-15% e 5%-10% dei casi, rispettivamente.

Carcinoide atipico

Il carcinoide atipico o carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato, si differenzia dal precedente perché in genere di dimensioni maggiori, per il relativamente elevato indice mitotico e/o per la presenza di aree necrotiche e, soprattutto, per la maggiore frequenza di metastasi, sia linfonodali (40%-50% dei casi), sia a distanza. La sede preferita di insorgenza è di solito centrale, con massa solitaria di aspetto polipoide, costituendo circa l'11%-24% dei carcinoidei bronchiali. Nel 50% dei casi il carcinoide atipico è asintomatico. Come il carcinoide tipico, si può osservare nella sindrome caratterizzata da neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN1) o sindrome di Werner, che associa adenomi ipofisari, tumori endocrini pancreatici e delle paratiroidi.

Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato a grandi cellule

Il carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato a grandi cellule costituisce il 3% dei carcinomi polmonari ed è una neoplasia altamente aggressiva a prognosi infausta con aspetti morfologici solo in parte sovrapponibili a quelli del carcinoma a grandi cellule puro (vedi sopra). In presenza di aspetti morfologici di tipo neuroendocrino (struttura solida con necrosi centrale tipo "carta geografica", ed aspetti organoidi), ma in assenza di dimostrata espressione di marcatori neuroendocrini, la diagnosi suggerita dall'OMS è quella di "carcinoma a grandi cellule con morfologia neuroendocrina".

TUMORI MESENCHIMALI MALIGNI

Le neoplasie mesenchimali maligne o sarcomi del polmone sono evento raro se non eccezionale. Le lesioni linfoproliferative primitive hanno un'incidenza relativamente maggiore. Il *linfoma B a basso grado associato alle mucose* (MALT) costituisce lo 0,5% delle neoplasie polmonari, interessa soggetti della V-VII decade di vita, in prevalenza maschi. Il linfoma MALT polmonare

è composto da piccoli linfociti atipici, a tropismo peribronchiale, caratterizzati da una caratteristica aggressività istologica verso gli elementi epiteliali della mucosa a costituire lesioni definite come linfoepiteliali. Il linfoma MALT può avere diffusione zonale o lobare periferica, sia nodulare sia diffusa bilaterale.

Il *linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo* costituisce il 5%-20% dei linfomi polmonari, colpisce soggetti di 50-70 anni senza predilezione di sesso e si può associare a malattie del collagene, AIDS e condizioni di immunodeficienza. È caratterizzato da prevalenti lesioni periferiche uniche, necrotiche, associate a sintomi sistemici.

Il *linfoma di Hodgkin primitivo* è una lesione molto rara riportata a sede endobronchiale. Ben più frequenti, circa il 13,5%, sono lesioni secondarie a linfoma di Hodgkin mediastinico.

■ METASTASI BRONCO-POLMONARI

Le localizzazioni secondarie polmonari da neoplasie insorgenti in altra sede rappresentano poco meno di un terzo delle lesioni neoplastiche a carico del polmone. La loro origine è nel 20%-50% dei casi da tumori epiteliali extratoracici e, nel 15%-25% dei casi, il polmone ne rappresenta la prima sede metastatica. La frequenza di metastasi è la seguente: rene nel 28,3% dei casi, mammella (10%), grosso intestino (13,3%), prostata (1,7%) e fegato, distretto testa-collo, surrene ed organi genitali femminili (8%). Il melanoma costituisce il secondo gruppo più frequente di metastasi essendo di circa l'8%, seguono metastasi da sarcomi nel 6% circa, da tumori a cellule germinali maschili 7% circa. Le lesioni metastatiche possono presentarsi con aspetti diversi, del tipo *localizzazione endobronchiale*, frequentemente da carcinoma mammario; *linfangite neoplastica*, in casi di carcinoma mammario, gastrointestinale o pancreatico; come trombosi neoplastica; *noduli solitari*, spesso dei lobi inferiori, per inciso va ricordato come il 3%-9% di tutti i noduli solitari siano metastasi; *noduli multipli*, talora "a palla di cannone", da sarcomi, carcinoma renale, del colon-retto, melanoma e linfoma; infine *noduli miliarici* da melanoma, carcinoma renale, tiroideo od ovarico.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Colby TV, Koss MN, Travis WD (1994) Atlas of tumor pathology. Tumors of the lower respiratory tract. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B et al (1999) World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological typing of lung and pleural tumours. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
3. Carbognani P, Rusca M, Bobbio P (2000) Patologia toracica di interesse chirurgico. Minerva Medica, Torino
4. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (eds) (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics tumours of the lung, pleura, thymus and hearth. IARC Press, Lyon

Patologia neoplastica del polmone: inquadramento clinico-radiologico

Claudio Bnà, Francesca Ormitti, Maurizio Zompatori

■ MANIFESTAZIONI CLINICHE	■ STADIAZIONE DEI LINFONODI INTRATORACICI
■ MANIFESTAZIONI RADIOLOGICHE	– TC
– Tumori periferici	– RM
– Tumori centrali	– PET
■ STADIAZIONE	– EBUS
– Stadiazione del tumore primitivo	■ METASTASI POLMONARI
– Coinvolgimento mediastinico	■ COINVOLGIMENTO PLEURICO
– Coinvolgimento della parete toracica	■ METASTASI EXTRATORACICHE
■ NEOPLASIE DELL'APICE POLMONARE	

Il carcinoma polmonare è una delle più importanti neoplasie dell'uomo, non solo per la sua frequenza, ma anche per la sua prognosi infausta.

Nel 2001 sono stati stimati 29500 decessi per carcinoma polmonare in Italia, responsabili di più di un terzo dei decessi per cancro nell'uomo e di un quarto circa nella donna [1].

Durante gli anni '90 i Registri Tumori nel nostro Paese hanno evidenziato, come nel resto d'Europa e negli Stati Uniti, che l'incidenza e i tassi aggiustati per l'età stanno diminuendo per il sesso maschile ed aumentando per il sesso femminile, in relazione alle modificate abitudini al fumo che si sono verificate negli ultimi decenni [2]. Infatti, il fumo di tabacco rappresenta il più importante fattore eziologico del carcinoma polmonare [3].

Un aumento del rischio è anche presente in individui esposti a sostanze inorganiche quali asbesto [4], arsenico [5] e nichel [6] o a radiazioni nelle miniere [7], in pazienti sottoposti a radioterapia [8] e in pazienti con fibrosi polmonare diffusa [9]; tutti questi fattori possono comunque agire in maniera sinergica.

Complessivamente la sopravvivenza a 5 anni per il cancro polmonare è del 10%-15% circa, e non si ha evidenza, comparando le stime degli anni '80 con quelle più recenti, di alcun miglioramento: questo dato è ben correlato con la costante proporzione di soggetti non operati o studiati come malattia avanzata nei registri italiani [2].

La prognosi dei pazienti con carcinoma polmonare e l'appropriata strategia terapeutica dipendono sia dall'istologia del tumore, sia dallo stadio della malattia; di qui l'importanza della radiologia per un corretto "management" del paziente.

■ MANIFESTAZIONI CLINICHE

Circa il 5%-15% dei pazienti con carcinoma polmonare è asintomatico al momento della diagnosi [10]. Nei restanti casi la sintomatologia è secondaria al tumore primitivo, può rifletterne gli effetti sistemici o derivare dalla presenza di lesioni metastatiche.

Tosse, dispnea, emottisi, polmoniti ricorrenti e sindromi paraneoplastiche sono sintomi caratteristici di un tumore localizzato in sede centrale in prossimità dei grossi bronchi [11].

Raucedine, neuropatia del plesso brachiale, sindrome di Horner, paralisi del diaframma, sindrome della vena cava o sintomi correlati alla presenza di versamento pleurico e tamponamento cardiaco sono determinati dall'invasione del mediastino, della pleura, del pericardio o della parete toracica. I tumori periferici sono più a lungo silenti e spesso rilevati incidentalmente nel corso di esami radiologici di routine. Le lesioni metastatiche che più frequentemente presentano una sintomatologia clinica si localizzano al SNC e allo scheletro.

Sono comuni anche alterazioni sistemiche aspecifiche quali: anoressia, perdita di peso ed un ampio spettro di fenomeni paraneoplastici come l'osteopatia ipertrofica (riscontrata in circa il 3% dei pazienti con carcinoma polmonare, rara nei pazienti con tumore a piccole cellule) la sindrome di Lambert-Eaton, l'inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, l'ipercalcemia e la sindrome simil-Cushing [12].

Segni e sintomi dipendono anche, in larga parte, dall'istotipo.

Il carcinoma squamoso ha una crescita lenta e si sviluppa spesso all'interno dell'albero bronchiale con una sintomatologia di tipo ostruttivo ed infiltrazione delle strutture adiacenti (ad es. paralisi del nervo ricorrente). Quando invece origina in sede periferica può raggiungere dimensioni notevoli prima di dare manifestazioni di sé.

L'adenocarcinoma si sviluppa generalmente in periferia e viene riscontrato in pazienti per lo più asintomatici. Tuttavia frequentemente, al momento della diagnosi, è già evidente un coinvolgimento linfonodale ilare e mediastinico, con possibili metastasi a distanza a livello cerebrale e surrenalico [13]. La dispnea da versamento pleurico è un rilievo comune.

Il carcinoma bronchioloalveolare, quando si presenta come nodulo polmonare solitario, sviluppa metastasi tardivamente [14]. Il tumore anaplastico, a grandi cellule come il carcinoma epidermoide raggiunge dimensioni notevoli, ma a differenza di quest'ultimo metastatizza precocemente in sede cerebrale e mediastinica. Il carcinoma a piccole cellule, spesso centrale, si manifesta con sindromi paraneoplastiche di tipo neuroendocrino e numerose metastasi a distanza [15].

■ MANIFESTAZIONI RADIOLOGICHE

Le manifestazioni radiologiche dipendono dalle dimensioni e dalla localizzazione del tumore.

Tumori periferici

Circa il 40% dei tumori si sviluppa oltre i bronchi segmentali.

Generalmente i carcinomi polmonari periferici presentano una forma rotonda od ovale ed è raro che vengano identificati mediante radiografia se hanno un diametro inferiore al centimetro [16].

Lobulazioni ed indentature, segni di una crescita non uniforme, sono indicativi di malignità (Fig. 1).



Fig. 1. Massa lobulata del lobo superiore destro (adenocarcinoma)

Le spicature sono espressione di travate di tessuto connettivo che si irradia dai margini della lesione verso i tessuti circostanti e corrispondono a fenomeni desmoplastici reattivi alla presenza della neoplasia.

Talora il tumore è circondato da un alone radiotrasparente corrispondente a parenchima enfisematoso; questo alone è intersecato da spicature lineari che si dipartono come “raggi di ruota” dal nodulo. Questo segno, detto della “corona radiata”, è ritenuto fortemente indicativo di malignità ed è ben evidenziabile con la TC a strato sottile (Fig. 2) [17].

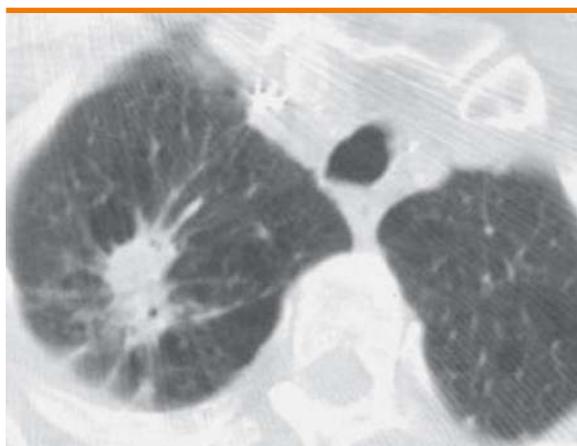


Fig. 2. Nodulo spiculato con numerose propaggini a “corona radiata” ben evidenziabili anche per la presenza di aree di enfisema circostante

Può essere presente un’opacità lineare unica (segno della “coda di topo”) o duplice (segno “delle orecchie di coniglio”) che si estende dal contorno della lesione periferica verso la pleura: tale aspetto può essere variabilmente espressione sia di un nodulo benigno, sia di patologia maligna (Fig. 3).

È, inoltre, possibile osservare, soprattutto con la TC, la presenza di vasi che penetrano all’interno del nodulo neoplastico (“angiogram sign”) (Fig. 4) [18].

Raramente il carcinoma polmonare cresce all’interno dei bronchi segmentali o subsegmentali determinando lo sviluppo di mucoceci bronchiali nei quali i bronchi appaiono dilatati perché riempiti dal tumore o dalle secrezioni.



Fig. 3. Opacità lineari che si estendono dalla lesione neoplastica alla pleura

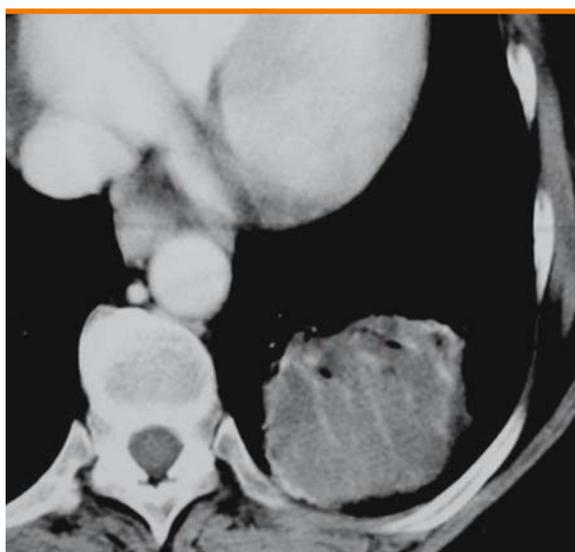


Fig. 4. Massa del lobo inferiore sinistro nel cui contesto si apprezzano vasi opacizzati dal MdC, "angiogram sign"

In circa il 6%-10% dei carcinomi polmonari la TC permette di identificare la presenza di calcificazioni espressione di aree distrofiche di necrosi tumorale o di parti intrinseche al tumore stesso o ancora granulomi calcifici inglobati dalla massa neoplastica [19].

Le escavazioni sono generalmente periferiche e tanto più frequenti quanto più la lesione è voluminosa (diametro superiore a 3 cm), possono contenere aria che penetra attraverso le connessioni bronchiali per la discontinuità della superficie della lesione o in seguito a processi flogistici, materiale colliquato od entrambi. Il carcinoma squamocellulare è l'istotipo che presenta più frequentemente escavazioni.

Il carcinoma bronchioloalveolare può presentarsi come opacità *ground-glass*, mentre questo aspetto è raro in altri istotipi. Tuttavia in altri carcinomi il *ground-glass* può essere presente ad indicare l'esistenza di aree di infiammazione, edema o emorragia peritumorale.

Broncogramma aereo ed aree di iperdiafania a bolla sono particolarmente comuni nell'adenocarcinoma e nel carcinoma bronchioloalveolare [20].

L'ostruzione di un bronco all'interno di una massa è fortemente predittiva per carcinoma squamocellulare [21].

Il *contrast-enhancement* è indicativo di una neo-vascularizzazione intratumorale ed è evidenziabile mediante la somministrazione di mezzo di contrasto sia in TC, sia in RM.

La maggior parte dei carcinomi polmonari presenta un tempo di raddoppiamento variabile tra 1 e 18 mesi; un aumento del diametro del 26% corrisponde ad un raddoppiamento di volume [22].

Il carcinoma bronchioloalveolare, il tumore mucoepidermoide e i tumori adenoido-cistici hanno la crescita più lenta.

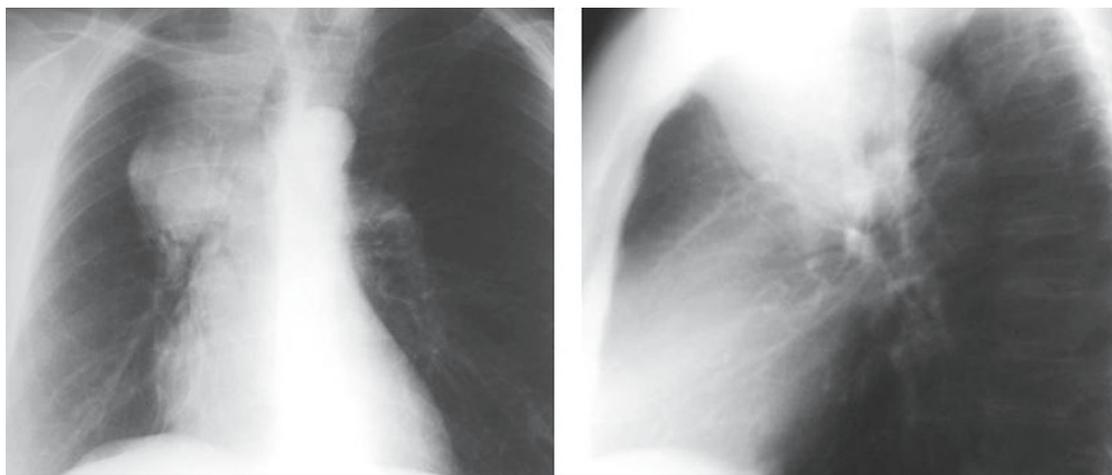
Tumori centrali

I tumori centrali determinano spesso opacità polmonari da ostruzione di un bronco principale, cui conseguono atelettasia e ristagno di secreti.

L'atelettasia è più spesso segmentaria o lobare; occasionalmente è interessato un polmone intero. Di solito i bronchi a valle dell'ostruzione sono dilatati e pieni di muco o pus.

Talora il tumore viene visualizzato come un'opacità convessa, mentre la fessura interlobare distalmente è concava a causa dell'atelettasia, creando una curva ad "S" nota come segno della "S di Golden" (Fig. 5) [23].

Fig. 5. Atelettasia da ostruzione neoplastica del bronco lobare superiore destro (segno della "S" di Golden)



L'istotipo che più spesso determina collasso e consolidazione è lo squamocellulare, sia per le sue caratteristiche intrinseche, sia per la sua origine centrale.

La perdita di volume è frequente nei tumori centrali, ma si può avere consolidazione anche senza perdita di volume. Dopo somministrazione di terapia antibiotica è più facile evidenziare la presenza di broncogramma aereo.

Per definire l'estensione di una massa tumorale in caso di consolidazione post-ostruttiva e atelettasia è necessario ricorrere a TC e RM con somministrazione endovenosa di MdC.

Alla TC dopo contrasto il tumore mostra un modesto *enhancement*, mentre il polmone atelettasico presenta un *enhancement* considerevole [24].

L'ingrandimento ilare omolaterale può rappresentare la prima manifestazione radiologica di un carcinoma polmonare. Può trattarsi di una forma primitiva che si è sviluppata in un bronco principale o lobare, o più spesso, un ingrandimento dei linfonodi broncopolmonari o ilari sede di invasione diretta tumorale o di metastasi.

■ STADIAZIONE

I carcinomi polmonari vengono distinti per la stadiazione in tumori a piccole cellule e tumori non a piccole cellule; questa suddivisione riflette le differenze di storia naturale e risposta alla terapia tra le due categorie.

Lo schema di stadiazione, con indicazione prognostica, del carcinoma polmonare non a piccole cellule è la classificazione TNM. Questa si basa sulla valutazione del tumore primitivo, sull'evidenza di linfadenopatie loco-regionali e sulla presenza di metastasi a distanza e suddivide i pazienti in gruppi omogenei per strategie terapeutiche e percentuale di sopravvivenza.

I tumori a piccole cellule vengono classificati in forme localizzate (confinata ad un'emitace, ma che possono diffondere ai linfonodi controlaterali mediastinici e sopraclaveari) ed estese, in accordo con le esigenze della radioterapia [25].

Il trattamento di scelta per il tumore non a piccole cellule, in assenza di evidente disseminazione, è la resezione chirurgica. Gli stadi I e II sono trattati con lobectomia e pneumonectomia; alcuni tumori di stadio II sono sottoposti anche a radio e/o chemioterapia. I tumori di stadio IIIA possono essere variabilmente trattati con terapia medica o chirurgica; alcuni pazienti beneficiano di una linfadenectomia mediastinica che coinvolge i linfonodi omolaterali [26]. Allo stadio IIIB i pazienti non vengono generalmente operati [27].

Esistono diversi protocolli chemio- e radioterapici per i pazienti non considerati candidati all'intervento chirurgico che presentano metastasi intratoraciche o a distanza [28].

La diagnostica per immagini permette al chirurgo e all'oncologo di conoscere la risposta del paziente ai trattamenti effettuati. Sono inoltre possibili biopsie guidate per caratterizzare il tumore primitivo e le metastasi a distanza.

I tumori a piccole cellule sono generalmente trattati con chemioterapia, anche se in alcuni casi selezionati può essere utilizzata la chirurgia, da sola o in combinazione con la terapia medica.

Nella maggior parte dei centri la diffusione intratoracica del carcinoma polmonare viene valutata mediante Rx standard e studi TC ed in seconda istanza con broncoscopia.

L'utilizzo del mezzo di contrasto nello studio TC permette una miglior valutazione dei linfonodi ilari. Nonostante la TC sia significativamente più sensibile della radiografia tradizionale numerosi studi documentano un notevole disaccordo tra la stadiazione preoperatoria e i rilievi chirurgici [29].

L'esigenza di pianificare l'intervento e la decisione di effettuare una lobectomia o una pneumonectomia con eventuale broncoplastica, nel caso di tumori centrali, rende necessario il ricorso alla broncoscopia e alla toracotomia esplorativa [30]. I recenti progressi dell'imaging, l'avvento della TC spirale e dei moderni tomografi multidettettori (con possibilità di effettuare ricostruzioni multiplanari a strato sottile) permettono di dimostrare con maggior accuratezza l'eventuale sconfinamento scissurale e valutare con precisione l'anatomia ed un possibile interessamento delle vie aeree relativamente ai bronchi segmentali [31].

Anche nella valutazione della funzionalità polmonare residua la diagnostica ha un ruolo importante grazie alla recente capacità di calcolare, con opportuni software, il FEV₁ predittivo post-operatorio [32].

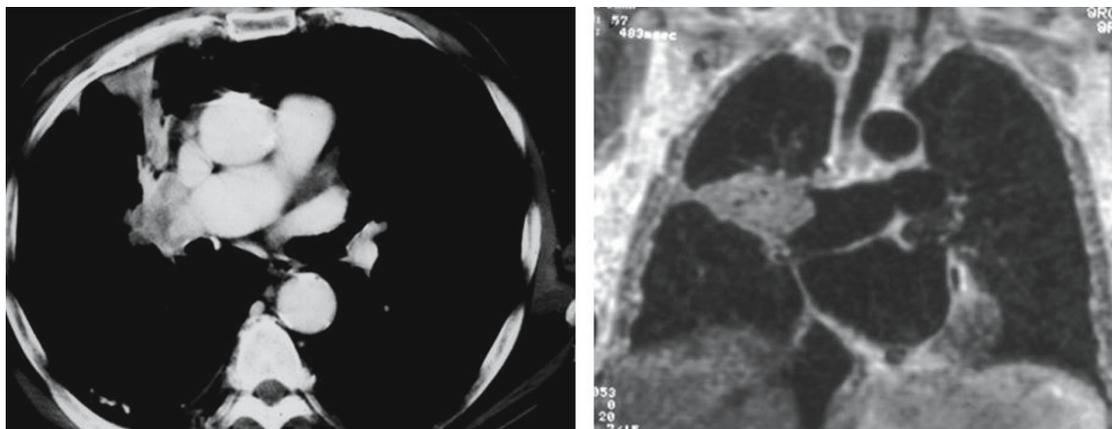
Stadiazione del tumore primitivo

La resecabilità del tumore primitivo è definita dallo stadio T. Agli stadi T1 e T2 il tumore è confinato al polmone con possibile interessamento della pleura viscerale e dei bronchi, ma dista almeno 2 cm dalla carena [33]. I tumori T3 hanno una scarsa diffusione extrapolmonare, ma so-

lo alcuni casi sono considerati operabili. Allo stadio T4 si ha coinvolgimento di cuore, trachea, grossi vasi (Fig. 6), esofago, corpi vertebrali o presenza di versamento pleurico maligno.

Il punto critico è considerato il passaggio da T3 a T4 perché rappresenta la linea di demarcazione tra le forme passibili di trattamento chirurgico e quelle candidate a chemio- e radioterapia [34].

Fig. 6. Scansione TC assiale e RM coronale di neoplasia ilare destra (microcitoma) con infiltrazione dell'arteria polmonare, meglio definibile dallo studio RM



Coinvolgimento mediastinico

Il radiogramma del torace è scarsamente efficace nel valutare il coinvolgimento neoplastico delle strutture mediastiniche e sebbene la sopraelevazione di un emidiaframma risulti un segno significativo non è patognomonico potendo essere secondario anche a collasso o a versamento infrapolmonare.

Gli ultrasuoni possono fornire informazioni aggiuntive sia sul diaframma che su un'eventuale paralisi del nervo frenico [35].

La somministrazione di bario può, a volte, evidenziare dislocazione ed invasione dell'esofago.

Sia la TC che la RM evidenziano l'infiltrazione dell'esofago, della trachea, dei grossi bronchi; più difficoltoso è differenziare un semplice contatto dall'invasione del mediastino, soprattutto nel caso coesistano polmonite o atelettasia [36].

Sono tre i criteri ritenuti fondamentali per considerare una massa neoplastica resecabile, in contatto con il mediastino: 1) una superficie di contatto con il mediastino non superiore a 3 cm; 2) la presenza di un piano di clivaggio costituito dal grasso mediastinico; 3) un angolo di contatto con l'aorta inferiore a 90° [37].

Sarebbe altrettanto importante definire criteri di inoperabilità al fine di evitare toracotomie inutili; tuttavia i parametri finora proposti non hanno prodotto risultati affidabili.

L'introduzione della TC spirale (oggi disponibile con tomografi multidetettore sempre più veloci e raffinati) ha permesso una riduzione degli artefatti dovuti agli atti respiratori e agli effetti da volume parziale; le ricostruzioni multiplanari e 3D consentono una miglior valutazione dell'albero bronchiale [38].

La RM è risultata più accurata della TC solo in alcune circostanze come nella valutazione dell'estensione di una massa neoplastica nei pazienti con sindrome della vena cava, nel dimostrare la crescita tumorale lungo le vene polmonari e a livello intracardiaco in atrio sinistro (Fig. 6) e nel visualizzare l'interessamento pericardico [39].

Utile si è dimostrata l'ecografia endoscopica transbronchiale nel valutare l'infiltrazione nella parete dei bronchi principali in caso di carcinomi centrali e nel distinguere tra invasione e compressione delle vie aeree [40].

Coinvolgimento della parete toracica

I carcinomi polmonari periferici possono estendersi, attraverso la pleura, alle strutture della parete toracica determinando infiltrazione dei muscoli intercostali ed erosione delle coste (Fig. 7).

Quando l'erosione ossea è significativa può essere ben dimostrata anche dalla radiografia del torace.

L'intervento chirurgico rimane comunque possibile sebbene sia necessaria un'asportazione con resezione "in blocco" delle porzioni coinvolte e successiva ricostruzione della parete toracica. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni in pazienti sottoposti a questo tipo di intervento è del 40%, tuttavia la prognosi dipende più dalla presenza di linfadenopatie ilari al momento dello *staging* che non dalla profondità dell'invasione delle strutture parietali [41].

L'importanza dell'imaging sta nel fornire il maggior numero d'informazioni possibili utili a pianificare un intervento chirurgico efficace e quanto meno demolitivo possibile [42].

Esistono dei criteri radiologici, comunemente accettati, che indicano la presenza di sconfinamento pleurico: 1) la presenza di un angolo ottuso di contatto tra il tumore e la parete toracica; 2) l'obliterazione del grasso extrapleurico; 3) l'ispessimento pleurico; 4) l'evidenza di una massa in sede extrapleurica (Fig. 8).



Fig. 7. Studio TC multistrato con ricostruzione 3D di massa neoplastica (recidiva parietale di carcinoma epidermoide) coinvolgente la parete toracica



Fig. 8. Massa a densità disomogenea per la presenza di fenomeni necrotici che infiltra la pleura e la parete toracica (interessamento del muscolo intercostale con iniziale osteolisi costale)

Tuttavia l'ispessimento pleurico e l'aumento di densità del grasso extrapleurico nelle adiacenze del tumore possono essere riferiti anche a processi infiammatori, per cui, in assenza di evidenti sconfinamenti extrapleurici del tumore, l'indicatore più specifico di infiltrazione rimane il dolore localizzato [43].

Diverse tecniche come lo pneumotorace diagnostico e i più recenti e meno invasivi studi dinamici del ciclo respiratorio, ed anche gli ultrasuoni, possono dimostrare la fissità tra il tumore e la parete ed evidenziare i movimenti delle due componenti.

All'ecografia la pleura ha l'aspetto di un'interfaccia ecogena, per cui un'interruzione di questa linea può essere considerato segno di infiltrazione [44].

Le ricostruzioni multiplanari mostrano l'interessamento del diaframma e permettono di distinguere il coinvolgimento della pleura viscerale o parietale con un'accuratezza dell'80%.

La RM è risultata superiore alla TC nel dimostrare l'invasione parietale nei tumori dell'apice, rimane tuttavia controverso il suo valore nella valutazione della parete toracica laterale [45].

■ NEOPLASIE DELL'APICE POLMONARE

Circa il 5% dei tumori polmonari origina nell'apice. Il termine di "sindrome di Pancoast" può essere utilizzato in quelle situazioni in cui la neoplasia si accompagna a dolore della spalla o del braccio, sindrome di Horner omolaterale da invasione della catena del simpatico ed erosione ossea. Spesso questi tumori crescono in corrispondenza del solco dell'arteria sopraclaveare e pertanto sono anche detti tumori del solco superiore [46].

Gli istotipi che più frequentemente presentano questa localizzazione sono: l'adenocarcinoma, lo squamocellulare ed il carcinoma a piccole cellule.

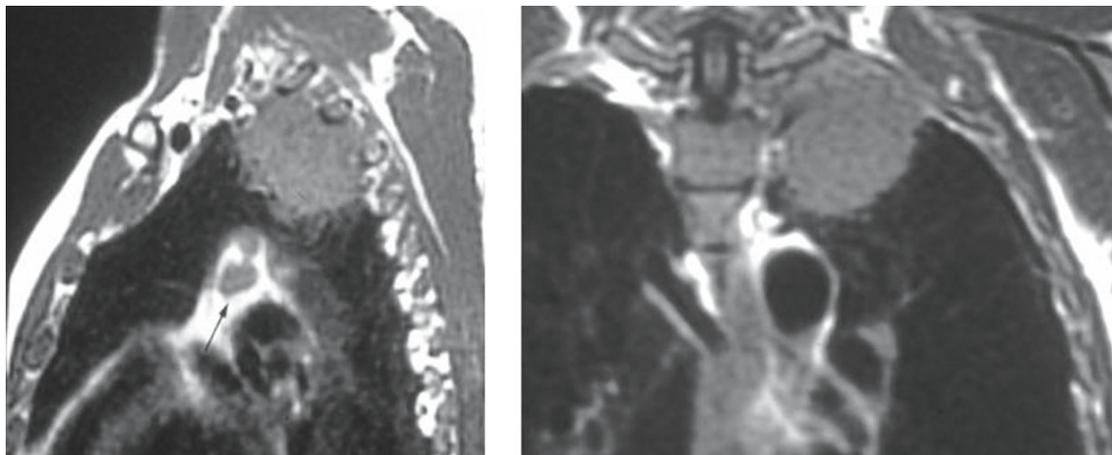
Tendono ad invadere la parete toracica, la radice del collo, il plesso brachiale, i vasi sopraclaveari e le vertebre.

Il trattamento prevede una radioterapia adiuvante e l'asportazione "in blocco" del tumore.

Molti autori hanno dimostrato che la RM è superiore alla TC nello studio di questi tumori. La RM consente l'acquisizione di immagini in proiezione coronale, sagittale ed obliqua fornendo eccellenti dettagli anatomici dello stretto toracico superiore e del plesso brachiale (Fig. 9) [47].

La TC rimane metodica d'elezione per la valutazione dell'interessamento osseo vertebrale e costale.

Fig. 9. Studio RM: scansioni sagittali e coronali che documentano voluminosa neoplasia dell'apice polmonare sinistro e adenopatie ilari



■ STADIAZIONE DEI LINFONODI INTRATORACICI

Il più importante indicatore prognostico in pazienti con carcinoma non a piccole cellule limitato al polmone è la presenza di linfoadenopatie mediastiniche (Fig. 10) [48].

La chirurgia non è efficace quando sono coinvolti i linfonodi mediastinici controlaterali (N3); mentre il trattamento chirurgico delle forme N2 è ancora controverso.

Metastasi linfonodali mediastiniche sono spesso presenti al momento della diagnosi soprattutto negli adenocarcinomi e quando il tumore supera i 3 cm di diametro.

Recentemente la posizione dei linfonodi ilari e mediastinici è stata definita (ATSAJCC Classification) utilizzando precisi punti di riferimento anatomici per localizzare con esattezza ciascuna stazione linfonodale [49].

Tuttavia la distinzione tra i linfonodi ilari, che si trovano al di fuori della pleura mediastinica, e gli adiacenti linfonodi tracheobronchiali o subcarenali, che sono contenuti nella pleura mediastinica, può essere problematica, soprattutto a destra: questo è però un nodo fondamentale dal quale dipende la stadiazione della neoplasia come N1 o N2 [50].



Fig. 10. Studio TC con MdC: adenopatie colliquate della loggia di Baretty

TC

Il principale criterio TC per valutare l'interessamento neoplastico dei linfonodi è quello dimensionale. Le caratteristiche di attenuazione ed *enhancement*, che a livello del distretto testa-collo permettono di evidenziare con efficacia un linfonodo necrotico e di considerarlo quindi metastatico, non hanno la stessa validità a livello toracico.

Il range di normalità del diametro assiale varia a seconda delle stazioni linfonodali da 15 mm in regione paratracheale a 3 mm in sede ilare (fanno eccezione i linfonodi che circondano l'arteria del lobo inferiore di sinistra che in condizioni normali possono raggiungere i 7 mm).

A livello mediastinico linfonodi normali in sede sottocarenale o paratracheale bassa raggiungono 11 mm di diametro assiale massimo, con poche eccezioni di 15 mm, mentre a livello paratracheale alto i linfonodi raramente superano i 7 mm [51]. Per cui in generale vengono considerati non significativi i linfonodi che presentano il diametro assiale minore inferiore a 10 mm [52].

Un modesto aumento dimensionale può comunque conseguire ad un'iperplasia reattiva alla massa tumorale o essere secondario a processi infiammatori o infettivi.

Al contrario linfonodi di diametro nei limiti della norma possono essere sede di micrometastasi soprattutto da adenocarcinomi centrali. Quindi, non esistono criteri dimensionali per considerare i linfonodi sicuramente benigni o maligni.

Un metodo per ridurre i falsi positivi è assicurarsi che i linfonodi che drenano il tumore siano più grandi di quelli che drenano altrove nel mediastino.

RM

Nello studio del coinvolgimento linfonodale la RM non fornisce informazioni aggiuntive rispetto a quelle ottenute con la TC.

Recentemente, sono stati introdotti nuovi mezzi di contrasto per RM, contenenti microparticelle di ferro, che vengono captate dalle cellule reticoloendoteliali dei linfonodi, per cui i linfonodi metastatici non subiscono variazioni di segnale, mentre i linfonodi infiammatori presentano una riduzione del segnale nelle sequenze T1 pesate. Purtroppo non tutti i linfonodi iperplastici mostrano una riduzione d'intensità con conseguenti falsi positivi.

La RM, rispetto alla TC, permette una miglior differenziazione dei linfonodi dai vasi ad alto flusso, e questo risulta particolarmente importante a livello ilare. Inoltre, grazie a scansioni coronali, e più raramente sagittali, è più efficace nel dimostrare l'incremento dimensionale dei linfonodi aorto-polmonari e subcarenali [53].

Gli svantaggi della RM sono: 1) la presenza di artefatti da movimento che possono far confondere un gruppo di linfonodi di taglia normale con un unico linfonodo ingrandito; 2) il riconoscimento delle calcificazioni; 3) la scarsa differenziazione tra vasi a basso flusso e linfonodi [54].

In pratica, il suo impiego è limitato alla valutazione dei tumori del solco superiore e alla determinazione del coinvolgimento dell'arteria sottoclaveare e accessoria e dei corpi vertebrali.

PET

Molti studi hanno dimostrato che la PET è superiore alla TC nella valutazione delle metastasi linfonodali mediastiniche, riduce il numero delle toracotomie diagnostiche ed influenza significativamente le decisioni terapeutiche.

I risultati forniti dall'imaging molecolare migliorano notevolmente quanto a sensibilità e specificità se vengono utilizzati apparecchi PET-dedicati invece di gamma-camere: in queste condizioni la metodica raggiunge una sensibilità dell'89% e una specificità del 99%; con corretta assegnazione del parametro N, rispetto al riscontro operatorio, nel 96% dei casi [55].

I risultati migliori si ottengono con l'impiego di apparecchi TC-PET in cui vengono fuse informazioni di carattere anatomo-morfologico e metabolico-funzionale. Grazie alla grande sensibilità della PET, è stato possibile ridurre il numero di stadiazioni invasive dei linfonodi mediastinici.

Falsi positivi PET dovuti ad infezioni, processi infiammatori ed iperplasia sono sufficientemente frequenti da giustificare una stadiazione invasiva, in casi selezionati, quando la PET è positiva [56].

Oggi, in base ai dati pubblicati in letteratura, pazienti con linfonodi ingranditi alla TC e positivi alla PET vengono sottoposti a biopsia linfonodale preoperatoria (TBNA e mediastinoscopia), mentre pazienti in cui TC e PET sono nei limiti sono operati direttamente con toraco-

tomia: questo approccio ha mostrato notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo della sola TC, senza negare l'opzione chirurgica a pazienti con forme resecabili [57].

EBUS

L'ecografia endoscopica permette di valutare l'ingrandimento dei linfonodi paratracheali e sottocarenali con un'accuratezza superiore alla TC e può essere utilizzata come guida per prelievi biotici. I linfonodi coinvolti appaiono di forma rotondeggiante e disomogeneamente ipoeogeni [58]. Il presente trattato dedica 2 capitoli alla stadiazione endoscopica del parametro N mediante la TBNA e l'EBUS.

■ METASTASI POLMONARI

Il carcinoma non a piccole cellule può metastatizzare al polmone. La presenza di un secondo nodule nello stesso lobo stadia il tumore T4, mentre le lesioni localizzate in un altro lobo dello stesso polmone o in un lobo del polmone controlaterale sono considerate metastasi; la prognosi quindi corrisponde a quella dei pazienti classificati M1 (stadio IV) [59].

La distinzione tra lesioni maligne e benigne come i granulomi o i noduli fibrotici non è semplice. La presenza di calcificazioni è assai rara nelle metastasi per cui questo è ritenuto un criterio di benignità.

■ COINVOLGIMENTO PLEURICO

Il carcinoma polmonare può coinvolgere la pleura per metastatizzazione diretta, attraverso vasi linfatici o emboli neoplastici. Il versamento pleurico è particolarmente frequente in pazienti affetti da adenocarcinoma, può essere libero o pluriloculato e classifica il tumore come T4 (Fig. 11) (a meno che non sia presente un'altra causa chiara di versamento come lo scompenso cardiaco) [60].

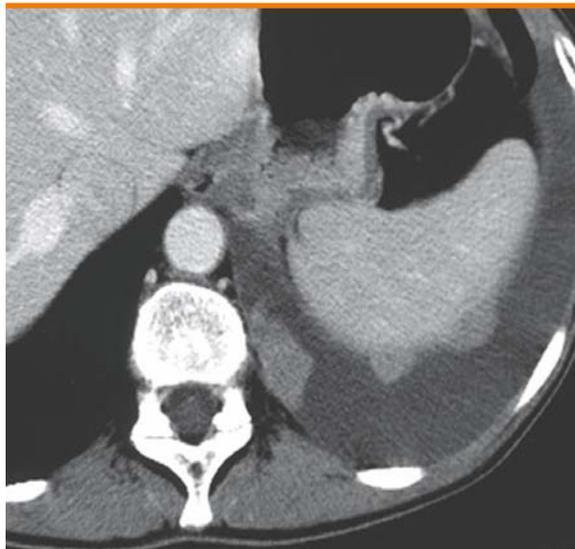


Fig. 11. Versamento pleurico maligno con localizzazioni pleuriche di adenocarcinoma polmonare

La presenza di versamento pleurico evidenziabile, al momento della diagnosi, al radiogramma del torace rende la prognosi assai infausta, anche nel caso in cui esami citologici successivi non rilevino la presenza di cellule neoplastiche [61].

L'aspirazione di un versamento emorragico è fortemente indicativa di metastatizzazione pleurica.

Occasionalmente l'adenocarcinoma può presentarsi in forma di ispessimento pleurico lobulato clinicamente e radiologicamente indistinguibile dal mesotelioma maligno; viene detto adenocarcinoma pseudomesoteliosomatoso del polmone.

■ METASTASI EXTRATORACICHE

Nei pazienti studiati con carcinoma polmonare, in assenza di evidenza clinica di metastasi, un approccio ragionevole sarebbe estendere l'esame TC a fegato, surreni ed encefalo.

Nei centri che dispongono di PET questa metodica viene utilizzata per lo studio di metastasi extratoraciche in pazienti asintomatici, in quanto permette di esaminare in un unico test tutte le strutture corporee ed ha dimostrato un altissima sensibilità diagnostica (ad eccezione dell'encefalo).

L'impiego di apparecchi di fusione TC-PET migliora ulteriormente l'accuratezza [62].

La PET modifica il management nel 24%-65% dei pazienti ed è superiore alla scintigrafia nell'evidenziazione di metastasi ossee [63].

Metastasi epatiche clinicamente silenti sono potenzialmente riscontrabili in circa il 5% dei pazienti con carcinoma polmonare; la tecnica di imaging più valida per dimostrarle e con il più miglior rapporto costo-benefici è l'inclusione dell'addome superiore nell'esame TC di stadiazione del tumore primitivo (studio TC encefalo-torace-addome superiore con MdC) (Fig. 12) [64].

Anche l'ecografia è una metodica appropriata per la ricerca di secondarismi epatici, in mani esperte ed in condizioni ideali ha una sensibilità superiore alla TC ed offre il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti; tuttavia la sua efficacia può essere ridotta dalla presenza di meteorismo intestinale e da un habitus inadatto del paziente.



Fig. 12. Studio TC dell'addome superiore con MdC: focalità epatiche a densità disomogenea con cerine iperdenso e area centrale ipodensa (metastasi di carcinoma epidermoide)

Sebbene la RM si sia dimostrata equivalente, se non superiore, alla TC nell'evidenziare metastasi epatiche da carcinoma coloretta (e per estrapolazione da carcinoma polmonare), i costi elevati e i limiti di velocità ne circoscrivono l'impiego a casi selezionati.

Le ghiandole surrenali sono frequentemente sede di metastasi, spesso unica (Fig. 13). Tuttavia, il rilievo incidentale di adenomi surrenalici ha una frequenza di circa l'1%; è stato verificato che un piccolo nodulo solitario, inferiore a 2 cm, in un paziente con carcinoma polmonare non a piccole cellule è più facilmente riferibile ad un adenoma benigno che non ad una metastasi [65].



Fig. 13. Voluminoso secondarismo surrenalico di adenocarcinoma polmonare

Nel caso in cui il nodulo raggiunga i 2-3 cm di grandezza sarà necessario un approfondimento con RM ed in alcune circostanze occorrerà una definitiva conferma biptica.

Numerose sono anche le metastasi cerebrali soprattutto da tumori scarsamente differenziati e da adenocarcinomi; la metodica d'elezione per studiarle, in particolare qualora si localizzino nella fossa cranica posteriore, è la RM [66].

Sottoporre o meno pazienti senza sintomi neurologici ad esame RM è questione controversa alla luce del riscontro di un 2%-4% di metastasi cerebrali clinicamente silenti. Gli autori favorevoli citano i benefici di radioterapia o interventi neurochirurgici precoci e la possibilità di evitare inutili interventi di resezione del tumore primitivo. I contrari rammentano la scarsa resa di queste indagini.

In definitiva, la valutazione cerebrale dei soggetti asintomatici andrebbe eseguita solo nei pazienti con gli istotipi più aggressivi [67].

Le metastasi ossee sono abbastanza comuni nei carcinomi polmonari a piccole cellule e non a piccole cellule. In pazienti con dolore osseo la tecnica di prima istanza è la scintigrafia con Tc99m; questa indagine evidenzia aree focali di aumentata attività degli osteoblasti e ha una sensibilità del 95% nel dimostrare le metastasi. Falsi positivi sono assai frequenti e dovuti a concomitanti patologie degenerative o traumatiche [68].

Se la disposizione e il numero delle aree focali è atipica è indispensabile il ricorso alla biop-

sia per una diagnosi definitiva. Non esistono evidenze dell'utilità di sottoporre a scintigrafia ossea pazienti asintomatici.

Alla radiografia tradizionale ed allo studio TC (Fig. 14) le metastasi si presentano come lesioni generalmente litiche, raramente sclerotiche e talora con associazione di sclerosi e lisi.

La RM mostra elevata sensibilità e specificità nel rilevare metastasi ossee, ma la necessità di esaminare ogni segmento singolarmente la rende metodica inadatta ad uno studio di screening.



Fig. 14. Ampia lesione osteolitica di vertebra lombare (metastasi di microcitoma polmonare)

BIBLIOGRAFIA

1. Rosso S, Spitale A, Balzi D et al (2004) Estimate of cancer in Italian regions, 2001. *Epidemiol Prev* 28:247-257
2. Zanetti R, Falcini F, Simonato L, Vercelli M (2001) La sopravvivenza per tumore negli anni novanta: l'importanza dei dati di popolazione. *Epidemiol Prev* 25:1-8
3. Boullin JM (2005) p53 tumour suppressor gene and the tobacco industry. *Lancet* 365:531-540
4. McDonald JC, Liddell FD, Dufresne A, McDonald AD (1993) The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88. *Br J Ind Med* 50:1073-1081
5. Järup L, Pershagen G (1991) Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers: a case-control study. *Am J Epidemiol* 134:545-551
6. Chovil A, Sutherland B, Halliday M (1981) Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 38:327-333
7. Sevc J, Tomasek L, Kunz E et al (1993) A survey of the Czechoslovak follow-up of lung cancer mortality in uranium miners. *Health Phys* 64:355-369
8. Wiernik PH, Sklarin NT, Dutcher JP et al (1994) Adjuvant radiotherapy for breast cancer as a risk factor for the development of lung cancer. *Med Oncol* 11:121-125
9. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J (2000) Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 161:5-8
10. Ferguson MK (1990) Diagnosing and staging of non-small cell lung cancer. *Haematol Oncol Clin North Am* 4:1053-1068
11. Marchioli CC, Graziano SL (1997) Paraneoplastic syndromes associated with small cell cancer. *Chest Surg Clin N Am* 7:65-80
12. Patel AM, Davila DG, Peters SG (1993) Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 68:278-287

13. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J et al (2000) Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 69:893-897
14. Lee KS, Kim Y, Han J et al (1997) Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings. *Radiographics* 17:1345-1357
15. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA et al (2003) The solitary pulmonary nodule. *Chest* 123:895-96S
16. Gurney JW (1993) Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. *Radiology* 186:405-413
17. Colice GL (1994) Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest* 106:1538-1550
18. Tateishi U, Nishihara H, Watanabe S et al (2001) Tumor angiogenesis and dynamic CT in lung adenocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 25:23-27
19. Grewal RG, Austin JHM (1994) CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 18:867-871
20. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ et al (1996) Bronchioalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 199:485-488
21. Quinn D, Gianlupi A, Broste S (1996) The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 110:1474-1479
22. Yankelevitz DF, Henschke CI (1997) Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol* 168:325-328
23. Golden R (1925) The effect of bronchostenosis upon the roentgen-ray shadows in carcinoma of the bronchus. *AJR Am J Roentgenol* 13:21-23
24. Onitsuka H, Tsukuda M, Araki A et al (1991) Differentiation of central lung tumor from postobstructive lobar collapse by rapid sequence computed tomography. *J Thoracic Imaging* 6:28-31
25. Stahel RA, Ginsberg R (1989) Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 5:119-126
26. Mountain CF (1994) Surgery for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 73:2589-2598
27. Scott IR, Muller NL, Miller RR et al (1988) Resectable stage III lung cancer: CT, surgical and pathological correlation. *Radiology* 166:75-79
28. Martini N, Kris MG, Ginsberg RJ (1997) The role of multimodality therapy in locoregional non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 6:769-791
29. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M (1994) Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:37-42
30. Kim K, Rice TW, Murthy SC et al (2004) Combined bronchoscopy, mediastinoscopy, and thoracotomy lung cancer: who benefits? *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:850-856
31. Horton KM (2003) How we do it: virtual bronchoscopy. *Crit Rev Comput Tomogr* 44:251-257
32. Wu MT, Pan AA, Chiang AA et al (2002) Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 178:667-672
33. Lee KS, Jeong YJ, Han J et al (2004) T1 non-small cell lung cancer: imaging and histopathologic findings and their prognostic implication. *Radiographics* 24:1617-1636
34. Watanabe Y (2003) TNM classification for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 9:343-350
35. Houston JG, Fleet M, McMillan N, Cowan MD (1995) Ultrasonic assessment of hemidiaphragmatic movement: an indirect method of evaluating mediastinal invasion in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol* 68:695-699
36. Martini N, Heelan R, Westcott J et al (1985) Comparative merits of conventional computed tomographic and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:639-648
37. Herman SJ, Winton TI, Weisbrod GL et al (1994) Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 190:841-846
38. Martonen TB, Zhang Z, Yu G, Musante CJ (2001) Three-dimensional computer modelling of the human upper respiratory tract. *Cell Biochem Biopsy* 35:255-261
39. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA (1991) CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncologic Group. *Radiology* 178:705-713
40. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT et al (2005) Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J* 25:416-421
41. McCaughan BC (1994) Primary lung cancer invading the chest wall. *Chest Surg Clin North Am* 4:17-28
42. Bilfinger TV (2004) Surgical aspects in the treatment of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 10:261-265

43. Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ et al (1985) Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 157:191-194
44. Suzuki N, Saitoh T, Kitamura S (1993) Tumor invasion of the chest wall in lung cancer: diagnosis with US. *Radiology* 187:39-42
45. Padovani B, Mouroux J, Seksik L et al (1993) Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 187:33-38
46. Takasugi JE, Rapoport S, Shaw C (1989) Superior sulcus tumors: the role of imaging. *J Thorac Imaging* 4:41-48
47. McCloud TC, Filion RB, Edelman RR, Shepard JA (1989) MR imaging of superior sulcus carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 13:233-239
48. Passlick B (2004) Mediastinal staging. *Lung Cancer* 2:85-87
49. Mountain CF, Dresler CM (1997) Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718-1723
50. Rea F, Marulli G, Callegaro D et al (2004) Prognostic significance of main bronchial lymph nodes involvement in non-small cell lung carcinoma: N1 or N2? *Lung Cancer* 45:215-220
51. Staples CA, Muller NL, Miller RR et al (1988) Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 167:367-372
52. Gross BH, Glazer GM, Orringer MB et al (1988) Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-size lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 166:71-74
53. Laissy JP, Gay-Depaisser P, Soyer P et al (1994) Enlarged mediastinal lymph nodes in bronchogenic carcinoma: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 191:263-267
54. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Klepetko W et al (1991) Contrast-enhanced MRI for the staging of bronchogenic carcinoma: comparison with CT and histopathologic staging: preliminary results. *Clin Radiol* 44:293-298
55. 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 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 79:375-382
56. Schrevers L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J (2004) The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 9:633-643
57. Takamoki K, Yoshida J, Murakami K et al (2005) Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomographic in non-small cell cancer patients. *Lung Cancer* 47:235-242
58. Potepan P, Meroni E, Spagnoli I et al (1996) Non-small cell lung cancer: detection of mediastinal lymph node metastases by endoscopic ultrasound and CT. *Eur Radiol* 6:19-24
59. Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J (2004) Role of computed tomography in lung cancer staging. *Curr Opin Pulm Med* 10:248-255
60. Quint LE, Francis IR (1999) Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 14:235-246
61. Sahn S (1993) Pleural effusion in lung cancer. *Clin Chest Med* 14:189-193
62. Keidar Z, Haim N, Guralnik L et al (2004) PET/CT using F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med* 45:1640-1646
63. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L (2001) Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2:659-666
64. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC et al (1995) Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5T, intraoperative ultrasound and percutaneous ultrasound. *Radiology* 196:471-478
65. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I (1996) Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol* 167:861-867
66. Kim SY, Kim JS, Park HS et al (2005) Screening of brain metastasis with limited MRI: clinical implications of using limited brain MRI during initial staging non-small cell lung cancer patients. *J Korean Med Sci* 20:121-126
67. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y et al (2004) Magnetic resonance imaging and computer tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 46:357-360
68. Erturan S, Yaman M, Aydin G et al (2005) The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 127:449-454

Quadri endoscopici, tecniche di prelievo e resa diagnostica nelle lesioni centrali

Stefano Gasparini, Sergio Cavaliere

Il cancro del polmone può presentarsi all'esame broncoscopico con aspetti differenti in rapporto alle modalità di crescita della neoplasia e al modo in cui la parete bronchiale è coinvolta dal processo proliferativo tumorale. Sebbene sia da tutti riconosciuta la necessità di standardizzare la definizione descrittiva dei vari tipi di lesione con cui il cancro del polmone si può manifestare dal punto di vista broncoscopico, ancora non è stata proposta una nomenclatura universalmente accettata. Un tentativo di classificazione dei possibili reperti broncoscopici in corso di cancro del polmone è quello proposto dalla Japan Lung Cancer Society [1] che definisce i quadri determinati dalla crescita endoluminale del tumore, quelli legati alla infiltrazione della parete o alla sua compressione e le conseguenze che tali lesioni possono determinare sulla pervietà delle vie aeree. Tale classificazione distingue le lesioni a sviluppo endoluminale come di tipo polipoide o nodulare, definendo il tumore polipoide come un tumore protrudente nel lume e mobile con i movimenti della respirazione mentre la forma nodulare è fissa durante la respirazione [1]. Quando i noduli sono più di uno, la lesione è definita come multinodulare. Un tumore polipoide o nodulare può avere una superficie liscia o irregolare o granuleggiante, oppure presentare aspetto necrotico. Quando il tumore si sviluppa all'interno della parete bronchiale o anche sulla superficie mucosa, ma senza aggettare nel lume, la Japan Lung Cancer Society usa la definizione di "infiltrazione", descrivendo una serie di caratteristiche che possono essere rilevate in una mucosa infiltrata: pallore, irregolarità o perdita di lucentezza della mucosa, iperemia e arrossamento, congestione vascolare, edema, perdita del disegno cartilagineo, pieghe mucose irregolari o ispessite o indistinte oppure assenti. Sia le lesioni a sviluppo endoluminale che quelle infiltrative possono determinare riduzione del lume bronchiale con stenosi (lume ridotto ma ancora visibile) o ostruzione completa. Ovviamente si possono avere neoplasie con morfologia mista, in cui la componente a crescita endoluminale si associa ad aspetti infiltrativi.

Una stenosi ed una ostruzione bronchiale possono anche essere la conseguenza di un tumore a crescita extrabronchiale o di una linfadenomegalia che comprimono dall'esterno la parete. In questi casi la mucosa compressa, ma non interessata direttamente dal tumore, può mantenere un aspetto e una lucentezza normali, oppure presentarsi iperemica ed edematosa.

La classificazione proposta dalla Japan Lung Cancer Society, pur se apprezzabile in quanto risulta l'unico tentativo ufficiale da parte di una Società Scientifica di standardizzare la terminologia descrittiva dei reperti broncoscopici in corso di cancro del polmone, presenta alcuni limiti legati verosimilmente al differente significato che nella nostra lingua possono assumere alcuni termini letteralmente tradotti. Ad esempio, il termine "nodulare" evoca nella terminologia comunemente adottata dai broncoscopisti del nostro paese una lesione di morfologia rotondeggiante, "bottoniforme", che protrude dalla parete. Per gli autori giapponesi, al contrario, anche grosse lesioni esofitiche possono essere definite nodulari, pur che siano fisse con gli atti del respiro. Inoltre, il termine "vegetante", comunemente impiegato dai broncoscopisti italiani e che in effetti caratterizza bene un processo neofornativo con impianto sulla parete e protrudente nel lume, non trova una traduzione corrispettiva nella lingua anglosassone dove si preferisce usare la definizione di "polypoid" o "cauliflower like" o "exofitic mass".

La Tabella 1 fornisce un tentativo di standardizzare la classificazione dei reperti broncoscopici in corso di cancro del polmone, tenendo presente quanto proposto dalla Japan Cancer Society ma modificando alcune definizioni sulla base dell'esperienza e della tradizione della attività broncoscopica in Italia. Ad esempio, riteniamo che il termine nodulare possa essere mantenuto per le lesioni vegetanti di morfologia rotondeggiante, la cui base di impianto abbia un angolo ottuso con la parete bronchiale e non superi la dimensione del tessuto protrudente nel lume. Per le lesioni con base di impianto più estesa è preferibile utilizzare il termine "massa" se il tessuto endoluminale protrude abbondantemente nel lume (per più di un terzo del suo diametro) mentre si può definire la lesione "a placca" se il tumore affiora in misura più limitata (meno di un terzo del diametro della via aerea coinvolta). Le lesioni a placca possono essere più o meno estese ed in genere si associano ad infiltrazione della parete. Per le lesioni infiltrative può essere utile distinguere quelle determinate da sviluppo intramurale o intraparietale della neoplasia, con mucosa che può avere aspetto alterato ma non è coinvolta direttamente dal tumore, da quelle in cui anche la mucosa superficiale è interessata dalla proliferazione neoplastica che comunque non aggetta nel lume. Deve essere comunque ribadito che tale classificazione ha il solo scopo di fornire una terminologia che renda omogeneo il linguaggio del broncoscopista, ma non vuole certamente sostituire la descrizione dettagliata della lesione, che deve sempre essere inclusa nel referto broncoscopico. Tale descrizione è necessaria in quanto la varietà e la complessità morfologica dei quadri con cui il cancro del polmone si manifesta può rendere a volte il riscontro di difficile inquadramento in una schematizzazione classificativa.

Tabella 1. Classificazione dei reperti broncoscopici in corso di cancro del polmone

Aspetti legati al tumore

Vegetante (a crescita esofitica, aggettante nel lume)

- lesione polipoide (mobile con gli atti del respiro; angolo acuto tra la base di impianto e la parete; peduncolato) (Fig. 1)
- lesione nodulare (morfologia rotondeggiante; fisso con gli atti del respiro; angolo ottuso tra la base di impianto e la parete; base di impianto non maggiore dello spessore del tessuto protrudente nel lume) (Fig. 2)
- lesione multinodulare (multipli noduli aggettanti nel lume) (Fig. 3)
- massa (voluminosa vegetazione non mobile con gli atti del respiro, che occupa il lume per più di un terzo del suo diametro) (Figg. 4 e 5)
- lesione a placca (base di impianto maggiore dello spessore del tessuto endoluminale, che non deve occupare il lume per più di un terzo del suo diametro) (Fig. 6)

Caratteristiche della superficie nelle lesioni vegetanti:

- liscia, irregolare, granuleggiante
- con ingorgo vascolare
- necrotica

Infiltrativo (sviluppo lungo la parete, senza crescita di tessuto endoluminale)

- intramurale (o intraparietale) (mucosa superficiale non coinvolta dal processo neoplastico) (Fig. 7)
- superficiale (mucosa superficiale coinvolta dal processo neoplastico) (Fig. 8)

Caratteristiche della mucosa nelle lesioni infiltrative:

- irregolarità della mucosa
- pallore o perdita di lucentezza della mucosa
- iperemia, arrossamento, ingorgo vascolare, edema
- pliche mucose irregolari, ispessite, indistinte o assenti
- cartilagini bronchiali indistinte
- mucosa friabile, necrotica

Tabella 1. continua

Compressione (la parete bronchiale è compressa da massa extrabronchiale o da linfadenomegalia) (Fig. 9)

Misto (lesione in cui coesistono aspetti vegetanti ed infiltranti, a cui si può associare o meno compressione estrinseca) (Fig. 10-12)

Alterazioni del lume delle vie aeree

Stenosi (da lesione vegetante, infiltrativa o da compressione; lume ridotto ma non completamente ostruito)

Ostruzione (da lesione vegetante, infiltrativa o da compressione; lume completamente occluso)

Le Figure da 1 a 12 riportano alcuni esempi di reperti broncoscopici in caso di cancro del polmone.



Fig. 1. Lesione vegetante di tipo polipoide della trachea (carcinoma epidermoide)



Fig. 2. Lesione vegetante di tipo nodulare della trachea (carcinoma epidermoide)



Fig. 3. Lesione vegetante multinodulare tracheo-bronchiale (carcinoma epidermoide)



Fig. 4. Massa vegetante della trachea (carcinoma epidermoide)



Fig. 5. Massa vegetante che occlude il bronco principale destro e deborda nel tratto distale della trachea (carcinoma anaplastico a grandi cellule)

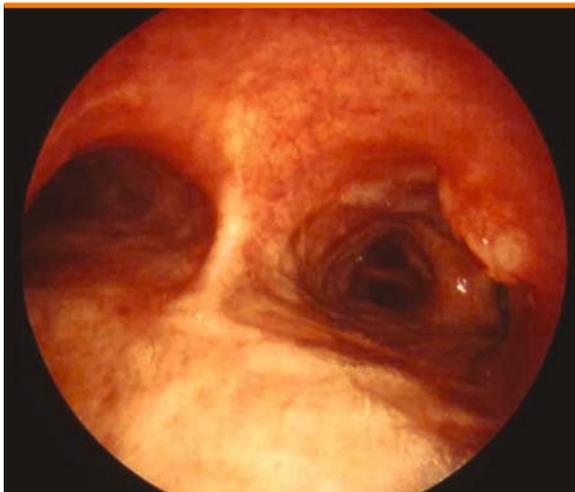


Fig. 6. Lesione vegetante a placca dell'angolo tracheo-bronchiale destro (carcinoma epidermoide)

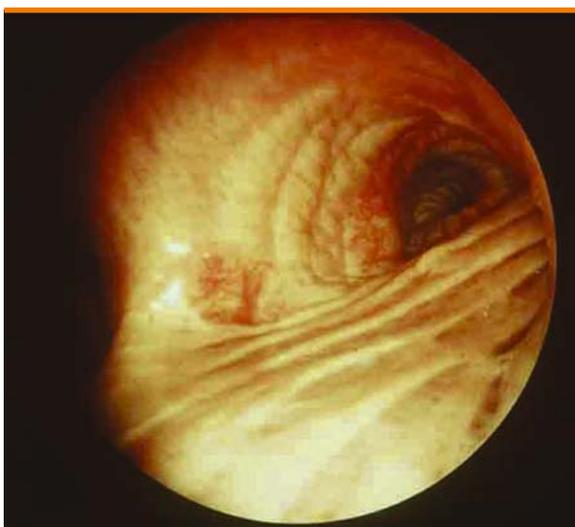


Fig. 7. Lesione infiltrante dell'albero bronchiale destro senza coinvolgimento superficiale della mucosa (adenocarcinoma)

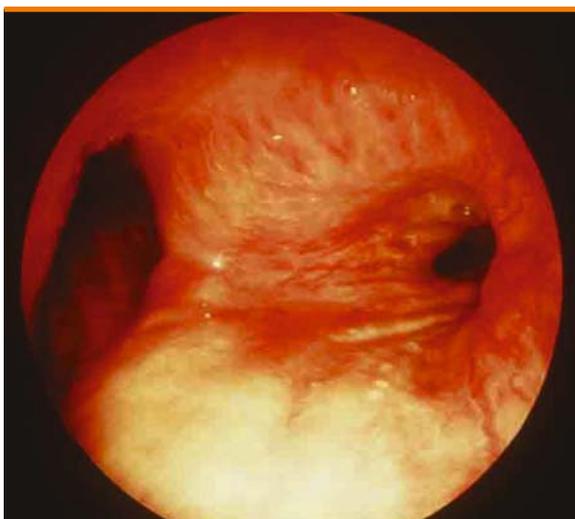


Fig. 8. Lesione infiltrante tracheobronchiale destra con coinvolgimento della mucosa (microcitoma)

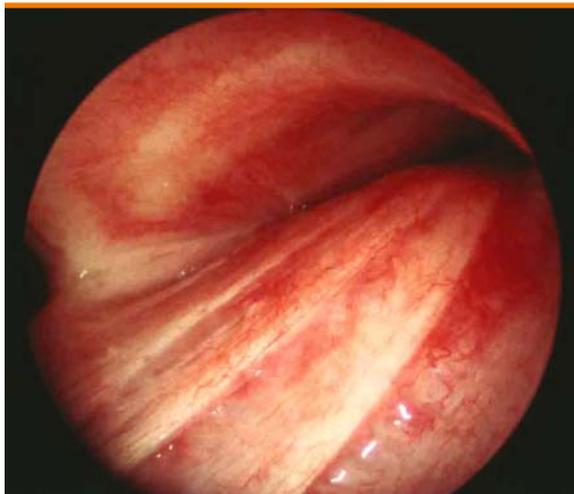


Fig. 9. Compressione estrinseca del bronco principale destro (carcinoma epidermoide)



Fig. 10. Tumore misto: infiltrazione e vegetazione del bronco principale destro (microcitoma)

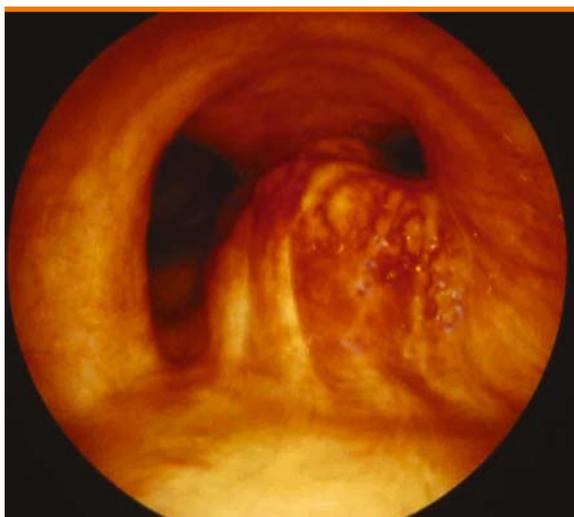


Fig. 11. Tumore misto: compressione e infiltrazione del tratto distale della trachea (adenocarcinoma)

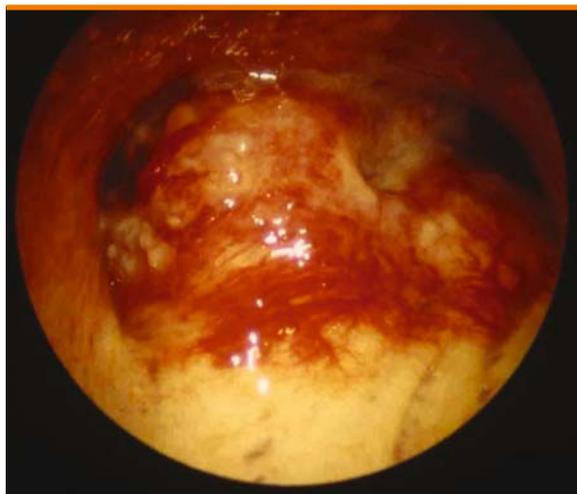


Fig. 12. Tumore misto: compressione, infiltrazione e vegetazioni della carena tracheale (microcitoma)

Sebbene vi sia una correlazione tra aspetto endoscopico ed istotipo della neoplasia ed alcune forme di cancro del polmone si manifestino prevalentemente con una tipica morfologia ed una caratteristica modalità di accrescimento (i carcinomi squamocellulari sono quelli che con maggiore frequenza si presentano con lesioni vegetanti, spesso necrotiche; l'adenocarcinoma, in genere ad origine periferica, quando coinvolge i grossi bronchi può dare quadri infiltrativi o lesioni nodulari, mentre il carcinoma a piccole cellule predilige una crescita sottomucosa con quadri di compressione con mucosa ipertrofica ed iperemica [2-4]), non è possibile basarsi sul solo quadro broncoscopico per definire con certezza l'istologia della lesione. Poiché il rapporto tra istotipo e morfologia macroscopica non è assoluto e costante, alcune metastasi endobronchiali di tumori extratoracici coinvolgono la mucosa bronchiale con aspetti indistinguibili dal cancro primitivo del polmone ed infine anche alcune patologie non neoplastiche si manifestano con quadri che possono simulare una neoplasia broncogenica (es. amiloidosi, granulomi, TBC endobronchiale), è di fondamentale importanza l'acquisizione di una diagnosi citoistologica di ogni lesione visibile all'interno dell'albero tracheobronchiale.

Dalla introduzione del broncofibroscopio, numerose tecniche e strumenti di campionamento sono stati proposti ed utilizzati, da soli o in associazione, al fine di prelevare materiale idoneo per un accertamento citologico o istologico in grado di confermare la natura della lesione visualizzata e di definirne l'istotipo. La Tabella 2 riporta gli strumenti di campionamento che possono essere impiegati dal broncoscopista in caso di patologia dei bronchi esplorabili.

Tabella 2. Strumenti di campionamento utilizzati per il prelievo broncoscopico di materiale cito-istologico in caso di tumori delle vie aeree centrali

Pinze biottiche
Spazzolino (*brushing*)
Lavaggio bronchiale (*washing*)
Agoaspirato transbronchiale (TBNA)

Una metanalisi condotta valutando i risultati ottenuti con tutte le modalità di campionamento dei tumori situati nelle vie aeree centrali riporta una sensibilità globale dell'88% [5]. Risultati simili sono quelli ottenuti da Mazzone et al. [6] che, analizzando 15 lavori della letteratura per un totale di 1502 pazienti, riportano una sensibilità del 90%.

Le pinze biottiche sono lo strumento più comunemente utilizzato dai broncoscopisti nell'approccio biottico delle lesioni broncogene centrali [7] e sono in grado di fornire la migliore sensibilità diagnostica rispetto agli altri metodi di campionamento, con valori del 74%-80% [5, 6] ed un range che va dal 50% [8] al 97% [9]. Il principale vantaggio delle pinze biottiche è quello di fornire materiale adeguato per un esame istologico, al contrario degli altri strumenti di prelievo che consentono l'acquisizione di campioni citologici. Le pinze biottiche hanno una resa maggiore nelle lesioni vegetanti, mentre i risultati sono inferiori nei tumori ad estrinsecazione sottomucosa o peribronchiale [6, 10].

È ormai accertato che la massima resa si ottenga ripetendo dai 3 ai 4 prelievi biottici [11, 12] e che non si abbia un miglioramento diagnostico aumentando ulteriormente il numero dei prelievi [11]. Esistono in commercio diversi tipi di pinze (a denti di coccodrillo, a valve ovalari, fenestrate) ma non sembra che l'uso dell'uno o dell'altro tipo possa influenzare il rendimento diagnostico [13], per cui la scelta del tipo di pinza è in genere basata sull'esperienza e sulle preferenze dell'operatore. In alcune particolari situazioni, come i tumori delle pareti laterali della trachea o dei bronchi principali, specie se costituiti da lesioni infiltrative ricoperte da mucosa di consistenza dura, può essere utile l'utilizzo di pinze con un piccolo ago posto tra le valve che facilita l'ancoraggio alla parete evitando il possibile scivolamento della pinza stessa [6].

Secondo alcuni autori, l'istotipo della neoplasia potrebbe avere un ruolo nel modificare la sensibilità dei prelievi biottici, essendo questa maggiore nelle forme a piccole cellule [14].

Al fine di aumentare la resa diagnostica dei prelievi biottici, sono stati proposti metodi alternativi di trattamento dei campioni, come lo striscio del materiale istologico su vetrino [15] o l'esame citologico del liquido in cui la biopsia è stata immersa prima del fissaggio in formalina [16], ma tali tecniche non hanno trovato convalida in lavori successivi e non sono entrate nell'uso routinario.

Il *brushing* o spazzolamento è una metodica di campionamento di materiale per esame citologico largamente utilizzata nelle neoplasie broncogene centrali. Il vantaggio principale di tale strumento è quello di ottenere materiale da una più ampia superficie mentre il limite è insito nella possibilità di campionare solo le cellule dello strato superficiale della mucosa [17]. La sensibilità diagnostica del *brushing* è riportata con valori lievemente inferiori a quelli della biopsia, variando dal 52% al 93% [9, 18] con una media stimata del 59% nella metanalisi di Schreiber [5] e del 72% nel lavoro di Mazzone et al. [6], anche se in uno studio di Kvale [19] la resa di tale metodica è risultata migliore di quella delle altre tecniche di prelievo. Esistono in commercio spazzolini di diverse dimensioni, ma non è stata dimostrata differenza di resa diagnostica in relazione alla grandezza delle setole dello spazzolino [20]. Tutti gli autori sono concordi nell'affermare che, associando il *brushing* alla biopsia, la sensibilità diagnostica nei tumori broncogeni centrali possa aumentare [18, 19, 21, 22], essendo riportata una percentuale di casi (fino all'8,8%) [18] in cui il *brushing* risulta positivo a fronte di una biopsia negativa.

L'esame citologico del liquido di lavaggio bronchiale riaspirato (*washing*) è una metodica usata per lo più in associazione alle due precedenti. Il limite della tecnica è conseguente al fatto che si campionano solo le cellule superficiali che esfoliano nel lume. La sua sensibilità diagnostica nelle neoplasie broncogene centrali è inferiore a quella del *brushing* e della biopsia nella maggior parte degli studi [19, 23, 24], variando dal 29% al 78% [23, 25], con valori medi del 48% [5] e del 68% [6]. La reale utilità di associare questo metodo di campionamento alla biopsia e al *brushing*, è molto dubbia. Secondo la maggior parte degli autori il numero di pazienti in cui gli unici elementi diagnostici sono forniti dal lavaggio bronchiale è molto basso (dal 2,2% al 3,9%) [14, 18, 24, 26], non trovando quindi motivazione il suo utilizzo routinario. Vi sono, per contro, segnalazioni in cui l'aggiunta del broncolavaggio alla biopsia ha determinato un significativo aumento di resa diagnostica (dal 65,8% al 95,8% in uno studio su 114 pazienti di Chaudhary et al. [27]).

L'agoaspirato transbroncofibroscopico (TBNA), strumento che ha dimostrato una grande rilevanza diagnostica nella patologia ilo-mediastinica come riportato in altro capitolo di questo libro, può essere utilizzato anche per il prelievo di materiale citologico di tumori broncogeni centrali. Il vantaggio principale della metodica è legato alla possibilità dell'ago di penetrare negli strati profondi della mucosa e nel tessuto peribronchiale consentendo il campionamento di lesioni a prevalente espressività sottomucosa, laddove le pinze, il *brushing* e il lavaggio non possono penetrare. In questo tipo di lesioni è stato in effetti riportato un significativo aumento della sensibilità diagnostica (dal 55% all'89%) associando l'agoaspirato alle pinze biottiche [28]. Altri vantaggi offerti dalla TBNA sono: 1) il minor rischio di sanguinamento rispetto alle pinze biottiche, specie su tumori particolarmente vascolarizzati [29]; 2) individuazione estremamente precisa del punto da cui si è prelevato il materiale [30], possibilità che potrebbe risultare utile nella stadiazione endoscopica del tumore, quando si voglia identificare il limite prossimale della lesione; 3) capacità di campionamento da lesioni con caratteristiche infiltrative ricoperte da mucosa dura, in cui potrebbe essere difficoltoso ottenere materiale con le pinze [31]; 4) migliore possibilità di resa diagnostica sulla lesioni ad ampia componente necrotica superficiale [32]; 5) possibilità di effettuare esame citologico estemporaneo del materiale aspirato (mentre il broncoscopio è ancora mantenuto in sede) e quindi di immediata verifica della validità del prelievo e ripetizione della stesso nel caso di campione inadeguato [33, 34]. La sensibilità diagnostica della TBNA nelle lesioni broncogene centrali varia dal 68% al 91% [10, 35], con un valore medio dell'80% [6]. Diversi studi hanno dimostrato che l'aggiunta della TBNA aumenta significativamente la resa diagnostica dei metodi convenzionali di prelievo nei tumori dei grossi bronchi [10, 30, 35-37]. In uno studio su 55 pazienti con lesione endobronchiale, la TBNA è risultata l'unico metodo in grado di fornire una qualificazione diagnostica in addirittura il 20% dei casi [36]. In un lavoro di Jones et al. sono stati descritti 5 casi di carcinoma a piccole cellule in cui la biopsia non aveva consentito la formulazione diagnostica, ottenuta invece con l'uso della TBNA [38]. In effetti l'associazione tra biopsia e TBNA appare supportata dal razionale presupposto di consentire il prelievo di materiale sia dagli strati superficiali della mucosa che dalla sottomucosa e dal tessuto peribronchiale.

Da quanto sin qui esposto risulta evidente l'elevata sensibilità diagnostica delle metodiche di prelievo transbronchiali nel cancro broncogeno centrale, i cui valori sono riassunti in Tabella 3.

Tabella 3. Sensibilità diagnostica dei diversi metodi di campionamento broncoscopico nei tumori broncogeni centrali secondo due diverse metanalisi [5, 6]

Strumento	Sensibilità media	Range
Biopsia	74% [5]	50%-97% [5]
	80% [6]	51%-97% [6]
<i>Brushing</i>	59% [5]	30%-93% [5]
	72% [6]	44%-94% [6]
Broncolavaggio	48% [5]	31%-78% [5]
	68% [6]	27%-90% [6]
Agoaspirato transbronchiale	56% [5]	23%-90% [5]
	80% [6]	68%-91% [6]
Associazione di pinze e metodi citologici	88% [5]	71%-97% [5]
	90% [6]	79%-98% [6]

Il costante riscontro di un aumento nella resa determinato dall'associare due o più metodi di prelievo [39] pone all'attenzione il problema dei costi, che ovviamente aumentano in ma-

niera considerevole con l'utilizzo di più metodiche di campionamento. Gli aghi transbronchiali e gli spazzolini monouso hanno un costo non indifferente ed anche il lavaggio bronchiale, che di per sé non prevede l'uso di materiale costoso, incide sulla spesa globale della struttura per quanto concerne la preparazione dei vetrini ed il tempo di lettura degli stessi. In un'analisi sul rapporto costo-beneficio dell'esame citologico con *brushing* o lavaggio aggiunto alle biopsie nei casi di tumore broncogeno centrale, Govert et al. [24] hanno rilevato un incremento di resa diagnostica del 4% aggiungendo il lavaggio o il *brushing* alla biopsia e del 4,8% aggiungendo entrambi i metodi di campionamento citologico. Tale aumento appare modesto, ma statisticamente significativo e clinicamente rilevante. Dal punto di vista dei costi, gli autori concludono che la raccolta routinaria di campioni citologici può essere vantaggiosa se la spesa dell'esame citologico è contenuta al di sotto di 250 dollari statunitensi, ipotizzando comunque che la maggior parte delle diagnosi ottenute con citologia a fronte di biopsia negativa siano verosimilmente da imputare ad una non perfetta tecnica di campionamento bioptico (incorretto posizionamento della pinza, artefatti da schiacciamento, campionamento di aree necrotiche o acellulate). Una strategia interessante dal punto di vista dei costi potrebbe essere quella di raccogliere il liquido di lavaggio e di conservarlo, inviandolo al laboratorio per la processazione e l'esame citologico solo nel caso in cui i prelievi bioptici risultino non diagnostici [18].

Sulla base delle diverse considerazioni sin qui esposte e dell'esperienza maturata presso la UO di Pneumologia dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona e del Centro di Endoscopia Respiratoria degli Spedali Civili di Brescia, concordiamo sulla osservazione sopra citata di Govert [24], secondo cui, ponendo particolare attenzione alla effettuazione delle biopsie, che devono essere non meno di 4, ed in presenza di evidente interessamento della mucosa da parte della neoplasia, non sia necessario associare routinariamente i prelievi citologici alle prese con pinze. Presso i nostri Servizi ricorriamo all'utilizzo dell'agoaspirato solo nei casi ad ampia componente necrotica, nelle lesioni con aspetto suggestivo per interessamento sottomucoso o per compressione ab estrinseco o nelle situazioni in cui, per la particolare ubicazione della lesione o per la sua consistenza, non si ottengano adeguati prelievi bioptici dal punto di vista macroscopico. I prelievi citologici (*brushing*, lavaggio, TBNA) sono inoltre effettuati nei casi in cui è necessario ripetere l'esame in quanto la prima broncoscopia non è risultata diagnostica.

Per concludere il capitolo delle tecniche bioptiche nelle neoplasie broncogene centrali, va ricordato come gli strumenti di campionamento descritti debbano essere utilizzati non solo per la qualificazione citoistologica del processo neoplastico, ma anche per la definizione del limite prossimale della lesione nei pazienti candidati ad intervento chirurgico. In un precedente esame della nostra casistica [40] su 207 pazienti affetti da carcinoma broncogeno centrale successivamente sottoposti ad intervento chirurgico, abbiamo potuto verificare come il giudizio visivo del broncoscopista tenda a sovrastimare l'estensione della neoplasia, avendo riscontrato che nel 12,5% dei pazienti la zona segnalata dall'operatore come limite prossimale sulla base del reperto endoscopico era invece libera da tumore all'esame del pezzo operatorio. La conferma citoistologica del limite prossimale della neoplasia dovrebbe pertanto sempre supportare il giudizio visivo del broncoscopista in quei casi in cui la definizione di tale limite comporta modificazioni dell'atteggiamento terapeutico e del tipo di intervento chirurgico da effettuare.

BIBLIOGRAFIA

1. Ono R (1994) Classification of bronchoscopic findings. In: Ono R (ed) *Bronchoscopy. Practical methods and cases reports by videobronchoscopy*. Nakayama-Shoten Co. Ltd, Tokyo, pp 83-89
2. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS (1991) Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1,045 bronchoscopic examinations. *Chest* 99:809-814
3. Gemma A, Takenaka KM, Andou M et al (1995) Bronchoscopic findings of extramural lung cancer invading the subepithelium or submucosa. *Lung Cancer* 12:35-44
4. Kitamura S (1992) Classificazione dei reperti bronoscopici. In: Kitamura S (ed) *Applicazioni cliniche della broncoscopia a fibre ottiche*. Harofarma UK Ltd, London, pp 104-106
5. Schreiber G, McCroy DC (2003) Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 123:115s-128s
6. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA (2002) Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 23:137-158
7. Prakash UBS, Stubb SE (1991) The bronchoscopy survey. *Chest* 100:1660-1667
8. McDougall JC, Cortese DA (1981) Transbronchoscopic lung biopsy for localized pulmonary disease. *Semin Respir Med* 3:30-34
9. Zavala DC (1975) Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 68:12-19
10. Bilaceroglu S, Gunel O, Cagirci U et al (1997) Comparison of endobronchial needle aspiration with forceps and brush biopsies in the diagnosis of endobronchial lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 52:13-17
11. Shure D, Astarita RW (1983) Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronchial mass: optimal number of biopsy specimens for diagnosis. *Chest* 83:865-867
12. Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM (1982) Fiberoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax* 37:684-687
13. Wang KP, Wise RA, Terry PB (1980) Comparison of standard and enlarged forceps for transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lung infiltrates. *Endoscopy* 12:151-154
14. Zisholtz BM, Eisenberg H (1983) Lung cancer cell type as a determinant of bronchoscopy yield. *Chest* 84:428-430
15. Popp W, Rauscher H, Ritschka L et al (1991) Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumor with the flexible fiberoptic bronchoscope: comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer* 67:72-75
16. Rosell A, Monso E, Lores L et al (1998) Cytology of bronchial biopsy rinse fluid to improve the diagnostic yield for lung cancer. *Eur Respir J* 12:1415-1418
17. Gasparini S (1997) Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 4:392-398
18. Mak VHF, Johnston IDA, Hetzel MR, Grubb C (1990) Value of washing and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 45:373-376
19. Kvale PA, Bode FR, Kini S (1976) Diagnostic accuracy in lung cancer: comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69:752-757
20. Hanson FN, Wesselius LJ (1987) Effect of bronchial brush size on cell recovery. *Am Rev Respir Dis* 136:1450-1452
21. Lam WK, So SY, Hsu DJC (1983) Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer: comparison of washing, brushings and biopsies in central and peripheral tumors. *Clin Oncol* 9:35-42
22. Matsuda M, Horai T, Nakamura S et al (1986) Bronchial brushing and bronchial biopsy: comparison of diagnostic accuracy and cell-typing reliability in lung cancer. *Thorax* 41:475-478
23. Chopra SK, Genova MG, Simmons DH, Gothe B (1977) Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer: comparison of pre- and post-bronchoscopy sputa, washings, brushings and biopsies. *Acta Cytol* 21:524-527
24. Govert JA, Kopita JM, Matchar D et al (1996) Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung tumor. *Chest* 109:451-456
25. Shenk DA, Bryan CL, Bower JH et al (1987) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Chest* 92:83-85
26. Liwsrisakun C, Pothirat C, Bumroongkit C, Deesomchok A (2004) Role of bronchial washing in the diagnosis of endoscopically visible lung cancer. *J Med Assoc Thai* 87:600-604

27. Chaudhary BA, Yoneda K, Burki NK (1978) Fiberoptic bronchoscopy: comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76:33-37
28. Shure D, Fedullo PF (1985) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. *Chest* 88:49-51
29. Shure D (1991) Is transbronchial needle aspiration worthwhile? *Pulmonary Perspective* 8:1-3
30. Horsley JR, Miller RE, Amy RWM, King EG (1984) Bronchial submucosal needle aspiration performed through the fiberoptic bronchoscope. *Acta Cytol* 28:211-217
31. Shure D (1989) Transbronchial biopsy and needle aspiration. *Chest* 95:1130-1138
32. Wang KP (1989) Flexible bronchoscopy with transbronchial needle aspiration: biopsy for cytology specimens. In: Wang KP (ed) *Biopsy techniques in pulmonary disorders*. Raven Press, New York, pp 63-71
33. Gasparini S, Ferretti M, Bichisecchi E et al (1995) Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. *Chest* 108:131-137
34. Gasparini S (2005) It is time for this "Rose" to flower (Editorial). *Respiration* 72:129-131
35. Buirski G, Calverly PMA, Douglas NJ et al (1981) Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorax* 36:508-511
36. Dasgupta A, Jain P, Minai OA et al (1999) Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial lesions. *Chest* 115:1237-1241
37. Govert JA, Dodd LG, Kussin PS et al (1999) A prospective comparison of fiberoptic transbronchial needle aspiration and bronchial biopsy for bronchoscopically visible lung carcinoma. *Cancer* 87:129-134
38. Jones DF, Chin R Jr, Cappellari JO et al (1994) Endobronchial needle aspiration in the diagnosis of small cell carcinoma. *Chest* 105:1151-1154
39. Kvale PA (1989) Flexible bronchoscopy with brush and forceps biopsy. In: Wang KP (ed) *Biopsy techniques in pulmonary disorders*. Raven Press, New York, pp 45-62
40. Gasparini S (1997) Le tecniche biottiche nella patologia neoplastica del polmone. In: Pezza A (ed) *Le tecniche diagnostiche in pneumologia*. Ariello Editore, Napoli, pp 53-70

Per nodulo polmonare solitario (SPN) si intende una lesione polmonare a morfologia rotondeggiante o ovalare con diametro massimo di 3 cm, circondata per almeno due terzi da parenchima polmonare, non associata ad altre lesioni parenchimali, atelettasia o adenopatie.

Il SPN può rappresentare un riscontro occasionale sia all'esame Rx standard, sia allo studio TC eseguito per altri motivi, ed è un reperto piuttosto frequente, riscontrato circa in 1/500 radiogrammi del torace dell'adulto. Circa il 30% dei tumori polmonari si presenta come nodulo polmonare solitario (prevalentemente, ma non solo, adenocarcinomi) [1, 2].

La maggior parte (85%) dei noduli polmonari solitari sono lesioni periferiche, di dimensioni inferiori ai 2 cm, spesso a bassa densità e frequentemente sovrapposte a strutture anatomiche quali coste o clavicole [3-5] che ne ostacolano l'identificazione sul radiogramma del torace (Fig. 1).

Al radiogramma del torace solo una minoranza dei tumori polmonari periferici si presenta fin dall'inizio ben riconoscibile, con aspetto francamente suggestivo per malignità, cioè con margini irregolari e spiculati.

La proiezione laterale (LL) ha una utilità limitata e permette una migliore identificazione di lesioni già visibili nella postero-anteriore (P-A) nel 17%; tuttavia nel 3%-5% dei casi un tumore polmonare è visibile esclusivamente in proiezione laterale [4, 6].

Si rendono necessarie pertanto ottime condizioni di lettura delle immagini ed una valutazione molto accurata di particolari sedi come gli apici polmonari, le regioni retrocardiaca ed ilare, al fine di evitare errori di valutazione e di giudizio soggettivi [2, 3].

Nonostante questi accorgimenti il radiogramma del torace mostra, comunque, scarsa sensibilità e specificità nella diagnosi precoce del cancro polmonare; pur ottimizzando la tecnica, dal 20% al 50% delle lesioni non viene diagnosticata correttamente [7]; il diametro medio delle lesioni non evidenziate ma individuabili retrospettivamente è di circa 1,5 cm.

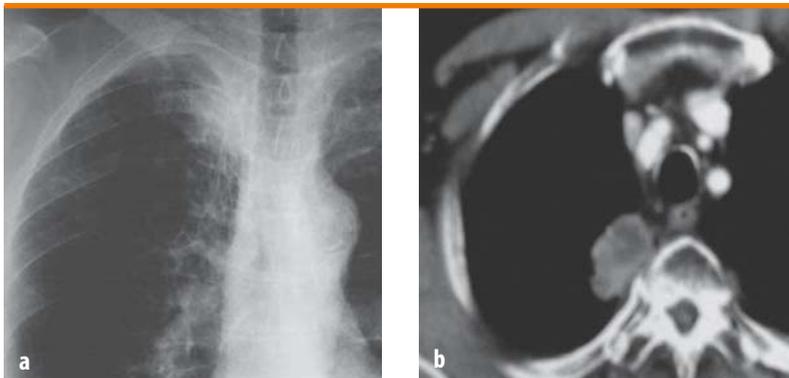


Fig. 1 a, b. (a) Opacità paramediastinica superiore destra sovrapposta a strutture anatomiche (costa, clavicola e vasi epiaortici); (b) la TC evidenzia chiaramente morfologia, dimensioni, caratteristiche densitometriche della lesione e i rapporti con le strutture anatomiche adiacenti

La lettura in doppio cieco permette un aumento della sensibilità (circa 13%) nonostante una riduzione di specificità [8, 9].

La maggioranza dei clinici è concorde nel ritenere che il primo passo nella gestione del paziente con nodulo polmonare solitario sia definire, sulla base del dato clinico anamnestico, la probabilità che la lesione sia maligna, valutando fattori di rischio quali età, esposizione al fumo di sigaretta, anamnesi positiva per pregressa neoplasia, dimensioni della lesione ed eventuale aumento volumetrico rispetto a precedenti esami radiologici [3].

Questa valutazione può essere quantificata statisticamente (analisi bayesiana della probabilità pre-test di malignità) e integrata con l'imaging mediante programmi CAD (*computer-aided detection*) [10-14].

I progressi tecnologici degli ultimi venti anni e le nuove conoscenze sulla biologia del tumore polmonare hanno aperto nuove prospettive sulla diagnosi precoce del SPN.

I moderni studi di screening dimostrano la grande efficacia della TC spirale a basse dosi (20-40 mA) nell'individuare neoplasie polmonari in stadio I [15-18], anche se occorre sottolineare che ad una diagnosi precoce non corrisponde, sino ad ora, una conseguente riduzione della mortalità per cancro del polmone.

Per noduli polmonari di 5 mm e di 7 mm di diametro, gli autori riportano valori di sensibilità dello studio TC a basse dosi rispettivamente del 62% e dell'80% e valori di specificità di circa 88%; questi dati sono sovrapponibili agli studi TC spirali standard (119-240 mA) [19].

Da quanto riportato si evince che la più efficace metodica di imaging nell'individuare il SPN (anche di pochi mm) è la TC spirale, oggi disponibile con i moderni tomografi multistrato.

Lo studio TC spirale prima e dopo somministrazione di MdC a bolo rapido per via ev, permette di confermare che si tratta di una lesione solitaria od altrimenti associata ad altre lesioni, di valutarne le dimensioni, di definirla sulla base delle caratteristiche densitometriche e di *enhancement* e di confrontarne in modo accurato eventuali modificazioni di volume o di morfologia rispetto ad indagini TC precedenti [3].

Per quanto riguarda la definizione di natura benigna o maligna di un SPN, sono ben valutabili alcuni aspetti fondamentali quali: presenza o meno di calcificazioni, dimensioni, morfologia, velocità di crescita e caratteristiche di *enhancement*.

Il riscontro di calcificazioni non è sempre patognomonico di benignità [2]; tuttavia calcificazioni diffuse, centrali, a bersaglio, a pop-corn o lamellari concentriche, sono generalmente suggestive di benignità. Calcificazioni a pop-corn e/o aree adipose (valori densitometrici negativi) indicano la presenza di amartoma. Calcificazioni piccole od eccentriche sono da considerare radiologicamente indeterminate, attribuibili sia a lesioni benigne che maligne. Circa il 10% dei tumori maligni polmonari, più spesso l'adenocarcinoma ed il carcinoma a grandi cellule, presentano nel loro contesto calcificazioni (calcificazioni distrofiche neoplastiche o calcificazioni preesistenti inglobate dalla neoplasia) [20-22].

Per quanto riguarda il criterio dimensionale, le lesioni di dimensioni inferiori ai 2 cm sono considerate indeterminate, da controllare nel tempo, mentre i noduli polmonari con diametro superiore ai 2 cm sono fino a prova contraria da considerare maligni; infatti l'80% dei noduli con diametro superiore a 2 cm risulta essere maligno [3, 23, 24].

Morfologicamente, la presenza di contorni spiculati, irregolari, lobulati e convessi è fortemente indicativa di malignità; tuttavia anche le lesioni benigne (circa il 25%) si presentano con margini irregolari e lobulati; tali aspetti sono presenti ad esempio in malformazioni artero-venose (MAV), amartomi, atelettasie rotonde, aspergillomi, tubercolomi, infarto polmonare, bolle complicate o semplicemente in lesioni infette e granulomatose [25].

Raramente i tumori polmonari mostrano cavitazioni a pareti sottili, aspetto simil-cistico, o il così detto "*air-crescent sign*" (segno della falce d'aria perilesionale); deve essere mantenuto un

elevato indice di sospetto nei casi di lesioni cavitare che presentino ispessimenti parietali focali, specie se superiori ai 15 mm [2, 3, 26, 27]. Più in particolare, se il nodulo è cavitato, uno spessore della parete inferiore a 4 mm è nel 93% dei casi segno di benignità mentre uno spessore della parete superiore a 16 mm è nel 97% dei casi indicativo di malignità (Fig. 2); occorre però sottolineare come si tratti di criteri esclusivamente probabilistici.



Fig. 2. Nodulo cavitato con pareti spesse: NSCLC

La velocità di crescita di un nodulo polmonare è il fattore predittivo di malignità più importante, nonostante alcune lesioni benigne (infezioni, granulomi, neoplasie benigne) possano aumentare di volume [3]. Il tempo di raddoppiamento volumetrico dei tumori polmonari è solitamente compreso tra i 30 e i 490 giorni; lesioni nodulari benigne hanno tempi di raddoppiamento volumetrico inferiore ai 7 giorni (si tratta più spesso di processi infettivi) o di oltre 490 giorni [2, 3, 28].

La stabilità dimensionale di una lesione per almeno 2 anni depone generalmente per benignità, ma nemmeno questo criterio è patognomonico perché alcuni tumori maligni, come per esempio il carcinoma bronchiolo-alveolare, hanno tempi di raddoppiamento estremamente prolungati, oltre i 2 anni [2, 29, 30]. Ad esempio, per passare da un diametro di 5 mm a 3 cm (comunque entro lo stadio I), una neoplasia può impiegare 6-8 anni.

Considerando il nodulo polmonare solitario come una sfera perfetta, il tempo di raddoppiamento viene riferito al volume e non al diametro della lesione. Un aumento del 10% del diametro equivale ad un aumento del 33% in volume, e questo comportamento nell'arco di 3-6 mesi è un reperto suggestivo per malignità [3].

Attualmente, con le nuove generazioni di *scanner multislice*, sono disponibili softwares di analisi volumetrica, in grado di fornire misure riproducibili con un errore inferiore al 3% circa; tuttavia questi calcoli sono applicabili nella pratica clinica solo a quei noduli con densità omogenea e margini definiti. Noduli a bassa densità, a profili sfumati o irregolari o noduli millimetrici, non consentono di ottenere misurazioni corrette [3].

Altro importante elemento semeiologico fornito dallo studio TC con somministrazione del mezzo di contrasto iodato, è rappresentato dall'*enhancement* della lesione polmonare.

Lo studio si esegue con acquisizione a strato sottile limitato all'area interessata prima e dopo 1, 2, 3 e 4 minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto per via endovenosa [3].

L'assenza di un significativo aumento di densità (<10-15 UH), depone fortemente per la benignità della lesione, mentre un incremento di densità maggiore di 15 UH rende la lesione in-

determinata, meritevole dunque di ulteriori indagini (PET ed eventuale conferma biotica). Con una soglia di 15 UH, si hanno valori di sensibilità e specificità del 98% e 58%, rispettivamente [3, 31-33] (Fig. 3).

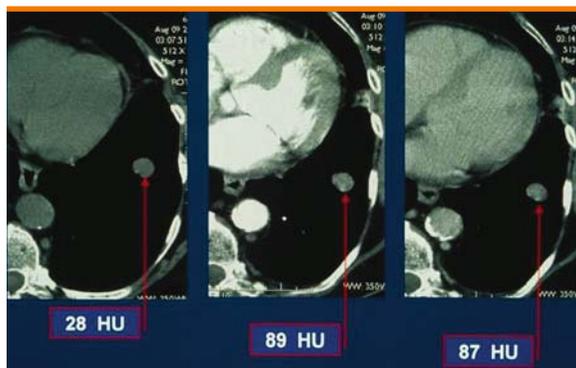


Fig. 3. Nodulo solido non cavitato, né calcificato, con significativo *enhancement* (>15 UH) dopo somministrazione di MdC, meritevole quindi di ulteriori accertamenti

Le tecniche di medicina nucleare forniscono informazioni funzionali aggiuntive ad integrazione delle immagini morfologiche, consentendo una migliore caratterizzazione della lesione [3].

La PET è una metodica che utilizza radionuclidi associati a ligandi, generalmente il F-18 FDG, analogo del glucosio, la cui captazione è caratteristicamente più elevata nella popolazione cellulare neoplastica [3], dotata di maggior attività metabolica.

La sensibilità e specificità media della FDG-PET nella caratterizzazione di un nodulo polmonare sono pari rispettivamente al 93% e 85% e l'accuratezza nella caratterizzazione del SPN è migliore dell'accuratezza fornita dalla TC con mezzo di contrasto (sensibilità 90%, specificità 60%-80%) [3].

La specificità relativamente bassa della PET è attribuibile all'aumentata avidità di FDG da parte di condizioni benigne come processi granulomatosi ed altri processi infiammatori.

Falsi negativi allo studio PET sono più rari ma possono essere riscontrati in caso di noduli di dimensioni molto piccole (inferiori ai 6 mm di diametro), noduli *ground-glass* (Fig. 4) (aspetto con cui possono esordire alcuni adenocarcinomi ed il BAC), presenza di istotipi tumorali dotati di scarsa attività metabolica e lungo tempo di raddoppiamento, come i carcinoidi o il carcinoma bronchiolo-alveolare [34-36].



Fig. 4. Nodulo di *ground-glass*: BAC del lobo superiore destro

Considerando l'elevato valore predittivo negativo della metodica, se lo studio PET risulta negativo, un nodulo solido è da considerare verosimilmente benigno e può essere seguito con follow-up radiologico; in caso di captazione significativa del radionuclide, la lesione polmonare rimane indeterminata e richiede ulteriore valutazione con TC e biopsia.

La definizione di benignità o malignità di un nodulo polmonare con la PET può essere fatta con tecnica visiva o semiquantitativa [3].

Il metodo semiquantitativo più utilizzato è il valore di captazione standardizzato SUV (*Standard Uptake Value*). Qualsiasi lesione con un SUV maggiore di 2,5 è generalmente considerata maligna; maggiore è il SUV, peggiore la prognosi del paziente [3].

Attualmente, l'evoluzione tecnologica mette a disposizione macchine ibride PET/TC con la possibilità di un contemporaneo studio morfologico e funzionale della lesione. Non bisogna inoltre dimenticare che la PET fornisce informazioni sullo stadio della neoplasia complementari rispetto a quelle fornite dalle metodiche anatomiche (TC, MR).

Sono inoltre in via di utilizzo nuovi radiotraccianti in grado di valutare altri processi biologici quali la sintesi proteica. Il 3-deossi-3 [F-18]-fluorotimidina, un analogo della timidina, ha mostrato risultati promettenti nella valutazione di carcinomi polmonari non a piccole cellule [37]. Inoltre, lo sviluppo di analoghi del recettore della somatostatina F-18, come F-18 octreotide, hanno dimostrato un potenziale ruolo nella caratterizzazione di noduli o masse polmonari, specie carcinoidi e microcitomi [3].

L'11C-colina è un radionuclide più specifico del F18-FDG nella caratterizzazione di noduli polmonari solitari, in quanto processi infettivi granulomatosi (TB attiva o micobatteriosi) non captano 11C-colina [38].

Il Tc 99 depreotide, analogo dei recettori della somatostatina, è invece utilizzato nello studio SPECT per la caratterizzazione di lesioni polmonari, con valori di sensibilità e specificità paragonabili a quelli della PET [39].

Una volta che si sia definito il probabile potenziale di malignità di una lesione con TC o PET, si rende generalmente necessaria la conferma istologica, con le metodiche della pneumologia interventistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zawin M (2003) Staging tools for nonsmall cell lung cancer. *Respir Care Clin N Am* 9:77-118
2. Gomersall LN, Olson S (2004) Imaging in lung cancer. *Imaging* 16:1-9
3. Baldwin DR, Birchall JD, Ganatra RH, Pointon KS (2004) Evaluation of the solitary pulmonary nodule: clinical management, role of CT and nuclear medicine. *Imaging* 16:22-36
4. Austin JH, Romney BM, Goldsmith LS (1992) Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology* 182:115-122
5. Samei E, Flynn MJ, Peterson E, Eyler WR (2003) Subtle lung nodules: influence of local anatomic variations on detection. *Radiology* 228:76-84
6. Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelshoven JM (1999) Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 115:720-724
7. Woodring JH (1990) Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 154:1165-1175
8. Quekel LG, Goei R, Kessels AG, van Engelshoven JM (2001) Detection of lung cancer on the chest radiograph: impact of previous films, clinical information, double reading, and dual reading. *J Clin Epidemiol* 54:1146-1150
9. Gurney JW (1996) Missed lung cancer at CT: imaging findings in nine patients. *Radiology* 199:117-122
10. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA et al (2003) The solitary pulmonary nodule. *Chest* 123:895-965.
11. Shiraishi J, Abe H, Engelmann R, Doi K (2003) Effect of high sensitivity in a computerized scheme for detecting extremely subtle solitary pulmonary nodules in chest radiographs: observer performance study. *Acad Radiol* 10:1302-1311

12. Shiraishi J, Abe H, Engelmann R et al (2003) Computer-aided diagnosis to distinguish benign from malignant solitary pulmonary nodules on radiographs: ROC analysis of radiologists' performance-initial experience. *Radiology* 227:469-474
13. Benjamin MS, Drucker EA, McCloud TC et al (2003) Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. *Radiology* 226:489-493
14. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS et al (2005) Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 234:274-283
15. Diederich S, Lenzen H, Windmann R (1999) Pulmonary nodules: experimental and clinical studies at low-dose CT. *Radiology* 213:289-298
16. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al (1999) Early lung cancer action project. Overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99-105
17. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al (1996) Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201:798-802
18. Sone S, Takashima S, Li F et al (1998) Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351:1242-1245
19. Rusinek H, Naidich D, McGuinness G et al (1998) Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. *Radiology* 209:243-249
20. Tiemessen MA, De Bruin PC, Wiarda BM et al (2003) A massive calcified mass in the lung. *Chest* 124:2010-2013
21. Ferretti GR, Kocier M, Moro-Sibilot D et al (2004) Placental transmogrification of the lung: CT-pathologic correlation of a rare pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* 183:99-101
22. Kavanagh E, Gleeson T, Hargaden G, Fenlon H (2004) Metastatic colorectal carcinoma: an unusual cause of calcified pulmonary metastases. *AJR Am J Roentgenol* 183:1841-1843
23. Ko JP, Naidich DP (2003) Lung nodule detection and characterization with multislice CT. *Radiol Clin North Am* 41:575-597
24. Woodring JH, Stelling CB (1983) Adenocarcinoma of the lung: a tumor with a changing pleomorphic character. *AJR Am J Roentgenol* 140:657-664
25. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR et al (1991) Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 179:469-476
26. Woodring JH, Fried AM (1983) Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *AJR Am J Roentgenol* 140:473-474
27. Woodring JH (1990) Unusual radiographic manifestations of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 28:599-618
28. Nathan MH, Collins VP, Adams RA (1962) Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology* 79:221-231
29. Takashima S, Sone S, Li F et al (2003) Indeterminate solitary pulmonary nodules revealed at population-based CT screening of the lung: using first follow-up diagnostic CT to differentiate benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol* 180:1255-1263
30. Takashima S, Sone S, Li F et al (2003) Small solitary pulmonary nodules (< or = 1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions. *AJR Am J Roentgenol* 180:955-964
31. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al (2000) Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 214:73-80
32. Comber LA, Keith CJ, Griffith SM et al (2003) Solitary pulmonary nodules: impact of quantitative contrast-enhancement CT on the cost-effectiveness of FDG-PET. *Clin Radiol* 58:706-711
33. Yi CA, Lee KS, Kim EA et al (2004) Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 233:191-199
34. Rohren EM, Lowe VJ (2004) Update in PET imaging of nonsmall cell lung cancer. *Semin Nucl Med* 34:134-153
35. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T et al (2004) Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 45:19-27
36. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al (2001) Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 285:914-924
37. Buck AK, Halter G, Schirrmester H et al (2003) Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 44:1426-1431
38. Hara T, Kosaka N, Suzuki T et al (2003) Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest* 124:893-901
39. Blum J, Handmaker H, Lister-James J et al (2000) A multicenter trial with a somatostatin analog (99m)Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 117:1232-1238

■ INTRODUZIONE

■ APPROCCIO DIAGNOSTICO
AL NODULO POLMONARE SOLITARIO

■ METODICHE DELLA PNEUMOLOGIA
INTERVENTISTICA

■ METODICHE BRONCOSCOPICHE

■ AGOASPIRATO POLMONARE
TRANSTORACICO

■ INTRODUZIONE

Il riscontro di un nodulo polmonare solitario (SPN) è una evenienza frequente che obbliga ad un percorso diagnostico accurato e sicuro, in quanto l'obiettivo principale è quello di separare con certezza i noduli benigni dai maligni; in caso di neoplasia primitiva del polmone spesso si tratta di lesioni in stadi precoci (stadio I) per le quali la resezione chirurgica offre una sopravvivenza a 5 anni elevata (~70%).

Il SPN è definito dal punto di vista radiologico come una lesione intraparenchimale, circondata da parenchima aerato con $\emptyset < 3$ cm non associata a atelettasia, adenopatie mediastiniche o lesioni satellitari; lesioni con $\emptyset > 3$ cm sono definite masse polmonari [1-4].

Tale definizione deriva dal fatto che lesioni nodulari di diametro superiore sono quasi sempre maligne. Nel capitolo dei quadri radiologici vengono esposti i criteri che possono essere di aiuto per distinguere le lesioni benigne da quelle maligne e a questo si rimanda per completezza.

Le dimensioni del nodulo polmonare costituiscono un buon indicatore della possibilità che si tratti di un nodulo neoplastico[5]; infatti la maggior parte dei noduli di $\emptyset > 2$ cm sono maligni, in confronto al 50% di malignità di tutti i noduli di $\emptyset < 2$ cm. La incidenza di malignità nelle lesioni di $\emptyset > 3$ cm è così elevata che alcuni autori ritengono che tutte queste lesioni dovrebbero essere asportate chirurgicamente se non vi sono controindicazioni; mentre il 95% delle lesioni di diametro < 10 mm non sono neoplastiche e regrediscono completamente al follow-up [6, 7].

Ma è ancora valida questa definizione di nodulo polmonare solitario? Tale definizione nasce in epoca pre-TAC e probabilmente necessita di una revisione da parte delle Società Radiologiche e Pneumologiche Internazionali, in quanto lo scenario attuale con l'utilizzo della TAC ed in particolare della TAC spirale pone sempre più spesso il radiologo e lo pneumologo di fronte a lesioni nodulari del parenchima polmonare di dimensioni molto piccole ($\emptyset < 1$ cm) (Fig. 1) e con problemi diagnostici complessi.



Fig. 1. La TC evidenzia un piccolo nodulo parenchimale subcentimetrico postero-basale sinistro; riscontro occasionale

Il ritrovamento di noduli parenchimali subcentimetrici è frequente nei programmi di screening del tumore del polmone con TAC spirale, ma giudicare la validità o meno di questi programmi non rientra nelle finalità di questo capitolo. I pareri in letteratura sono contrastanti [8, 9] e si dovrà attendere i risultati degli studi prospettici randomizzati in itinere per validarne l'impiego. Il National Cancer Institute (<http://www.cancer.gov/nlst/what-is-nlst>) ha completato nel febbraio 2004 l'arruolamento di 50000 soggetti che verranno randomizzati e sottoposti a TC o a Rx torace annuale per 3 anni con l'obiettivo di valutare se lo screening con TC consente di ridurre la mortalità per tumore del polmone almeno del 20%; i risultati di questo studio prospettico randomizzato saranno disponibili alla fine del 2009.

Scopo di questo capitolo è quello di descrivere le metodiche diagnostiche, la loro applicabilità, le potenzialità diagnostiche e i limiti, perché lo pneumologo interventista conosca al meglio gli strumenti di cui dispone ed essere quindi in grado di dare una risposta "diagnostica" nei confronti del problema del nodulo polmonare solitario.

Il limite dei 3 cm di diametro è importante anche perché è considerato come una soglia prognostica nello staging del carcinoma broncogeno (Tabella 1) [10].

Tabella 1. Sopravvivenza a 5 anni in base alla stadiazione. Modificato da [10]

Stadio	Classificazione TNM			Sopravvivenza a 5 anni
Stadio I A	T1	N0	M0	67%
Stadio I B	T2	N0	M0	57%
Stadio II A	T1	N1	M0	55%
Stadio II B	T2	N1	M0	39%
	T3	N0	M0	38%
Stadio III A	T3	N1	M0	25%
	T1-3	N2	M0	23%
Stadio III B	T4	N0-2	M0	7%
	T1-4	N3	M0	3%
Stadio IV	T1-4	N0-3	M1	1%

In letteratura sono però presenti lavori che smentiscono che questo valore dimensionale possa avere un significato prognostico assoluto; in un ampio studio multicentrico che ha coinvolto

1020 pazienti affetti da NSCLC in stadio IA e IB sottoposti ad exeresi chirurgica [11] la soglia di 3 cm non aveva significato prognostico, mentre risultava prognosticamente utile considerare lesioni con diametri tra 0 e 2, da 2,1 a 4, da 4,1 a 7 e oltre i 7 cm.

■ APPROCCIO DIAGNOSTICO AL NODULO POLMONARE SOLITARIO

L'approccio diagnostico al nodulo inizia con l'anamnesi; importante l'anamnesi oncologica del paziente, la conoscenza dell'abitudine tabagica e la valutazione di una possibile malattia granulomatosa (TBC). Le metodiche di imaging, già descritte nel capitolo precedente, costituiscono il percorso diagnostico iniziale fondamentale, che deve sempre partire dalla valutazione di precedenti indagini radiologiche, se presenti, perché il confronto può fornire elementi dirimenti sulla natura della lesione.

A questo proposito sono stati suggeriti anche criteri di valutazione del rischio [12]. Vengono considerati diversi parametri (diametro e caratteristiche radiologie della lesione, età del paziente, abitudine al fumo), dalla cui combinazione può scaturire un rischio di malignità di un nodulo polmonare.

■ METODICHE DELLA PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Le metodiche di cui dispone la pneumologia interventistica e che devono essere utilizzate ogni qualvolta sia necessario conoscere la natura di un nodulo polmonare, sono endoscopiche e transcutanee. Le possibili diagnosi differenziali del nodulo polmonare solitario comprendono oltre alle neoplasie primitive o metastatiche, tumori benigni, lesioni infiammatorie infettive e non infettive, lesioni vascolari [13]; è sempre consigliabile considerare potenzialmente maligno ogni nodulo fino a prova del contrario!

■ METODICHE BRONCOSCOPICHE

Nella maggior parte dei casi la fibrobroncoscopia nell'iter diagnostico del SPN non evidenzia lesioni di rilievo a carico dei rami bronchiali esplorabili; è questo il criterio endoscopico con il quale viene definita periferica una lesione polmonare. In ogni caso riteniamo che l'esame endoscopico debba sempre essere eseguito e che sia un grave errore sottoporre un paziente ad un intervento chirurgico senza una esplorazione dell'albero tracheobronchiale. Le tecniche di prelievo da utilizzare sono costituite da: biopsia transbronchiale (TBB), *brushing* periferico, lavaggio selettivo eseguito nel ramo bronchiale tributario della lesione, e agoaspirato transbronchiale (TBNA). Si rimanda al capitolo sulle metodiche di prelievo endoscopico per i dettagli sulla modalità di esecuzione, le controindicazioni e le complicanze. In letteratura la resa dei prelievi diagnostici endoscopici in corso di SPN distingue tra lesioni minori e maggiori di 2 cm di diametro. La sensibilità delle metodiche endoscopiche per lesioni <2 cm varia dal 25% [14] al 42% [15], mentre sale al 69% per lesioni >2 cm [14]. La resa dei prelievi endoscopici aumenta se l'esame viene eseguito sotto controllo dell'amplificatore di brillantezza e se è presente il citologo "on site". Riteniamo che il corretto approccio diagnostico al paziente con SPN debba sempre iniziare con la fibrobroncoscopia in quanto esame indispensabile per una corretta stadiazione del paziente in caso di conferma di malignità. La presenza del "bronchus sign" (Fig. 2) alla TAC è un segno favorevole alla resa dei prelievi broncoscopici [16-18].



Fig. 2. Caratteristico "segno del bronco" evidenziato alla TC; un ramo bronchiale afferisce direttamente alla lesione

La sensibilità delle metodiche endoscopiche in corso di tumore polmonare periferico, considerando tutti i tipi di prelievi, è di circa il 70%; la metodica con più elevata resa diagnostica è la TBNA (67%) [19]. Se si considerano le lesioni nodulari periferiche con $\varnothing < 2$ cm la sensibilità complessiva dei prelievi broncoscopici è del 33%; questo comunque non rappresenta un risultato disprezzabile e pertanto non è sufficiente a sconsigliarne l'esecuzione.

Ritenendo indispensabile l'esame endoscopico nella valutazione del paziente con SPN, non condividiamo l'orientamento delle Linee Guida dell'ACCP [20] che considerano la broncoscopia non indicata nel paziente con SPN. Le motivazioni che supportano le conclusioni dell'ACCP, benché venga riconosciuta alla broncoscopia una resa diagnostica variabile dal 40% all'80% in questo tipo di lesioni, derivano dalla necessità di eseguire prelievi multipli e di utilizzare l'amplificatore di brillantezza, motivazioni che, a nostro parere, sono completamente insufficienti. D'altra parte viene citato un solo lavoro scientifico del 1993 [21], che prende in considerazione le metodiche endoscopiche e non viene considerata l'esperienza di Gasparini [15] pubblicata nel 1995 e riaggiornata nel 1999 [22], che integra l'approccio transbronchiale con quello trans-toracico nella diagnosi delle lesioni periferiche (Fig. 3). Questo approccio riflette anche l'esperienza e l'orientamento degli pneumologi interventisti italiani.

In particolare è da considerare che nell'esperienza di Gasparini l'esame endoscopico ha evidenziato lesioni a carico delle vie aeree esplorabili in 72/540 (12,6%) pazienti, in 12 di questi ha costituito una controindicazione alla chirurgia e in 23 ha suggerito un cambiamento della strategia terapeutica. Pertanto il ruolo dell'esame endoscopico non è solo finalizzato alla definizione diagnostica della lesione mediante l'esecuzione di prelievi cito- ed istologici, ma anche alla stadiazione della neoplasia. La broncoscopia consente informazioni insostituibili sulla definizione del parametro T, permette anche di orientare la diagnosi del parametro N (vedi capitolo dedicato), e, in caso di lesioni contralaterali, del parametro M.

Il tumore del polmone in stadio T1 può avere fino al 21% di metastasi ai linfonodi regionali [23], è quindi consigliata l'esecuzione della broncoscopia anche per il campionamento dei linfonodi parabranchiali e paratracheali anche in questo tipo di lesioni.

In caso di negatività dei prelievi broncoscopici è indicata l'esecuzione dell'agoaspirato trans-toracico (TTNA) sotto controllo fluoroscopico o sotto controllo TAC.

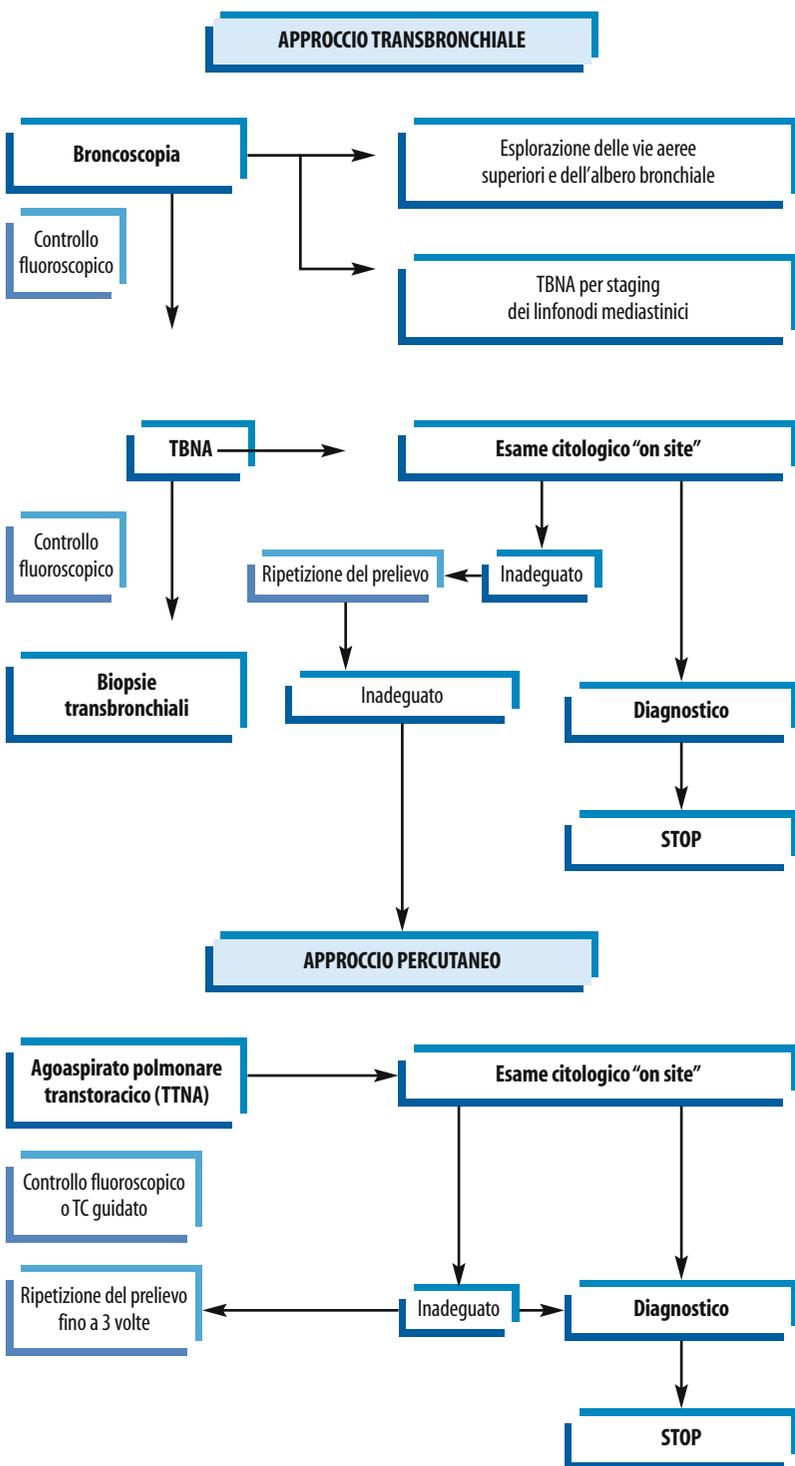


Fig. 3. Algoritmo proposto da S. Gasparini: approccio integrato transbronchiale e transcutaneo. Modificato da [15]

■ AGOASPIRATO POLMONARE TRANSTORACICO

L'agoaspirato polmonare percutaneo transtoracico con prelievo citologico (TTNA, TPNA) e la biopsia eseguita con la stessa metodica (TTNAB, FNAB, *Core biopsy*, PTLB) costituiscono una procedura minimamente invasiva, di provata sicurezza, efficacia e tollerabilità impiegata nella diagnostica delle lesioni nodulari polmonari (Fig. 4), del mediastino e della parete toracica [24, 25]. Gli acronimi usati in letteratura per definire questa metodica sono molteplici e di significato sovrapponibile.

Si esegue sotto guida radiologica o ecografica infiggendo un ago sottile attraverso la parete toracica per raggiungere la lesione da studiare e prelevare un campione citologico o istologico per la diagnosi. La scelta della guida radiologica, fluoroscopia biplana a braccio rotante con intensificatore di brillantezza e scopia pulsata o TAC, dipende principalmente dalle dimensioni e dalla sede della lesione da studiare, nonché dall'esperienza dell'operatore e dalla disponibilità locale delle apparecchiature diagnostiche.

L'agoaspirato TAC-guidato consente di diagnosticare lesioni piccole o localizzate in zone difficili non visualizzabili in fluoroscopia. La sensibilità della metodica TAC-guidata è del 90%-95% per lesioni neoplastiche maligne con diametro superiore a 1-1,5 cm e scende al 70%-75% per lesioni di diametro inferiore [19, 26], mantiene però in entrambi i casi una specificità del 97%-100% grazie alla eccezionale presenza di risultati falsamente positivi. Non bisogna inoltre dimenticare che i noduli di diametro <2 cm hanno solo un 50% di probabilità di essere maligni rispetto a quelli di diametro >2 cm, che invece presentano un altissimo rischio di malignità. Nella resa diagnostica dell'esame deve essere valutata anche la profondità di penetrazione dell'ago in base alla distanza della lesione dalla parete toracica. Più lungo è il tragitto percorso dall'ago, maggiore è la difficoltà di raggiungere correttamente il bersaglio, specie se di piccolo diametro, con il rischio di campionare zone periferiche o necrotiche ed avere risultati falsamente negativi (20%-30%). L'accuratezza diagnostica mediante guida fluoroscopica, per lesioni visibili con tale metodica, è descritta in letteratura come sovrapponibile a quella con guida TAC [27].

La TAC, rispetto alla fluoroscopia, offre il vantaggio di non esporre l'operatore alle radiazioni ionizzanti a prezzo di un esame più lungo, più costoso, non eseguibile in tempo reale, co-



Fig. 4. Agoaspirato TC-guidato di piccola lesione periferica

sa quest'ultima importante per le piccole lesioni sovradiaframmatiche e subpleuriche, particolarmente mobili con gli atti respiratori, perciò più difficili da centrare (l'impiego della *real-time* TC o di un *respiratory gating* potrebbe superare il problema) [28, 29]. La guida ecografica sarebbe in grado di superare gli svantaggi delle guide radiologiche, esame veloce con costi contenuti, assenza di radioesposizione, eseguibile in tempo reale con facilità di centratura, ma può visualizzare solo lesioni periferiche a contatto con i piani della parete toracica.

Un grosso passo avanti nei risultati dell'agoaspirato polmonare transtoracico con contemporanea riduzione delle complicanze, è dovuto all'impiego degli aghi sottili, cioè con diametro inferiore al millimetro (0,9 mm=20 G, 0,8 mm=21 G, 0,7 mm=22 G, 0,6 mm=23 G) di lunghezze differenti. Oggi sono disponibili aghi sottili sia per citoaspirazione con mandrino e diversi tipi di punta (ago spinale, Chiba), sia taglienti coassiali per *core biopsy* tipo tru-cut con pistola a scatto automatica o semiautomatica, sia coassiali per prelievo istologico e citologico insieme (tipo Meneghini modificato, Greene, Turner) [30].

Il punto cruciale nella diagnostica con agoaspirato percutaneo è la differenziazione tra lesioni benigne e maligne [15, 31]. In caso di malignità, non è dimostrata una resa diagnostica superiore dei prelievi istologici rispetto a quelli citologici, a fronte di un costo maggiore e di un aumentato rischio di complicanze nell'uso degli aghi per biopsia [19].

La sensibilità diagnostica citologica per lesioni benigne è descritta essere al massimo del 68% [20, 32]. Quindi il prelievo istologico è insostituibile nella definizione di lesioni polmonari benigne (congenite, infettive, granulomatose, cicatriziali) o neoplastiche maligne non epiteliali e nei processi espansivi del mediastino e della parete toracica [33].

La diagnostica con agoaspirato percutaneo transtoracico andrebbe quindi iniziata con un prelievo citologico ed eventualmente completata con un prelievo istologico se il campione citologico analizzato "*on site*" dal citopatologo, fosse giudicato insufficiente o inadeguato per una diagnosi precisa [34, 35]. La possibilità di ripetere più prelievi nella stessa seduta e la lettura immediata del preparato ha consentito in ogni caso di aumentare la resa diagnostica della metodica, così come la presenza contemporanea di un radiologo ed un pneumologo ha consentito di ottimizzarla e trattare in sicurezza eventuali complicanze.

Una diagnosi aspecifica di assenza di cellule neoplastiche maligne senza una precisa diagnosi di benignità esprime un prelievo inadeguato e non deve accontentare, ma spingere ad un attento follow-up; è infatti dimostrato che ripetuti controlli clinico-radiologici con ripetizione di agoaspirato percutaneo possono consentire di recuperare alla diagnosi di lesione maligna i casi falsi negativi, in tempi adeguati per un trattamento chirurgico efficace, riducendo nel contempo l'asportazione chirurgica inutile di lesioni benigne [36].

L'indicazione all'esame verrà posta sulla base dei dati anamnestici, dopo attenta valutazione del quadro TAC e delle controindicazioni assolute e relative [28, 37] (Tabelle 2 e 3).

Tabella 2. Controindicazioni relative

Insufficienza respiratoria
Presenza di bolle nella sede di passaggio dell'ago
Enfisema polmonare grave
Cardiopatía ischemica e severe aritmie
Insufficienza renale e/o epatica (rischio di sanguinamento)
Tosse insistente, dispnea
Paziente non collaborante

Tabella 3. Controindicazioni assolute

Turbe della coagulazione
 Piastrinopenia (conta piastrine < 70000)
 Terapia anticoagulante orale
 Pneumectomia controlaterale
 Ipertensione polmonare grave
 Sospetto di aneurisma dell'arteria polmonare o di malformazioni artero-venose polmonari
 Sospetta cisti da echinococco

Una lesione di sospetta natura maligna per caratteristiche radiologiche e per fattori di rischio del paziente, non richiede necessariamente una diagnosi cito-istologica con agoaspirato trans-toracico se non sussistono controindicazioni all'asportazione chirurgica che sarà diagnostica e terapeutica [36, 38].

Diverso è invece il caso di un paziente inoperabile o *border line* o che rifiuta indagini invasive o una terapia chirurgica, dove una diagnosi deve essere perseguita per decidere la condotta terapeutica più idonea. Lo stesso vale per un soggetto con storia di neoplasia in apparente remissione clinica o con neoplasie concomitanti o con lesione residua dopo chemio-radioterapia.

L'agoaspirato percutaneo è indicato infine nella diagnostica di masse ed adenopatie mediastiniche (Fig. 5), masse pleuriche, per eseguire indagini microbiologiche, PCR, ricerca di recettori ormonali o altri markers tumorali cellulari (Tabella 4) [28].



Fig. 5. Agoaspirato transparietale sotto controllo TC in corso di adenopatia mediastinica

Tabella 4. Indicazioni

Quando la diagnosi cito-istologica:

- non è stata raggiunta per via endoscopica
 - modificherà la stadiazione della lesione
 - modificherà la condotta terapeutica
-

Pur essendo una metodica minimamente invasiva, non è del tutto priva di complicanze. Le più frequenti sono lo pneumotorace e la soffiunzione emorragica polmonare lungo il tragitto dell'ago, visibili, anche se di minima entità, sotto guida TAC, e che, nella maggior parte dei casi, non richiedono alcun trattamento (Tabella 5). Lo pneumotorace è causato principalmente dal passaggio dell'ago attraverso i foglietti pleurici sani; il rischio aumenta in caso di passaggi multipli, se l'ago è inserito obliquamente e se è lasciato in sede per un tempo lungo durante la centratura TAC guidata. A rischio sono pure i passaggi delle scissure, di bolle di enfisema e la penetrazione dell'ago in profondità, mentre mantenere il paziente dopo l'esame in decubito sul punto di ingresso dell'ago nel torace aiuta a ridurre le perdite aeree [39].

Tabella 5. Complicanze

Pneumotorace (20%-30%, drenaggio toracico solo nel 5%-10%)
Fenomeni emorragici (emorragie parenchimali lungo il tragitto dell'ago, emoftoe, ematoma della parete, emotorace)
Shock vagale
Complicanze infettive
Embolia gassosa (cerebrale 0,07%)

L'agoaspirato di una lesione con ampio appoggio pleurico ha una bassa probabilità di causare pneumotorace, maggiore invece il rischio se la lesione, pur in sede subpleurica, è di piccolo calibro [40]. In quest'ultimo caso alcuni autori consigliano un approccio obliquo, tangenziale alla pleura, con un percorso dell'ago lungo piuttosto che il tradizionale approccio diretto più breve [26, 40]. Questo consente di migliorare la resa diagnostica e di superare l'ostacolo delle strutture ossee (coste o scapola) quando la piccola lesione da biopsiare fosse nascosta da queste [26].

La mortalità legata alla metodica è molto bassa (0,08%-0,1%) e può essere causata da: embolia gassosa, pneumotorace iperteso non trattato, emorragia massiva, infarto del miocardio concomitante.

In rapporto alla sua scarsa invasività, l'agoaspirato transtoracico può essere eseguito anche in via ambulatoriale dopo adeguata informazione verbale e scritta del paziente con firma del consenso informato. Una premedicazione con atropina e diazepam ed una anestesia locale della cute nel punto d'ingresso dell'ago normalmente non sono ritenute necessarie.

Dopo aver assicurato un accesso venoso, il paziente viene posto sul lettino della TAC in posizione supina o prona o laterale a seconda della sede del nodulo o massa da pungere. Viene eseguito un topogramma del torace per evidenziare la lesione e quindi selezionato un piano TAC passante attraverso questa, che servirà da riferimento per posizionare sulla cute come repere una reticella metallica centimetrata (Fig. 6). Verrà successivamente acquisito un pacchetto di tagli TAC di circa 3 mm l'uno tali da visualizzare la lesione e la reticella insieme e scelto tra questi quello



Fig. 6. Paziente in posizione supina con reticella centimetrata; misurazione della distanza dalla parete toracica

in cui la lesione è meglio definita e compresa in uno spazio intercostale. Si calcola poi il punto di ingresso dell'ago sulla cute e la profondità di infissione, cercando di scegliere il tragitto più breve, con ingresso pleurico il più possibile perpendicolare, evitando strutture vascolari, piani scissurali, bolle di enfisema, aree necrotiche o colliquate eventualmente presenti nel nodulo.

L'aspirazione viene eseguita dopo disinfezione della cute, sterilmente, chiedendo al paziente di trattenere il respiro per pochi secondi. Dopo aver infisso l'ago si controlla, ripetendo il pacchetto di tagli TAC precedentemente selezionati, se la lesione è stata raggiunta. In caso affermativo si toglie il mandrino dall'ago si innesta una siringa da 20 ml inserita in una pistola per aspirazione, si aspira eseguendo un movimento di va e vieni con una lieve rotazione, poi si rilascia il pistone e si sfilava l'ago chiedendo al paziente di trattenere un attimo il respiro. Grazie alla presenza del cito-patologo, il materiale prelevato viene strisciato immediatamente ed osservato al microscopio ottico per deciderne l'idoneità o la necessità di ripetere la procedura.

In caso di prelievo diagnostico si esegue un controllo TAC per evidenziare eventuali complicanze (in particolare pneumotorace), poi si posiziona il paziente in decubito sul punto d'ingresso dell'ago e lo si tiene in osservazione per 2-3 ore.

Nel caso il controllo TAC abbia evidenziato una perdita aerea o il paziente manifesti segni clinici od obiettivi di pneumotorace tardivo, prima di decidere la dimissione, verrà eseguito un controllo radiografico [41, 42]. Nella maggior parte dei casi si tratta di pneumotorace asintomatico che non richiede alcun trattamento e consente al paziente di ritornare al proprio domicilio. Solo in una piccola percentuale il controllo radiografico può dimostrare un incremento dello pneumotorace o collasso polmonare >25% tale da richiedere un ricovero per posizionare un drenaggio toracico. Nella sala TAC dove si esegue la procedura deve comunque essere a disposizione uno sfigmomanometro, un saturimetro, un elettrocardiografo, il materiale necessario per posizionare un drenaggio toracico e farmaci per l'emergenza.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Good CA, Wilson TW (1958) The solitary circumscribed pulmonary nodule: study of 705 cases encountered roentgenographically in a period of three and one-half years. *JAMA* 66:210-215
2. Tuddenham WI (1984) Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol* 43:509-517
3. Swensen SJ, Morin RL, Schueler BA et al (1992) Solitary pulmonary nodule: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. A preliminary report. *Radiology* 182:343-347
4. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA et al (1987) The solitary pulmonary nodule assessment, diagnosis and management. *Chest* 91:128-133
5. Shure D, Fedullo PF (1983) Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am Rev Respir Dis* 728:1090-1092
6. Diederich S (2003) The pulmonary nodule: change of paradigm. *Cancer Imaging* 3:117-118
7. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al (2005) CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 235:259-265
8. Swensen S, Aberle CD, Kazerooni EA et al (2005) Consensus statement: CT screening for lung cancer. *J Thorac Imaging* 20:321
9. Henschke CI, Austin JH, Berlin N et al (2005) Minority opinion: CT screening for lung cancer. *J Thorac Imaging* 20:324-325
10. Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717
11. Lopez-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R et al (2002) Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest* 121:1515-1520
12. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH (2003) The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 348:2535-2542
13. Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH (2003) The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiol* 45:69-77
14. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB et al (2000) Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 117:1049-1054

15. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB et al (1995) Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses: experience with 1,027 consecutive cases. *Chest* 108:131-137
16. Henschke CI, Davis SD, Auh Y et al (1987) Detection of bronchial abnormalities: comparison of CT and bronchoscopy. *J Comput Assist Tomogr* 11:432-435
17. Bilaceroglu S, Cagiotariotaciota U, Gunel O et al (1998) Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Respiration* 65:441-449
18. Qiang JW, Zhou KR, Lu G et al (2004) The relationship between solitary pulmonary nodules and bronchi: multi-slice CT-pathological correlation. *Clin Radiol* 59:1121-1127
19. Schreiber G, McCrory DC (2003) Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 123[Suppl 1]:115S-128S
20. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA et al (2003) The solitary pulmonary nodule. *Chest* 123(Suppl 1):89S-96S
21. Torrington KG, Kern JD (1993) The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 104:1021-1024
22. Gasparini S, Zuccatosta L, Zitti P et al (1999) Integration of TBNA and TCNA in the diagnosis of peripheral lung nodules. Influence on staging. *Ann Ital Chir* 70:851-855
23. Seely IM, Mayo IR, Miller RR et al (1993) T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 186:129-132
24. Manhire A, Charig M, Clelland C et al (2003) BTS guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 58:920-937
25. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D (2003) Interventional pulmonary procedures guidelines from the ACCP. *Chest* 123:1693-1717
26. Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD et al (2002) CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (< 1cm) pulmonary lesions. *Radiology* 225:823-828
27. Yankelevitz DF, Henschke CI, Koizum JH et al (1997) CT-Guided Transthoracic needle biopsy of small solitary pulmonary nodules. *Clinical Imaging* 21:107-110
28. Ghaye B, Dondelinger RF (2000) Percutaneous imaging-guided interventional procedures in the thorax. In: Bollinger CT, Mathur PM (eds) *Interventional bronchoscopy*. Karger, Basel, pp 198-214
29. Tumiya N, Mihara N, Maeda M et al (2000) CT-guided needle biopsy of small pulmonary nodule: value of respiratory gating. *Radiology* 217:907-910
30. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G et al (2003) CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate. *Radiology* 229:475-481
31. Libby DM, Smith JP, Altorki NK et al (2004) Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 125:1522-1529
32. Lopez Hanninen E, Vogl TJ, Rieke J, Felix R (2001) CT-guided percutaneous core biopsies of pulmonary lesions. Diagnostic accuracy, complications and therapeutic impact. *Acta Radiol* 42:151-155
33. Ryan C, Larscheid BS, Thorpe PE, Scott WJ (1998) Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. A comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest* 114:704-709
34. Santambrogio L, Nasotti M, Bellaviti N et al (1997) CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules. A prospective, randomised study of immediate cytologic evaluation. *Chest* 112:423-425
35. Chandan VS, Zimmerman K, Baker P et al (2004) Usefulness of core roll preparations in immediate assessment of neoplastic lung lesions. Comparison to conventional CTscan-guided lung fine needle aspiration cytology. *Chest* 126:739-743
36. Welker JA, Alattar M, Gautam S (2005) Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule. *Cancer* 103:599-607
37. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ (1999) Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 54:884-893
38. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC (2003) Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 123:129S-136S
39. Westcot JL, Bode FR (1996) Diagnostic approach to solitary pulmonary nodule. *J Bronchol* 3:316-323
40. Gupta S, Krishnamurthy S, Broemeling LD et al (2005) Small (<2cm) subpleural pulmonary lesions: short-versus long-needle-path CT-guided biopsy. Comparison of diagnostic yield and complications. *Radiology* 234:631-637
41. Bark JM, Sahn SA (2003) Opacified hemithorax with ipsilateral mediastinal shift after transthoracic needle biopsy. *Chest* 124:2391-2392
42. Choi CM, Um SW, Yoo CG et al (2004) Incidence and risk factors of delayed pneumothorax after transthoracic needle biopsy of the lung. *Chest* 126:1516-1521

18 Il nodulo polmonare solitario (SPN):

Citologia agoaspirativa

Annamaria Guazzi, Rita Nizzoli

-
- INTRODUZIONE
 - LA CITOLOGIA DIAGNOSTICA
 - CITOLOGIA PER ASPIRAZIONE CON AGO SOTTILE (TBNA E TTNA)
 - PERCORSO DIAGNOSTICO
 - ACCURATEZZA DIAGNOSTICA
 - Aspetti operativi e organizzativi
 - Aspetti microscopici inerenti l'interpretazione del materiale citologico
 - ASPETTI CITOLOGICI E *PITFALLS* PER ISTOTIPO
 - Carcinoma epidermoide o squamoso
 - Adenocarcinoma
 - Sottotipo bronchioloalveolare
 - Carcinoma a grandi cellule
 - Carcinoma a piccole cellule
 - Variante: carcinoma a piccole cellule combinato
 - Carcinoide
 - Centrale
 - Periferico
 - Carcinoide atipico
 - Tumori mesenchimali
 - Tumori miscellanei
 - Amartoma
 - Emangioma
 - Teratoma
 - Linfomi
 - Metastasi
-

■ INTRODUZIONE

La natura delle lesioni polmonari e pleuriche può essere definita in modo relativamente accurato attraverso un'analisi dei dati clinici e radiografici, ma l'esame di campioni tissutali o cellulari resta imprescindibile per definirne il tipo istologico ed impostare una corretta terapia chirurgica o medica. Negli ultimi anni l'esigenza di ottenere una diagnosi attraverso indagini poco invasive, ha portato ad un utilizzo sempre più frequente della citologia come prima fase diagnostica nelle lesioni polmonari, anticipando e a volte sostituendo l'esame istopatologico.

■ LA CITOLOGIA DIAGNOSTICA

La citologia diagnostica è l'arte e la scienza dell'interpretazione delle cellule del corpo umano sia esfoliate spontaneamente da superfici epiteliali sia rimosse da vari tessuti attraverso procedure cliniche diverse. La citologia esfoliativa è una branca della citologia diagnostica che studia le cellule esfoliate o scarificate da superfici epiteliali o mesoteliali. L'esfoliazione spontanea delle cellule è il risultato della crescita continua del rivestimento epiteliale da cui la maggior parte delle cellule superficiali viene continuamente rilasciata e rimpiazzata da cellule più giovani. Le cellule esfoliate si accumulano in cavità varie dell'organismo dalle quali possono essere ottenute

per l'esame microscopico. La citologia agoaspirativa è una branca della citologia diagnostica che interpreta le modificazioni patologiche delle cellule prelevate attraverso un ago sottile dall'interno degli organi, da tumori e da tessuti anomali non neoplastici. I criteri diagnostici di entrambe le branche hanno molti aspetti in comune ma anche numerose differenze. I criteri morfologici di significato diagnostico comuni alle cellule esfoliate e alle cellule aspirate includono: dimensione, forma, numero, struttura, caratteristiche tintoriali del nucleo e nucleolo, rapporto nucleo/citoplasma, forma e struttura del citoplasma; il tipo di aggregazione, il tipo di secrezione, il materiale di accompagnamento e il tipo di *background* interessano invece in particolare la citologia agoaspirativa in quanto criteri più prettamente istologici.

Per la definizione della natura delle masse polmonari vengono utilizzate tutte le branche della citologia diagnostica seppure a livelli diversi sulla base sia della diversa invasività delle tecniche di prelievo che della diversa sensibilità diagnostica (Tabella 1):

- 1° livello - *citologia esfoliativa* - utile soprattutto nella diagnostica di masse ilari o parailari infiltranti la parete bronchiale. È rappresentato dall'esame dell'espettorato, esame che, pur essendo spesso sottovalutato dai clinici e dagli stessi citopatologi, può avere un'elevata sensibilità se il materiale viene campionato, preparato e interpretato seguendo regole ben precise.
- 2° livello - *citologia abrasiva* - utile soprattutto nella diagnostica di masse non periferiche infiltranti la parete bronchiale. È rappresentato dai prelievi in corso di broncoscopia, ovvero BAL (*bronchoalveolar lavage*), *washing* e *brushing*.
- 3° livello - *citologia aspirativa con ago sottile* (FNA: *fine needle aspiration*) - è rappresentato da agoaspirati transbronchiali (TBNA) e transtoracici (TTNA). Il TBNA è utilizzato nella diagnosi di lesioni non periferiche che improntano il bronco, anche senza infiltrarne la parete, o di linfonodi ilo-mediastinici sospetti. Il TTNA è particolarmente utile nella diagnosi di lesioni periferiche anche relativamente piccole, non raggiungibili in broncoscopia.

Tabella 1. Accuratezza delle varie metodiche citologiche

	Sesibilità	Tipizzazione
TTNA	62%-97%	++++
TBNA	46%-81%	+++
Spazzolato bronchiale	70%	++
<i>Imprint</i>	-	++
Liquidi di versamento	45%-65%	++
Lavaggio bronchiale	32%	+
BAL	69%	+
Espettorato	35%-65%	+
Espettorato (striscio+ <i>cell-block</i>)	fino all'87%	++

In questo capitolo verrà preso in esame solo il 3° livello riguardante l'esame citologico del materiale ottenuto per aspirazione con ago sottile transbronchiale e transtoracico [1, 2].

■ CITOLOGIA PER ASPIRAZIONE CON AGO SOTTILE (TBNA E TTNA)

TBNA e TTNA differiscono come indicazioni, in quanto il primo è indicata nelle lesioni parailari e il secondo nelle lesioni periferiche, e come tecnica di prelievo, in quanto il primo si esegue in corso di broncoscopia e il secondo sotto guida tomografica [3, 4]. Sono diversi anche gli aspetti citologici non patologici di accompagnamento; nei preparati citologici da TBNA si possono tro-

vare: epitelio bronchiale, bronchiolare, macrofagi, cellule da linfonodi intra-polmonari, cartilagine e/o tessuto muscolare liscio; in quelli da TTNA: tessuto alveolare, mesotelio, tessuti extra-polmonari e/o da organi addominali sottodiaframmatici, tessuto muscolare striato.

TBNA e TTNA vengono utilizzati per diagnosi di malignità, definizione di istotipo e *grading* del tumore; inoltre sul materiale citologico prelevato si possono applicare colorazioni differenziali e immunocitochimiche per la valutazione di aspetti addizionali di valore prognostico/pre-dittivo del tumore e per la differenziazione tra lesioni primarie e secondarie [5]. TBNA e TTNA sono indicati anche nei casi di “*coin lesions*” presumibilmente benigne, di lesioni mesenchimali [6] e di patologie infiammatorie di difficile risoluzione. L'esame citologico per agoaspirato può essere utilizzato anche nella diagnosi intraoperatoria in aggiunta all'esame al congelatore [7].

■ PERCORSO DIAGNOSTICO

L'efficacia di TBNA e TTNA è imprescindibile dall'inserimento di queste indagini in un percorso diagnostico, basato su un'attività multidisciplinare in cui broncologo, radiologo e citopatologo operino in stretta collaborazione.

Prima dell'agoaspirazione è fondamentale la *valutazione collegiale* della storia clinica, degli aspetti radiologici con eventuale confronto con esami precedenti, delle possibili diagnosi differenziali e del rischio di complicanze; dopo avere definito il bersaglio e l'eventuale traiettoria dell'ago, in particolare per il TTNA, si esegue l'agoaspirato.

Al momento dell'agoaspirazione, mentre il radiologo o il broncologo eseguono la manovra, il citologo deve essere presente *on-site* con un microscopio e un set di colorazione rapida. Il materiale aspirato viene consegnato direttamente al citologo che provvede personalmente a spruzzarlo e a strisciarlo su vetrini a banda sabbiata siglati con le iniziali del paziente. Uno o due vetrini vengono colorati con rapidi passaggi in un fissativo e due coloranti, che colorano il materiale debolmente, ma a sufficienza per essere esaminato estemporaneamente dal citologo per la valutazione dell'adeguatezza del prelievo e per una indicazione preliminare sul possibile istotipo della lesione. In caso di inadeguatezza, il prelievo viene ripetuto; in caso invece di materiale adeguato, il citologo dovrebbe riservare:

- sempre:*
- alcuni vetrini asciugati all'aria, inclusi quelli colorati estemporaneamente, per colorazione definitiva di May Grumwald-Giemsa;
 - almeno un vetrino fissato in alcol 95° o citofix per colorazione di Papanicolaou (specifica per evidenziare la presenza di cheratina in caso di carcinoma epidermoide);
- in casi specifici:*
- un vetrino per la colorazione di PAS (se sospetto tumore mucoide o connettivale);
 - materiale sterile per microbiologia (in caso di aspirato puruloide);
 - uno o più vetrini per immunofluorescenza (FISH) per la ricerca di mutazioni genetiche (EGFR, HER2/neu, etc.);
 - materiale da lavaggio ago per immunocitochimica (markers tissutali es. TTF-1, indice proliferativo, recettori per estrogeni e progesterone in caso di sospetta metastasi mammaria);
 - materiale per *cell block* per microistologia e per immunoistochimica;
- in casi eccezionali:*
- materiale per microscopia elettronica, citometria a flusso, analisi molecolare.

Dopo l'agoaspirazione tutti i nuovi casi di tumore polmonare vengono discussi in meetings settimanali tra clinici, radiologi e citopatologi, per le appropriate decisioni terapeutiche.

■ ACCURATEZZA DIAGNOSTICA

La *sensibilità* della diagnosi citologica, cioè la capacità di identificare correttamente le lesioni maligne [8-10], dipende da: volume [11] e posizione [12] del nodulo, tecnica radiologica ed esperienza del prelevatore [13], del radiologo e del citologo.

La *specificità* della diagnosi citologica, cioè la capacità di identificare correttamente le lesioni benigne [8-10], è influenzata da errori e artefatti di campionamento.

L'accuratezza diagnostica generale della citologia polmonare agoaspirativa è molto variabile a seconda delle casistiche riportate in letteratura: infatti i valori di sensibilità vanno dal 46% all'84% per il TBNA e dal 69% al 95% per il TTNA, mentre la specificità oscilla dal 76% al 96% per il TBNA e dal 76% al 100% per il TTNA. Tali variazioni dipendono da aspetti operativi inerenti le modalità di prelievo, organizzativi inerenti gli operatori e da aspetti citologici inerenti l'interpretazione del materiale aspirato.

Aspetti operativi e organizzativi

- Esecuzione del prelievo da parte di un'equipe multidisciplinare [14] ben organizzata e affiatata;
- informazioni cliniche e anamnestiche complete e precise sul caso in esame;
- presenza del citopatologo durante la manovra di prelievo [15, 16] per valutazione dell'adeguatezza (Tabella 2) ed eventuale ripetizione del prelievo:
 - *in caso di prelievo inadeguato*, il citologo ne richiede la ripetizione;
 - *in caso di prelievo adeguato*, il citologo avvia tutto il materiale aspirato alla processazione e colorazione definitive.

Tabella 2. Valori di accuratezza con e senza cito-assistenza

	Accuratezza	Adeguatezza
TTNA senza cito-assistenza	81%	88%
TTNA con cito-assistenza	99%	100%

- risposta citologica estemporanea preliminare:
 - in caso di risposta citologica estemporanea *negativa*:
 - a) se il grado di sospetto clinico-radiologico è basso e l'ago è in posizione corretta, il citologo può sostenere con sufficiente attendibilità una diagnosi di benignità e non richiedere la ripetizione del prelievo;
 - b) se il grado di sospetto è elevato e/o l'ago non è in posizione completamente corretta, il citologo può richiedere la ripetizione del prelievo; quando le condizioni del paziente lo consentono, si può arrivare fino a 3 aspirazioni;
 - *in caso di risposta citologica estemporanea positiva*: il materiale viene inviato al laboratorio citologico per processazione e colorazione;
- qualunque sia stata la risposta estemporanea, la diagnosi citologica definitiva deve essere formulata e inviata entro pochi giorni.

Aspetti microscopici inerenti l'interpretazione del materiale citologico

Per ottimizzare l'accuratezza diagnostica di TBNA e TTNA, bisogna sempre considerare che le lesioni maligne sono di gran lunga le più comuni, che le lesioni benigne forniscono scarso materiale diagnostico, che diagnosi specifiche di benignità sono possibili solo in poche lesioni e che reperti benigni aspecifici non escludono la malignità.

Pur sulla base di queste considerazioni e rispettando le condizioni precedentemente elencate, una minima percentuale di errore sembra ineluttabile, anche nelle mani più esperte e in condizioni ottimali. Infatti da un'analisi della letteratura si deduce che anche le migliori casistiche citologiche non sono esenti da un certo numero di errori diagnostici [8, 10, 13], cioè di casi interpretati falsamente positivi/maligni e poi risultati negativi e di casi diagnosticati come negativi/benigni e risultati poi maligni. Mentre i falsi positivi sono molto rari e dipendono da una errata interpretazione degli aspetti citologici sopravvalutati dal citopatologo, i falsi negativi sono più frequenti in quanto possono essere anche legati a prelievo di materiale non rappresentativo della lesione. L'esperienza specifica del citopatologo è comunque fondamentale per una diagnosi accurata e attendibile.

Falsi positivi: sono rari (0%-4%) e generalmente dovuti a condizioni associate a iperplasia epiteliale atipica reattiva:

1. atipia dell'epitelio alveolare di rivestimento dovuta a infiammazione granulomatosa, ascesso polmonare, polmonite, BOOP;
2. proliferazione mesoteliale reattiva;
3. contaminazioni.

La diagnosi citologica falsamente positiva più frequente è quella di adenocarcinoma, in quanto aspetti reattivi possono mimare strutture adenocarcinomatose e simulare un carcinoma ghiandolare. Il citologo deve verificare la presenza di due popolazioni cellulari distinte: infatti una lesione benigna in genere mostra un continuo tra cellule "dubbe" e cellule chiaramente benigne.

I "falsi falsi positivi", sono casi che sembrano errori di sopravvalutazione degli aspetti citologici, ma che poi il follow-up clinico conferma come maligni.

Per evitare falsi positivi è importante la correlazione con la storia clinica e gli aspetti radiologici [17].

Falsi negativi: la percentuale oscilla nelle varie casistiche dall'1% al 28%. I falsi negativi sono dovuti a errori di prelievo o errori di interpretazione:

1. *Errori di prelievo:* materiale aspirato non-rappresentativo della lesione o insufficiente:
 - *Ago non in target:* lesione piccola; errore di posizionamento del CT-scan; lesione dura, non penetrabile e/o mobile con l'atto respiratorio;
 - *Ago in target, ma materiale insufficiente per diagnosi* a causa di:
 - lesione coesiva: ad es. linfomi a cellule T o alcuni sarcomi;
 - lesione eterogenea: carcinomi combinati, tumori misti, teratomi;
 - *Ago in target, ma errore nella tecnica aspirativa.*
2. *Errori di interpretazione* da parte del citologo a causa di:
 - modificazioni citologiche dovute a processi degenerativi (necrosi, ostruzioni periferiche);
 - sottostima degli aspetti citologici.

Per evitare i falsi negativi è raccomandabile la ripetizione dell'agoaspirazione in caso di discordanza tra l'aspetto citologico e il sospetto clinico/radiologico; è sempre consigliabile un follow-up clinico con l'utilizzo di procedure diagnostiche aggiuntive.

Falsa classificazione di istotipo: la possibilità di individuare correttamente l'istotipo del tumore su preparati citologici, cioè la specificità della diagnosi citologica di malignità, non è legata solo all'esperienza del cito-patologo, ma anche a fattori intrinseci al tumore, cioè l'istotipo stesso e l'eterogeneità del tessuto tumorale.

1. *Istotipo:* gli aspetti diagnostici dei vari tipi istologici, evidenti sui preparati tissutali, non sono altrettanto riconoscibili sui preparati citologici. Infatti mentre l'adenocarcinoma viene correttamente riconosciuto sui preparati citologici nel 96% dei casi, il carcinoma a piccole cellule nel 95%, il carcinoma squamoso nell'80%, il carcinoma a grandi cellule viene correttamente identificato citologicamente solo nel 42% dei casi.
2. *Eterogeneità del tumore:* uno studio [18] di 100 carcinomi polmonari ha dimostrato che solo 34 erano omogenei quando campionati in modo estensivo e in particolare:
 - la maggior parte dei casi di carcinoma a grandi cellule mostra qualche evidenza di differenziazione verso l'adenocarcinoma all'analisi ultrastrutturale o immunohistochimica;
 - il 25% dei carcinomi a piccole cellule ha altre componenti come mostrato da studi autoptici;
 - i tumori combinati (microcitoma-adenocarcinoma/carcinoma squamoso, adenosquamoso, mucoepidermoide) costituiscono circa il 30% dei tumori polmonari.

■ ASPETTI CITOLOGICI E PITFALLS PER ISTOTIPO

Carcinoma epidermoide o squamoso (Fig. 1)

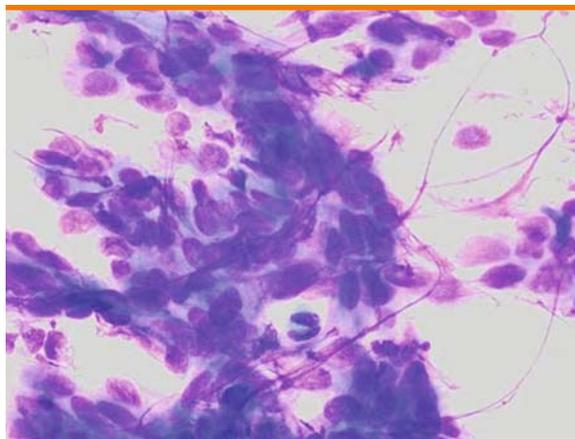


Fig. 1. Agoaspirato di carcinoma epidermoide: cellule cheratinizzate (20x, MGG)

- Lesione cavitata: consigliabile eseguire prelievo alla periferia della massa.
- Essenziale colorazione di Papanicolaou (specifica per cheratina).
- Grado di differenziazione difficile su FNA.
- Caratteristiche citologiche: cellule di grande taglia a citoplasma ampio o fusato, in strutture a zaffi o piastrellate. La cheratinizzazione citoplasmatica è variabile a seconda delle forme e del grado. Fondo necrotico.
- “Underdiagnosis” di malignità:
 - carcinoma squamoso altamente differenziato senza atipie;
 - necrosi e infiammazione che possono ostacolare il riconoscimento di poche cellule maligne;
 - reazione a cellule giganti che può suggerire un'infiammazione granulomatosa.

- Diagnosi differenziale:
 - carcinoma squamoso scarsamente differenziato/adenocarcinoma scarsamente differenziato/carcinoma a grandi cellule;
 - carcinoma squamoso variante a piccole cellule/carcinoma a piccole cellule.

Adenocarcinoma (Fig. 2)

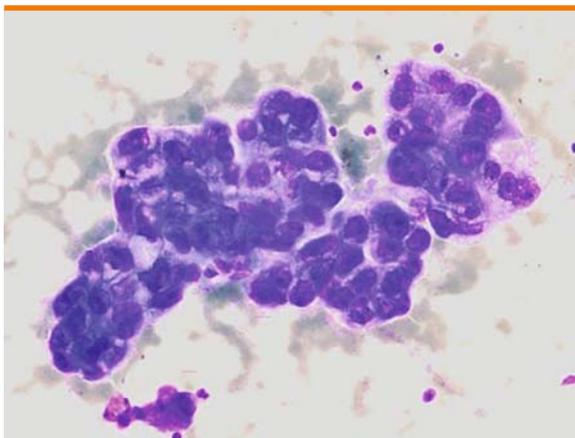


Fig. 2. Agoaspirato di adenocarcinoma polmonare: cellule in strutture pseudoghiandolari (20x, MGG)

- Sottotipi di difficile differenziazione su FNA:
 - acinare;
 - papillare;
 - adenocarcinoma bronchioloalveolare (BAC);
 - solido con formazione di muco;
 - cistadenocarcinoma mucinoso;
 - adenocarcinoma con cellule ad anello con castone.
- Scarsa corrispondenza cito/istologica riguardo a grado di differenziazione e sottotipi.
- Caratteristiche citologiche: cellule di media taglia a citoplasma scarso, secernente e vacuolizzato, in strutture pseudoghiandolari variabili a seconda del grado di differenziazione, N/C elevato, macronucleoli.
- “*Overdiagnosis*”: modificazioni citologiche da radioterapia e/o chemioterapia pregressa o da processi riparativi.
- “*Underdiagnosis*”:
 - adenocarcinoma ben differenziato;
 - adenocarcinoma variante solida con formazione di muco.
- Diagnosi differenziale:
 - adenocarcinoma scarsamente differenziato/carcinoma squamoso scarsamente differenziato e carcinoma a grandi cellule;
 - difficile differenziazione del sottotipo bronchioloalveolare;
 - difficile differenziazione con le metastasi di adenocarcinomi da altri organi.
- Utilizzo di tecniche aggiuntive:
 - generalmente non necessarie per la diagnosi, talvolta utili nella differenziazione da altri istotipi (es. carcinoide) o da metastasi;
 - citocheratina (CK)+, CEA+, B72.3+, TTF-1+;
 - surfactant-apopteina A/B+. Sensibilità 60%-80 %.

Sottotipo bronchioloalveolare (Fig. 3)

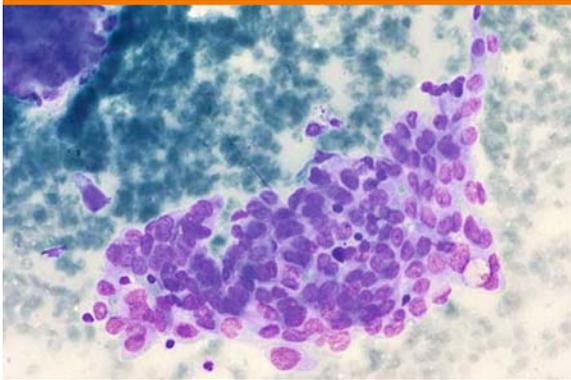


Fig. 3. Agoaspirato di adenocarcinoma bronchiolo-alveolare (20x, MGG)

- Pattern di crescita a diffusione lungo le pareti alveolari.
- Caratteristiche citologiche: tendenza a formazione di papille. Atipia cellulare variabile, spesso molto blanda.
- Impossibile diagnosi citologica su FNA senza supporto diagnostico clinico-radiologico.
- Diagnosi differenziale: difficile differenziazione da altre neoplasie primitive a basso grado di atipia, da adenocarcinoma metastatico e da mesotelioma.

Carcinoma a grandi cellule

- Diagnosi di malignità facile.
- Sottotipizzazione problematica.
- Caratteristiche citologiche: cellule di grande taglia a citoplasma ampio, poligonale o fusato, nuclei irregolari spesso multipli, macronucleoli.
- Diagnosi differenziale:
 - carcinoma squamoso scarsamente differenziato e adenocarcinoma scarsamente differenziato;
 - malattia di Hodgkin, linfoma non Hodgkin anaplastico;
 - metastasi di carcinoma anaplastico, melanoma, sarcoma.
- Diagnosi definitiva per esclusione su preparati istologici da campione chirurgico.

Carcinoma a piccole cellule (Fig. 4)

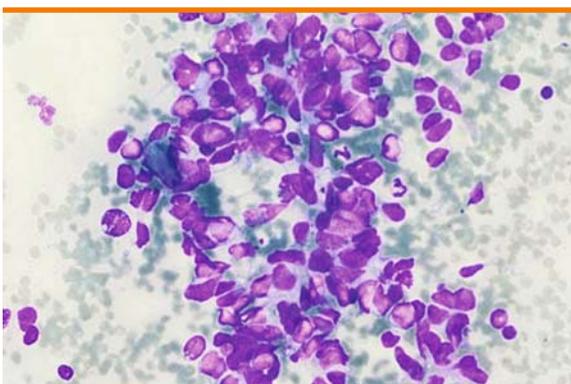


Fig. 4. Agoaspirato di carcinoma a piccole cellule (20x, MGG)

- Sede centrale.
- Frequente coinvolgimento di linfonodi ilo-mediastinici.
- Caratteristiche citologiche: cellule di piccola/media taglia, isolate e/o nidi, isolotti e in strutture a fila di vertebre, con nucleo rotondo-ovale, fragile con conseguenti strands nucleari, cromatina a blocchi, nucleoli incospicui. Fondo ricco di nuclei nudi.
- Immunofenotipo:
 - CK+ “dot-like” perinucleare, NSE+, cromogranina A-/+, sinaptofisina-/+, CD 56+, TTF-1+;
 - indice di proliferazione: 70%-100 %.
- “Overdiagnosis” di malignità e di tipo: linfociti, iperplasia delle cellule di riserva, macrofagi.
- Diagnosi differenziale: carcinoide, carcinoide atipico, linfoma, carcinoma adenoideo cistico, variante a piccole cellule del carcinoma squamoso, metastasi di carcinoma mammario, melanoma.

Variante: carcinoma a piccole cellule combinato

- Associato ad aree di altri istotipi.

Carcinoide

- Caratteristiche citologiche: cellule di piccola/media taglia, isolate o in rosette, con nucleo rotondo/ovale, citoplasma scarso, anche fusato, con granuli eosinofili.
- Colorazione di Grimelius +.
- Immunoistochimica: CK, diffusa citoplasmatica +/- “ring pattern”; NSE+; cromogranina A+; sinaptofisina+.
- Diagnosi differenziale: carcinoma a piccole cellule, carcinoide atipico, linfomi, BAC, amartoma, metastasi di carcinoma mammario tipo lobulare

Centrale

- Intrabronchiale, submucosale.
- Per lo più diagnosticato con TBNA.
- Cellule per lo più tondeggianti e nuclei con cromatina “pepe e sale”, spesso nudi, nucleoli piccoli ma evidenti.

Periferico

- Diagnosticato più spesso con TTNA.
- Cellule distintamente fuse.

Carcinoide atipico

- Occupa una posizione intermedia tra il carcinoide e il carcinoma a piccole cellule, sia come morfologia che come comportamento biologico.
- Possibile necrosi.
- Indice di proliferazione 5%-15%.

Tumori mesenchimali

- Diagnosi citologica di probabilità.

- Impossibile individuare solo su base citologica la natura maligna nelle forme a basso grado, indispensabile *cell-block* o microbiopsia.
- Diagnosi differenziale con i tumori epiteliali: molto difficile nelle varianti epiteliomorfe.

Tumori miscellanei

Amartoma

- 10% delle “*coin lesions*”.
- Sede periferica.
- Lesione a bordi netti.
- Componenti tessutali: cartilagine, tessuto adiposo o osseo, epitelio bronchiolare.
- 90% di accuratezza diagnostica con FNA.
- “*Overdiagnosis*”:
 - tessuto della parete toracica e del bronco;
 - atipia epiteliale;
 - componente mesenchimale.
- Diagnosi differenziale: condroma, teratoma.

Emangioma

- Diagnosi differenziale: mesotelioma bifasico e BAC.

Teratoma

Linfomi

- Caratteristiche citologiche:
 - Linfomi non Hodgkin: popolazione linfoide tendenzialmente mono/bifasica con atipie variabili a seconda del grado di malignità;
 - Linfomi di Hodgkin: cellule di Reed Sternberg, di Hodgkin ed epitelioidi in una popolazione linfoide relativamente eterogenea con numerosi granulociti eosinofili.
- Diagnosi citologica attendibile nelle forme ad alto grado.
- Immunofenotipizzazione consigliabile.
- Diagnosi differenziale: carcinomi a piccole cellule e carcinoide.
- Diagnosi definitiva istologica.

Metastasi

- Il polmone è frequente sede di metastasi di tumori extrapolmonari.
- Il 3%-9% di tutti i noduli solitari neoplastici sono metastasi.
- Spesso è impossibile diagnosticare la primitività polmonare solo su base citologica:
 - correlazione clinica e radiologica fondamentale;
 - immunofenotipo o stato recettoriale;
 - verifica dell'esistenza di eventuale diagnosi pregressa isto-citopatologica: revisione vetrini precedenti e confronto.
- La metastasi può simulare qualsiasi pattern radiologico, isto/citologico del tumore primitivo polmonare.

BIBLIOGRAFIA

1. Yung RC (2003) Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am* 9:51-76
2. Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ et al (2003) Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 123:167-175
3. Gouliamos AD, Giannopoulos DH, Panagi GM et al (2000) Computed tomography-guided fine needle aspiration of peripheral lung opacities. An initial diagnostic procedure? *Acta Cytol* 44:344-348
4. Polak J, Kubik A (1989) Percutaneous thin needle biopsy of malignant and nonmalignant thoracic lesions. *Radiol Diagn* 30:177-182
5. Sinner WN (1984) Fine needle biopsy of solitary pulmonary metastasis. *Eur J Radiol* 4:9-13
6. Hummel P, Cangiarella JF, Cohen JM et al (2001) Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases. *Cancer* 93:187-198
7. Cappellari JO, Thompson EN 3rd, Wallenhaupt SL (1994) Utility of intraoperative fine needle aspiration biopsy in the surgical management of patients with pulmonary masses. *Acta Cytol* 38:707-710
8. Swischuk JL, Castaneda F, Patel JC et al (1998) Percutaneous transthoracic needle biopsy of the lung: review of 612 lesions. *J Vasc Interv Radiol* 9:347-352
9. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC (2003) Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123:157-166
10. Garcia Rio F, Diaz Lobato S, Pino JM et al (1994) Value of CT-guided fine needle aspiration in solitary pulmonary nodules with negative fiberoptic bronchoscopy. *Acta Radiol* 35:478-480
11. Kowalewski J, Sir J, Dancewicz M et al (2004) Fine-needle aspiration biopsy under CT-guidance usefulness in diagnosis of malignant lung tumors. *Pneumonol Alergol Pol* 72:177-180
12. Di Donna A, Bazzocchi M, Dolcet F, Springolo E (1995) CT-guided transthoracic needle aspiration of solitary lung lesions. Personal experience in 118 cases. *Radiol Med* 89:287-294
13. Afify A, Davila RM (1999) Pulmonary fine needle aspiration biopsy. Assessing the negative diagnosis. *Acta Cytol* 43:601-604
14. Crapanzano JP et Zakowski MF (2001) Diagnostic dilemmas in pulmonary cytology. *Cancer* 93:364-375
15. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N et al (1997) CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation. *Chest* 112:423-425
16. Stewart CJ, Stewart IS (1996) Immediate assessment of fine needle aspiration cytology of lung. *J Clin Pathol* 49:839-843
17. Vazquez MF, Yankelevitz DF (2000) The radiologic appearance of solitary pulmonary nodules and their cytologic-histologic correlation. *Semin Ultrasound CT MR* 21:149-162
18. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD et al (1985) Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 16:569-579

Marco Patelli, Rocco Trisolini, Stefano Gasparini

■ INTRODUZIONE

■ METODICHE STADIATIVE DI IMAGING E CHIRURGICHE

■ METODICHE BRONCOSCOPICHE: L'AGOASPIRATO TRANSBRONCHIALE (TBNA)

■ INTRODUZIONE

Il tumore polmonare rappresenta un enorme problema di salute pubblica in tutto il mondo. La sua incidenza varia tra 10-35/100000 nel sesso femminile e 65-90/100000 nel sesso maschile [1]. Nei paesi industrializzati dell'occidente esso rappresenta il 15% di tutti i tumori maligni nel sesso maschile ed è responsabile del 25% di tutte le morti correlate a neoplasie.

A fronte di questi impressionanti dati epidemiologici, i progressi terapeutici conseguiti negli ultimi 30 anni hanno avuto un impatto solo modesto sulla sopravvivenza complessiva, che rimane compresa tra l'8% ed il 20% [2-9].

Le maggiori possibilità di cura sono a tutt'oggi legate alla chirurgia, che rappresenta il caposaldo della terapia negli stadi I e II del carcinoma non a piccole cellule (NSCLC), nonché in alcuni specifici gruppi di pazienti in stadio IIIA (in particolare pazienti con malattia "minimal N2" o con malattia T3N1) [2].

Il fattore che incide maggiormente sulla gestione terapeutica della malattia e sulla sopravvivenza a 5 anni è l'assenza di malattia mediastinica e di metastasi a distanza. La linea di divisione più importante da tracciare è tra quei pazienti che possono beneficiare di una resezione chirurgica e quelli che sono invece candidati a ricevere terapie di tipo "medico" (radioterapia, chemioterapia).

In questo contesto, la corretta individuazione del coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici è un fattore prognostico di grande importanza ed elemento essenziale nell'impostazione del migliore programma terapeutico.

La classificazione del parametro N nel sistema di stadiazione TNM prevede l'assenza di coinvolgimento di linfonodi (N0), l'interessamento di linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali (N1), il coinvolgimento di linfonodi mediastinici omolaterali e/o sottocarinali (N2) e il coinvolgimento dei linfonodi ilari o mediastinici controlaterali, scalenici ipsi- o controlaterali e sopraclaveari (N3).

Il coinvolgimento metastatico non solo dei linfonodi controlaterali alla lesione polmonare primitiva (malattia mediastinica N3) ma anche dei linfonodi omolaterali al tumore polmonare primitivo o dei linfonodi sottocarinali (malattia mediastinica N2) riduce drasticamente la sopravvivenza a 5 anni e, soprattutto, rende sostanzialmente non vantaggiosa la chirurgia rispetto ad approcci terapeutici di tipo medico [10].

METODICHE STADIATIVE DI IMAGING E CHIRURGICHE

I dati epidemiologici disponibili in letteratura suggeriscono che il coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici sia già presente nel 26% dei casi di NSCLC di nuova diagnosi [11]. La corretta identificazione di questo coinvolgimento, a cui è legata la possibilità di evitare inutili resezioni chirurgiche, è oggi possibile attraverso l'utilizzo singolo o combinato di tecniche diagnostiche invasive e non (Tabella 1).

Tabella 1. Tecniche per la stadiazione mediastinica del NSCLC

Tecniche non invasive

- Radiografia del torace
- TAC del torace con MdC
- Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Tecniche semi-invasive

- Agoaspirato/biopsia transtracheobronchiale (TBNA)
- Agoaspirato/biopsia transtoracica
- Agoaspirato transesofageo sotto guida ecografica

Tecniche invasive (chirurgiche)

- Mediastinoscopia cervicale standard o allargata
- Mediastinotomia anteriore
- Chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS)

La TAC del torace con mezzo di contrasto è usata in modo prevalente nella stadiazione del cancro del polmone come tecnica di primo livello [12]. Per la determinazione del parametro N la TAC si basa essenzialmente su un criterio dimensionale, considerandosi patologici i linfonodi con asse corto maggiore o uguale ad un centimetro [13]. Essendo però possibile che linfonodi di diametro inferiore al centimetro siano sede di metastasi e che, per contro, linfonodi di maggiori dimensioni non siano interessati dal tumore, la sensibilità e la specificità della metodica sono complessivamente non soddisfacenti, come emerge da una recente metanalisi [12] in cui la TAC ha dimostrato valori di sensibilità del 57%, di specificità dell'82%, con un valore positivo predittivo (PPV) del 56% ed un valore predittivo negativo (NPV) dell'83%. Numerosi studi hanno confermato questo limite, potendosi ritenere che dal 5% al 15% dei pazienti con stadio clinico N0 sulla base della TAC, abbiano un coinvolgimento metastatico linfonodale all'esplorazione chirurgica [14] e che dal 20% al 40% dei pazienti con linfonodi ritenuti patologici alla TAC abbiano invece linfoadenomegalie benigne [13, 15]. Mentre la stadiazione N1 può essere difficile e comunque non rilevante dal momento che la terapia rimane la resezione chirurgica, al contrario l'interessamento metastatico mediastinico cambia completamente il comportamento terapeutico: stadi I e II potenzialmente operabili possono essere riportati a stadi IIIA, per i quali vi è indicazione a terapia neoadiuvante seguita da eventuale chirurgia, o addirittura IIIB, condizione non chirurgica.

Nonostante questi dati, la TAC presenta comunque alcuni vantaggi che sono, oltre alla sua ampia disponibilità, la ottima risoluzione e la definizione spaziale dei linfonodi e dei rapporti degli stessi con le strutture circostanti (albero tracheobronchiale e vasi), elemento indispensabile per guidare eventuali ulteriori approcci biotici di tipo semi-invasivo o invasivo. Tali vantaggi, unitamente al fatto che comunque la TAC del torace deve essere effettuata per lo studio del parametro T, rendono la metodica necessaria e di primo impiego nello studio dei linfonodi mediastinici in tutti i pazienti affetti da cancro del polmone [16].

Tra le metodiche non invasive, la tomografia ad emissione di positroni (PET) offre una maggiore affidabilità rispetto alla TAC, con valori di sensibilità dell'84%, di specificità dell'89%, un PPV del 79% ed un NPV del 93% [12]. Il dato più importante emerso con l'uso della PET nella stadiazione mediastinica del NSCLC è l'elevato potere predittivo negativo, che secondo diversi autori può ragionevolmente evitare il ricorso a tecniche biotiche per ulteriore conferma quando l'esame sia negativo [13]. La metodica può però risultare positiva anche in presenza di alcune patologie non neoplastiche (flogosi granulomatosa e non, infezioni, silicoantracosi, iperplasia reattiva), per cui una PET mediastinica positiva non deve precludere una conferma biotica in considerazione del numero non trascurabile di falsi positivi ad essa associato [12, 13]. Un ulteriore vantaggio della PET è quello di fornire, nel contempo, informazioni sul parametro M, essendo in grado di rilevare lesioni ripetitive a carico degli organi addominali e dello scheletro.

I limiti connessi alla metodica sono la sua scarsa disponibilità (anche se negli ultimi tempi questo problema si sta riducendo per la diffusione di nuovi centri nel territorio nazionale) e la non ottimale definizione spaziale delle lesioni (l'uso combinato di TAC e PET è in grado di migliorare tale limite, anche se non sembra in grado di migliorare la specificità) [17].

Quando sia ritenuto opportuno procedere alla conferma biotica di un sospetto coinvolgimento linfonodale mediastinico, la scelta tra le diverse tecniche disponibili deve tener conto di diversi fattori, quali il grado di sospetto, la sede linfonodale, le condizioni generali del paziente e, non da ultimo, la disponibilità e l'affidabilità locale delle diverse tecniche [18].

Le metodiche di stadiazione chirurgica includono la mediastinoscopia standard, la mediastinoscopia allargata, la mediastinotomia anteriore e la chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS). La scelta dell'una o dell'altra metodica dipende dall'ubicazione dei linfonodi da campionare, oltre che dall'esperienza dell'operatore. Con la mediastinoscopia standard si raggiungono i linfonodi paratracheali destri e sinistri ed i sottocarinali anteriori; con la mediastinoscopia allargata [19] si possono biopsiare anche i linfonodi preaortici; la mediastinotomia anteriore, tramite una incisione parasternale, permette di campionare i linfonodi sotto- e preaortici. La VATS, infine, consente il prelievo da linfonodi sottoaortici, preaortici, paratracheali destri, sottocarenali, paraesofagei e del ligamento polmonare. Tutte le metodiche chirurgiche hanno una buona sensibilità, con una bassa percentuale di falsi negativi [18, 20]. Gli svantaggi di tali tecniche, che pur se sicure sono gravate di una incidenza di complicanze maggiori del 2% e di mortalità dello 0,8% [20], sono legate al fatto che necessitano di anestesia generale, dell'utilizzo di una sala operatoria e di ospedalizzazione, con conseguente considerevole aumento dei costi.

A completamento delle tecniche di stadiazione dei linfonodi mediastinici, devono essere ricordate anche l'agoaspirazione percutanea e l'agoaspirato ecoguidato transesofageo (EUS-NA).

L'agoaspirato percutaneo (TTNA), di cui si parla approfonditamente in un altro capitolo di questo libro, è una metodica ampiamente utilizzata nella diagnostica delle lesioni polmonari periferiche. È stata proposta da alcuni autori anche nel campionamento di linfonodi mediastinici, fornendo sotto guida TAC elevati valori di sensibilità (91%) e di specificità (100%) [14, 21]. L'elevata incidenza di pneumotorace (circa 10%) e, soprattutto, la possibilità di campionare solo linfonodi di una certa dimensione (in genere superiore a 1,5 cm), rendono la tecnica scarsamente utilizzata a fini stadiativi. Può risultare utile in casi selezionati, specie se i linfonodi non sono aggredibili per via

transbronchiale, come ad esempio quelli della stazione 5 periaortica [22]. L'agoaspirato percutaneo trova invece indicazione elettiva nella tipizzazione dei linfonodi N3 sopraclavari [16].

L'agoaspirato transesofageo sotto guida ecografica è una metodica che di recente ha trovato positivi riscontri in letteratura, dimostrando una elevata sensibilità (91%) ed una altissima specificità (100%) [18]. Mentre i rapporti tra i linfonodi e l'albero tracheobronchiale sono costanti ed è possibile identificare punti di repere ben precisi dove effettuare l'agoaspirazione transbronchiale, l'esofago è mobile e non ha strutture di riferimento, per cui l'ausilio dell'ecografia endoscopica è necessaria quando si voglia avvicinare un linfonodo per via transesofagea. La metodica, ancora scarsamente diffusa, consente peraltro solo il campionamento dei linfonodi periesofagei (del legamento polmonare inferiore, sottocarinali e della finestra aortopolmonare), mentre non sono raggiungibili con questa tecnica i linfonodi paratracheali alti (2R e 2L) e i paratracheali destri (4R), peraltro frequente sede di diffusione metastatica [16].

■ METODICHE BRONCOSCOPICHE: L' AGOASPIRATO TRANSBRONCHIALE (TBNA)

La agoaspirazione/biopsia transtracheobronchiale (TBNA) è una procedura broncoscopica minimamente invasiva che permette di campionare linfonodi mediastinici in stretto contatto con la parete delle vie aeree. I dettagli sulla metodica e sulla tecnica di esecuzione sono riportati in altro capitolo di questo libro.

Tenendo presente la classificazione ATS delle stazioni linfonodali mediastiniche [23], i linfonodi di più facile accesso per la TBNA sono i paratracheali bassi (stazione 4, sia a destra che a sinistra) ed i sottocarinali (stazione 7). Di più difficile accesso sono invece i linfonodi paratracheali alti (stazione 2, sia a destra che a sinistra), sostanzialmente perché non vi sono sicuri reperi endoscopici per l'accesso a queste stazioni [24, 25]. In questi casi può risultare utile l'utilizzo della ecografia endobronchiale (EBUS) [26], in grado di localizzare la sede della adenopatia con sufficiente precisione.

Le Figure 1-3 mostrano 3 casi di cancro del polmone per i quali la TBNA ha consentito una definizione citoistologica dei linfonodi ingranditi alla TAC, consentendo una corretta stadiazione necessaria per il prosieguo terapeutico.

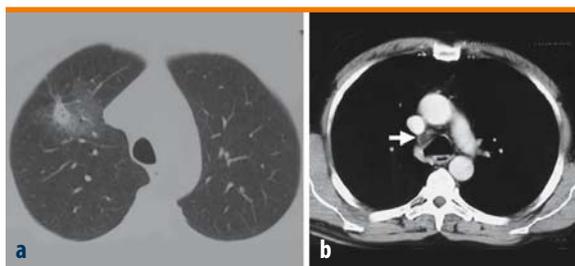


Fig. 1 a, b. Paziente con nodulo neoplastico del lobo polmonare superiore destro (a). La TAC del torace evidenziava linfonodo ingrandito (1,8 cm) in regione paratracheale destra (4R) (b, freccia). La TBNA effettuata durante la prima broncoscopia sulla parete anterolaterale destra della trachea (2° spazio intercartilagineo al di sopra della carina) dimostrava un quadro di adenocarcinoma. Il caso era stadato come IIIA e posta indicazione a terapia neoadiuvante

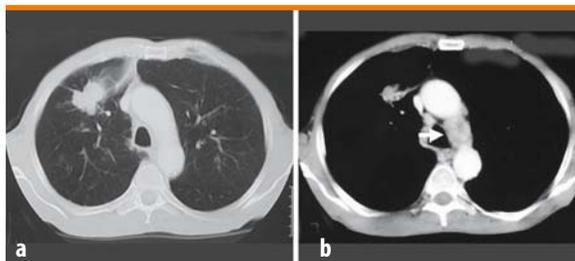


Fig. 2 a, b. Nodulo neoplastico (3 cm) del lobo polmonare superiore destro (a). La TAC evidenziava linfoadenomegalia di 2 cm paratracheale sinistra (4L) (b, freccia). La TBNA effettuata durante la prima broncoscopia sulla parete laterale sinistra della trachea, al primo spazio intercartilagineo al di sopra della carina, dimostrava cellule adenocarcinomatose. Il caso era stadato come IIIB ed escluso da programma chirurgico

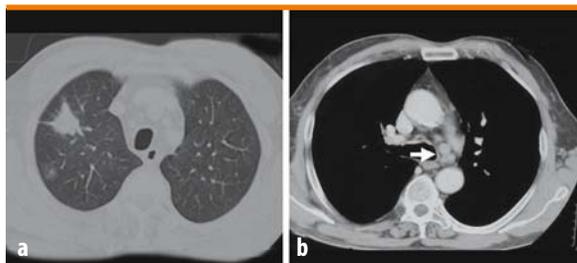


Fig. 3 a, b. Caso analogo a quello della Figura 2. Nodulo di 2 cm del lobo polmonare superiore destro (a) con linfonodi ingranditi (1,5 cm) in regione paratracheale sinistra (4L) (b, freccia). La TBNA eseguita sulla parete laterale sinistra della trachea, a livello dell'angolo tracheobronchiale, consentiva di rilevare cellule di carcinoma non a piccole cellule e di stadiale il caso come IIIB

Una recente metanalisi ha analizzato il ruolo della TBNA nella stadiazione mediastinica del NSCLC attraverso l'esame dei risultati di quegli articoli apparsi in letteratura nel periodo 1980-2001 che presentavano le seguenti caratteristiche: a) pubblicazione in un giornale scientifico "peer reviewed"; b) numerosità del campione superiore a 20 pazienti; c) conferma dei risultati della TBNA attraverso l'esame istologico del linfonodo ottenuto al momento della successiva resezione chirurgica o, per malati non sottoposti successivamente a chirurgia, attraverso un follow-up clinico-radiologico di almeno 1 anno; d) disponibilità dei dati originali dei singoli studi in modo da poter calcolare sensibilità, specificità, potere predittivo positivo e potere predittivo negativo [20]. Ben 12 studi, per un totale di 910 pazienti, sono stati inclusi nell'analisi. La sensibilità e la specificità complessive sono risultate rispettivamente del 76% e del 96%, mentre il potere predittivo positivo e negativo sono risultati pari rispettivamente al 100% ed al 71%. L'unico punto debole della TBNA è risultato, in sostanza, l'alta percentuale di falsi negativi, quantizzabile attorno al 30%; a fronte di una TBNA negativa è pertanto imperativo procedere a tecniche biotiche chirurgiche per ulteriore conferma.

Questa interessante rassegna della letteratura ha analizzato i risultati della TBNA in modo complessivo, senza prendere in esame aspetti specifici quali il rendimento della metodica rispetto a diverse stazioni linfonodali. In un lavoro pubblicato da alcuni autori di questo capitolo nel 2002 e che comprende una delle casistiche più numerose di pazienti con NSCLC sottoposti a TBNA mediastinica a scopo stadiativo [25], su un totale di 194 prelievi linfonodali con TBNA, si sono ottenuti valori di sensibilità ed accuratezza rispettivamente del 72% e del 74%. In questo studio la TBNA è risultata la sola tecnica diagnostica nel 37% dei casi in cui essa è stata eseguita insieme a metodiche biotiche (biopsie bronchiali o transbronchiali) atte a campionare il tumore primitivo.

Le stazioni linfonodali paratracheale destra e sottocarinale sono state associate ai migliori rendimenti diagnostici (84% e 79%, rispettivamente), mentre risultati meno incoraggianti (52%) sono stati ottenuti nella stazione paratracheale sinistra (finestra aorto-polmonare). Le ragioni di quest'ultimo dato, comune ad altri studi [24], riconoscono verosimilmente una spiegazione di tipo anatomico: la protrusione dell'arco aortico nella finestra aorto-polmonare rende infatti meno agevole l'accesso a questa stazione linfonodale ed espone invece al rischio di puntura di un grosso vaso. Non è casuale infatti, che sui tre casi di ematoma mediastinico da TBNA documentati in letteratura, due abbiano fatto seguito ad un tentativo di campionamento di un linfonodo paratracheale sinistro [27-29].

Buona parte degli studi sulla stadiazione mediastinica con TBNA tradizionale non include i linfonodi paratracheali alti (stazione 2), che sono invece campionabili in modo più semplice e sicuro sotto guida ecografica (*EBUS-guided TBNA*). Sebbene la sensibilità, la specificità e l'accuratezza complessive della *EBUS-guided TBNA* non siano superiori alla TBNA tradizionale, la prima si mostra invece superiore alla TBNA tradizionale su specifiche stazioni (4L, 2R e 2L) e su linfonodi di piccola taglia (<1 cm) [26, 30, 31].

Quanto al tipo di ago, il nostro studio non ha mostrato quei vantaggi significativi in termini di rendimento diagnostico legati all'uso dell'ago da istologia che altri studi avevano invece evidenziato [24, 32, 33]. Nonostante questo, l'ago da istologia deve comunque essere considerato superiore in quanto consente maggiori possibilità di diagnosi in caso di adenopatie non neoplastiche [34, 35] e di adenopatie dovute a malattie linfoproliferative [35], e riduce al minimo il rischio di ottenere prelievi falsi positivi [33].

A fronte di una sensibilità variabile, influenzata da diversi fattori discussi nel capitolo dedicato alla TBNA e nel complesso non ottimale, la TBNA presenta due punti di forza che sono: a) l'elevata specificità, per cui un prelievo positivo assume un grandissimo rilievo diagnostico essendo stimato a 100% il valore predittivo positivo ed essendo rare le segnalazioni di falsi positivi; una positività della TBNA è elemento sufficiente per definire come metastatico il linfonodo campionato e per rendere non necessarie ulteriori indagini; b) la TBNA può e deve essere effettuata durante la prima broncoscopia diagnostica, indagine comunque da eseguire sempre nell'iter del paziente affetto da cancro del polmone. A tale proposito deve essere ribadito il concetto che la TAC del torace dovrebbe sempre precedere la broncoscopia nel percorso diagnostico-stadiativo del paziente affetto da cancro del polmone e che senza la TAC una broncoscopia non può esprimere tutte le sue potenzialità e non può pertanto considerarsi ottimale. Ulteriori vantaggi della TBNA rispetto alle metodiche chirurgiche sono: possibilità di campionare, durante lo stesso esame broncoscopico, più stazioni linfonodali situate anche in lati diversi; minore rischio di complicanze; possibilità di effettuare l'esame in pazienti ambulatoriali con notevole risparmio in termini di tempo e di costi.

La Tabella 2 riassume i principali vantaggi e limiti della TBNA.

Tabella 2. Vantaggi e limiti della TBNA nella stadiazione mediastinica del cancro del polmone

Vantaggi

- 1) Elevata specificità
 - 2) Possibilità di esecuzione durante la prima broncoscopia diagnostica
 - 3) Possibilità di campionamento di linfonodi da diverse stazioni, anche controlaterali, durante lo stesso esame
 - 4) Possibilità di campionamento di linfonodi di difficile accesso chirurgico (paratracheali sinistri, sottocarinali bassi, retrocarinali)
 - 5) Sicurezza
 - 6) Possibilità di esecuzione in regime ambulatoriale
 - 7) Costi contenuti
 - 8) Potenzialità diagnostiche (unico metodo di diagnosi nel 18%-38% dei casi)
-

Limiti

- 1) Sensibilità variabile e non ottimale
 - 2) Necessità di training specifico
-

Sebbene una analisi accurata dei costi della TBNA in confronto a quelli delle tecniche chirurgiche non sia stata effettuata nel nostro paese, diversi lavori della letteratura riportano un favorevole rapporto costo-beneficio per la TBNA. Jain et al. [36] hanno considerato una ipotetica casistica di 1000 pazienti con metastasi linfonodali mediastiniche ed hanno valutato i costi di una strategia che includeva la TBNA e la mediastinoscopia solo in caso di negatività dell'agoaspirazione verso una strategia che comportava una mediastinoscopia senza TBNA, concludendo che la inclusione della TBNA consentiva di evitare 595 mediastinoscopie e 73 toracotomie inutili, con un risparmio di 1,67 milioni di dollari. Melenka et al. [37], valutando 10 differenti strategie per identificare la presenza di metastasi mediastiniche in pazienti affetti da NSCLC, non hanno rilevato differenze in termini di prognosi ma hanno evidenziato che le stra-

tegie che includevano la TBNA riducevano notevolmente le spese del percorso stadiativo. Parimenti, in uno studio canadese su 96 pazienti, Crocket et al. [38] dimostravano che, pur con una resa diagnostica non ottimale del 44%, la TBNA consentiva un risparmio di 27335 dollari evitando ulteriori procedure invasive.

Nella Tabella 3 sono riportati comparativamente i valori di resa diagnostica dei diversi metodi di stadiazione mediastinica del cancro del polmone.

Tabella 3. Analisi comparativa della efficacia diagnostica dei metodi non invasivi, semi-invasivi e invasivi utilizzati per la stadiazione mediastinica del NSCLC [12, 20]

Metodica	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
TAC torace	57%	82%	56%	83%
PET	84%	89%	79%	93%
TBNA	76%	96%	100%	71%
TTNA	91%	100%	100%	83%
EUS-NA	88%	91%	98%	77%
Medistinoscopia	81%	100%	100%	91%
Mediastinotomia	86%	100%	100%	89%

Si può pertanto concludere che, grazie all'avvento della TBNA, la broncoscopia si è trasformata da metodica diagnostica a indagine diagnostico-stadiativa di primo impiego nello studio del cancro del polmone. Il suo utilizzo può consentire di ottenere, con costi estremamente contenuti e rischi del tutto trascurabili, la diagnosi della neoplasia primitiva e allo stesso tempo la stadiazione mediastinica quando vi siano linfonodi adiacenti alle vie aeree per i quali sia necessario ottenere una definizione citoistologica. In caso di TBNA linfonodale positiva si eviterà il ricorso a tecniche chirurgiche, gravate da costi e rischi nettamente superiori, ma che dovranno essere necessariamente considerate nel caso di negatività della TBNA.

BIBLIOGRAFIA

1. Samet JM (1993) The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103:20S-25S
2. Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717
3. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352:257-263
4. Tonato M (2002) Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI): an Italian/EORTC-LCG randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: Abstract n 1157
5. Le Chevalier T (2003) Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO, Abstract book* n 6
6. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153-158.
7. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al (1994) A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673-680
8. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al (2002) Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:247-253
9. Johnson DH, Herbst R, Giaccone G (2002) ZD1839 (Iressa) in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *ESMO, Abstract book* n 4680

10. Van Rens MT, De La Riviere AB, Elbers HR et al (2000) Prognostic assessment of 2361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II and IIIA. *Chest* 117:374-379
11. Jernal A, Thomas A, Murray C et al (2002) Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 52:23-47
12. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC (2003) Noninvasive staging of NSCLC. A review of the current evidence. *Chest* 123:1375-146S
13. Silvestri A, Tanoui LT, Margolis LM et al (2003) Noninvasive staging of NSCLC: the guidelines. *Chest* 123:1475-156S
14. American Thoracic Society/European Respiratory Society (1997) pretreatment evaluation of non small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 156:320-332
15. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW et al (1992) Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182:319-323
16. Gasparini S, Bavieri M, Bosio G et al (2004) Carcinoma polmonare non a piccole cellule: l'ottimizzazione della stadiazione. In: De Marinis F, Scagliotti GV (eds) Strategie diagnostico-terapeutiche per la pneumologia oncologica del futuro. Ed: AIPO Scientifica, Pisa, pp 27-40
17. Lardiniois D, Weder W, Hany TF et al (2003) Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 348:2500-2507
18. Detterbeck FC, DeCamp Jr MM, Kohman LJ, Silvestri GA (2003) Invasive staging. The guidelines. *Chest* 123:1675-175S
19. Ginsberg RJ (1996) Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin North Am* 6:21-29
20. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC (2003) Invasive staging of NSCLC. A review of the current evidence. *Chest* 123:1575-166S
21. Protopapas Z, Westcott JL (1996) Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymphnodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 199:489-496
22. Wang KP (1995) Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy. *Chest* 106:588-593
23. Mountain CF, Dresler CM (1997) Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718-1723
24. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J et al (2000) The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 161:601-607
25. Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V et al (2002) The role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 73:407-411
26. Herth F, Becker HD, Ernst A (2003) Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest* 123:604-607
27. Lazzari Agli L, Trisolini R, Burzi M, Patelli M (2002) Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration. *Chest* 122:1106-1107
28. Kucera RF, Wolfe GK, Perry ME (1986) Hemomediastinum after transbronchial needle aspiration. *Chest* 90:466
29. Talebian M, Recanatini A, Zuccatosta L, Gasparini S (2004) Hemomediastinum as a consequence of transbronchial needle aspiration. *J Bronchol* 11:178-181
30. Shannon JJ, Bude RO, Orens JB et al (1996) Endobronchial ultrasound-guided aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Resp Crit Care Med* 153:1424-1430
31. Herth FJ, Becker HD, Ernst A (2004) Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. A randomized trial. *Chest* 125:322-325
32. Utz PJ, Patel AM, Edell ES (1993) The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 104:1012-1016
33. Schenk DA, Chambers SL, Derdak S et al (1993) Comparison of the wang 19-gauge and 22-gauge needles in the mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 147:1251-1258
34. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2003) The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 124:2126-2130
35. Metha AC, Kavuru MS, Meeker DP et al (1989) Transbronchial needle aspiration for histology specimens. *Chest* 96:1228-1232
36. Jain P, Arroliga A, Mehta AC (1996) Cost-effectiveness of TBNA in the staging of lung cancer. *Chest* 110:24
37. Melenka DJ, Colice GL, Jacobs C, Beckl JR (1989) Mediastinal staging in non-small cell lung cancer. *Med Decis Making* 9:231-242
38. Crocket JA, Wong EY, Lien DC et al (1999) Cost effectiveness of transbronchial needle aspiration. *Can Respir J* 6:332-335

20 Ecografia endobronchiale

Franco Falcone, Flavio Fois, Daniele Grosso

-
- TECNOLOGIA
 - INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI
 - ORIENTAMENTO ANATOMICO
 - STUDIO DELLA PARETE TRACHEOBRONCHIALE
 - STADIAZIONE DEI LINFONODI MEDIASTINICI
 - LESIONI PERIFERICHE
 - CONCLUSIONI
-

■ TECNOLOGIA

L'ecografia endobronchiale viene denominata "EBUS", acronimo derivato da "*endobronchial ultrasound*" ed è una procedura broncoscopica invasiva classificata tra le tecniche di pneumologia interventistica [1, 2].

Le immagini EBUS sono di tipo *b-mode*, vengono cioè generate ricevendo echi riflessi da pacchetti di onde ultrasonore (misurate in MegaHertz) emessi da un trasduttore (cristallo piezoelettrico) e riflessi allorché, nelle strutture attraversate, incontrano superfici di separazione tra densità diverse; tali echi disposti su un monitor (o altro sistema di rilevazione capace di generare un'immagine) in forma di punti luminosi situati a distanza dal punto di emissione correlata al tempo di ritorno dell'eco riflessa e dotati di intensità correlata alla potenza del segnale riflesso.

In tal modo si genera un'immagine bidimensionale, costantemente variabile durante la scansione, in ragione della variazione della sede di incidenza del fascio ultrasonoro e della struttura ecogena delle sezioni attraversate. In base all'orientamento del trasduttore in ecografia endoscopica si possono distinguere sezioni radiali o lineari, a seconda dell'asse di scansione rispetto all'area esplorata (radiale a taglio della sezione bronchiale, lineare longitudinale lungo la struttura bronchiale) e che sono in grado di evidenziare in *real time* la struttura esplorata.

La scansione radiale si ottiene con trasduttori rotanti che generano un'immagine a sezione trasversa dell'area esplorata a 360° (immagini poste sullo stesso asse della TC in trachea e su assi più o meno obliqui nei bronchi successivi) ottenendo immagini diagnostiche [3-16].

Negli ultimi anni sono stati approntati eco-broncoscopi dotati di trasduttore, di dimensioni tollerabili nell'albero bronchiale (6-7 mm) anche in anestesia locale [8, 16, 17].

Uno di questi è dotato di un trasduttore elettronico fisso ad array che genera un'immagine che è sezione parallela all'asse del trasduttore, orientata lungo l'asse del broncoscopio (scansione lineare); il broncoscopio è dotato di un canale operativo a terminale ricurvo che proietta all'interno di questa sezione il movimento di un ago da prelievo che può essere controllato in *real time* durante procedure interventistiche [8, 17].

Le minisonde sono cateteri plastici contenenti un trasduttore ecografico da 20 MHz, annesso in un mezzo liquido eco-conduttivo, animato meccanicamente (motore) da un movimento di rotazione a 360° che consente di ottenere un'immagine radiale la cui profondità di scansione (distanza massima degli echi di ritorno intelligibili) varia da 1,5 a 2,5 cm, ma può raggiungere anche 5 cm [5-7, 9-11, 18, 19].

Il limite di questo tipo di sonda è l'accoppiamento sonoro che può essere ostacolato dall'interposizione di aria (scarsa conduttrice del suono) tra il trasduttore e la parete bronchiale ed è di ottimo livello solo in bronchi di diametro inferiore a 2,5-3 mm, mentre nei bronchi di diametro maggiore le immagini si riducono al settore nel quale è assicurato il contatto tra sonda e parete bronchiale.

Dopo lo sviluppo della tecnica a pallone la sonda nuda non viene utilizzata nelle vie aeree di dimensioni >3 mm e, nelle medie e grosse vie aeree, si utilizza un pallone elastico ripieno d'acqua per garantire il contatto tra parete bronchiale e trasduttore ecografico. Il pallone è montato su uno speciale catetere, nel quale viene introdotto un apposito catetere trasduttore ecografico dotato di un sistema di collegamento al pallone che funge da sistema di sgancio per evitare rotture e dispersioni di materiale in caso di overpressione di rigonfiamento (Figg. 1-3).

Il diametro del pallone allo sgancio varia tra 15-20 mm (in base anche alla pressione di riempimento o alla pressione circostante esercitata dalla tosse) ed in trachea non è sempre sufficiente ad ottenere immagini a 360° cosicché, in sedi difficili come la commissura tra parete cartilaginea e parete posteriore membranacea, si spinge il pallone semigonfio contro la parete, ottenendo immagini non circolari ma di buona qualità, lasciando nel contempo pervia la via aerea nel tempo, più o meno lungo, dell'esplorazione [6, 7, 10].



Fig. 1. Sopra: sonda con sistema di aggancio pallone; sotto: sonda con catetere pallone inserito



Fig. 2. Sonda a pallone montata e rigonfia che fuoriesce dal canale biottico del broncoscopio

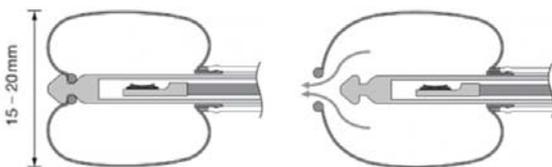


Fig. 3. A sinistra: schema del pallone agganciato alla sonda ecografica; a destra: sgancio (per gentile concessione di Olympus Italia)

La sonda nuda ha un diametro di 1,7 mm che raggiunge i 2,6 mm con il catetere a pallone montato. Pertanto la sonda nuda necessita di un canale operativo di almeno 2 mm di diametro e la sonda con pallone di almeno 2,8 mm e, poiché si lavora attraverso il canale operativo, tutte le operazioni con il pallone avvengono sotto il diretto controllo dell'ottica del broncoscopio.

L'ecoendoscopio a scansione radiale meccanica ha un trasduttore puntale da 20 MHz, meccanicamente rotante, che genera ottime immagini ecografiche, normalmente profonde fino a 4-5 cm, riferite ad una sezione dorsale all'area otticamente visibile con l'endoscopio e, poiché il canale operativo di 1,2 mm di diametro è impervio ai normali strumenti di prelievo, tale broncoscopio è tipicamente diagnostico, con buona definizione anche delle lesioni più superficiali, e la manovrabilità della punta consente di orientare il trasduttore molto bene sulla parete bronchiale e ciò riduce di molto la necessità di un cuscino d'acqua attorno al trasduttore, cosicché lo strumento è ottimo per lo studio della trachea e dei grossi bronchi, senza particolari necessità di ostruzione della via aerea con il pallone (Fig. 4) [10, 16].

L'ecoendoscopio lineare possiede in punta un multi-trasduttore elettronico ricurvo (convex) da 7,5 MHz che esplora in profondità di oltre 5 cm, ma non riesce a descrivere la superficie mucosa. Il sistema comprende una funzione doppler che consente di colorare le strutture vascolari.

L'area di scansione lineare (50°, parallela all'asse dello strumento e obliqua in avanti) è anteriore alle ottiche e riceve direttamente l'ago dedicato da 22 gauge che viene spinto fuori dal canale operativo di 2,2 mm, obliquo a 20°, consentendo in questo modo di controllare in *real time* il suo movimento nella scansione ecografica. Il puntale ha un diametro di 6,7 mm che consente l'introduzione per via nasale od orale in anestesia locale e la buona definizione del trasduttore e la buona manovrabilità della punta consentono di ottenere un buon accoppiamento sonoro con la parete bronchiale, anche senza gonfiare il pallone d'acqua, del quale lo strumento è comunque dotato in punta (Fig. 5) [8, 17].



Fig. 4. Punta dell'ecobroncoscopio radiale (per gentile concessione di Olympus Italia)

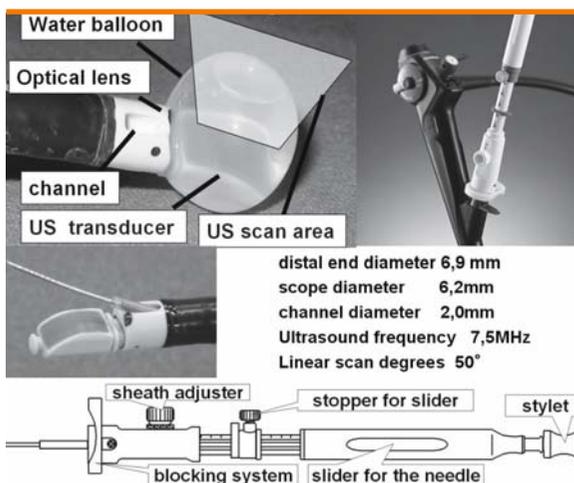


Fig. 5. Componenti dell'ecoendoscopio lineare: in alto a destra ed in basso, struttura e schema delle regolazioni dell'ago (per gentile concessione di Olympus Italia)

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

La tecnica con sonda nuda è oggi quasi esclusivamente indicata per lo studio delle lesioni periferiche mentre quelle con pallone e con l'ecobroncoscopio meccanico radiale sono indicate per la diagnosi delle lesioni della parete delle vie aeree centrali e la stadiazione linfonodale.

Molte applicazioni dell'EBUS possono essere sviluppate per il management del cancro del polmone in situ o in fase precoce intraparietale, soprattutto come guida alla terapia fotodinamica ed alla brachiterapia.

L'EBUS consente di determinare la sede e la penetrazione della massa tumorale, di valutare l'estensione delle stenosi nelle vie aeree centrali e di scegliere il trattamento più corretto (laser o protesi) ed è in grado di modificare o guidare la terapia nel 43% dei casi [4, 5, 20-30].

Nella scansione lineare tutti i vantaggi risiedono nella controllabilità in *real time* delle operazioni interventistiche, agevolate dal fatto che, mentre i vasi nella tecnica radiale sono strutture anecogene, la funzione doppler del lineare consente di differenziarli dai linfonodi [8, 17].

Le controindicazioni all'EBUS sono quelle alla broncoscopia; particolare attenzione viene posta alla ventilazione ed alla ossigenazione durante manovre occlusive o invasive.

ORIENTAMENTO ANATOMICO

Lo studio sistematico ecografico dell'albero bronchiale richiede, a nostro parere, la registrazione completa dell'indagine ed è necessario disporre simultaneamente sullo schermo sia dell'immagine endoscopica che di quella ecografica, soprattutto per le difficoltà di orientamento [7, 10].

Molti artefatti da cattivo accoppiamento sonoro sono causati da alterazione del moto della sonda, dagli atti respiratori, dalle pulsazioni cardiache e dalle compressioni della sonda contro le pareti dell'albero bronchiale.

La struttura più agevole da riconoscere è la parete tracheobronchiale cartilaginea o non cartilaginea, simile in tutti i distretti, e l'altro marker topografico ben evidente in scansione radiale è l'esofago che è situato dietro la parete posteriore della trachea e va da destra all'imbocco del bronco principale sinistro (Fig. 6).

Agli orifizi dei bronchi principali si osservano con regolarità le strutture linfonodali carenali della sede 4 di destra o di sinistra, con anteriormente i vasi polmonari e, lateralmente, la vena azygos a destra e l'aorta discendente a sinistra (Fig. 7).

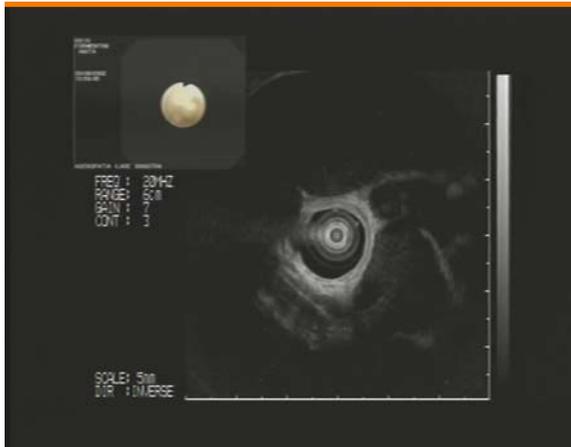


Fig. 6. Scansione radiale (ecobroncoscopio radiale che evidenzia la struttura a strati della parete tracheale e dell'esofago in sede inferiore)

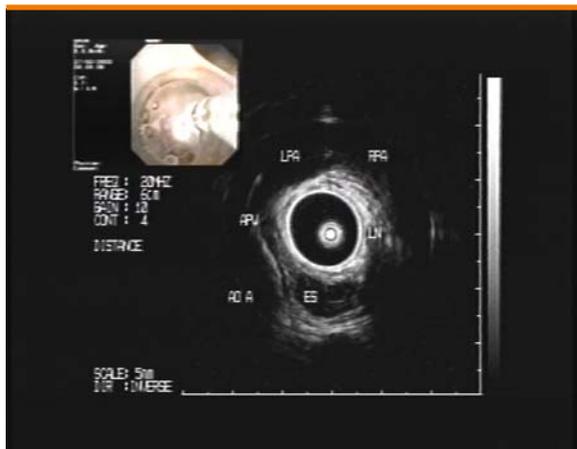


Fig. 7. Scansione orificiale del bronco principale sinistro (al centro la sonda circondata dal pallone gonfio); LPA, arteria polmonare sinistra; RPA, arteria polmonare destra; LN, linfonodo 7; ES, esofago; AO A, arteria aorta; APW, finestra aorto-polmonare

I linfonodi sono strutturalmente differenziabili dai vasi, in genere ben pulsanti, ma non si riesce a valutare la degenerazione neoplastica o patologica.

A livello dell'orifizio del bronco principale destro la vena azygos è un buon punto di repere laterale (vicino ai linfonodi della sede 4R) (Fig. 8) e nel tratto intermedio la polmonare anteriormente taglia tutta l'immagine, consentendo di orientarla bene, e medialmente si evidenziano le strutture pulsanti dell'atrio ed i linfonodi delle stazioni 10 e 11 [9, 19].



Fig. 8. Vena azygos che circonda la parete tracheale destra come una grossa coda che va da ore 11 a ore 5; a ore 9 il linfonodo 4R

La posizione del trasduttore all'interno del pallone è un ottimo criterio di orientamento durante la compressione del pallone contro la parete, consentendo così di ruotare ed orientare efficacemente l'immagine; ovviamente è necessaria la visione contestuale ecografica ed endoscopica [10].

STUDIO DELLA PARETE TRACHEOBRONCHIALE

Becker ha individuato sette strati nella struttura ecografica della parete tracheo-bronchiale delle grosse vie: lo strato iperecogeno che guarda il lume bronchiale è costituito dalla parete del pallone e dalla mucosa, il successivo strato ipoecogeno è la sottomucosa ed i tre strati successivi,

uno strato ipoecogeno contenuto all'interno di due strati iperecogeni, costituiscono la struttura trilaminare della cartilagine, rappresentata dagli strati pericondriali iperecogeni disposti attorno allo strato endocondriale ipoecogeno; nei bronchi cartilaginei si aggiungono due strati, ipoecogeno connettivale ed iperecogeno esterno avventiziale [3, 19].

Kurimoto descrive i primi 5 strati, con denominazione diversa ma coincidenza di natura, ma ritiene i 7 strati visibili solo in alcune condizioni [4, 5], Baba ne prevede solo 6 [25], ma tutti concordano che gli strati cartilaginei sono tre e tutti concordano che nei bronchi di piccolo calibro, senza cartilagine, la struttura è trilaminare.

Sulla base della ultra-struttura istologica ed ecografica della parete bronchiale in soggetti sani o neoplastici le scuole di Kurimoto e Baba hanno prodotto esperienze di misura degli spessori ed analisi dell'integrità di struttura della triade cartilaginea, il cui spessore ha valori medi di 1,03 mm con la sonda ecografica e di 1,01 mm con un calibro elettronico, comparato ai valori di $1,3 \pm 0,4$ mm con EBUS vs $1,2 \pm 0,2$ con TCHR [13, 25].

Essendo la triade cartilaginea il repere anatomico ecografico dell'integrità strutturale della parete esso rappresenta l'indicatore di appropriatezza della penetranza delle lesioni *early* e degli effetti terapeutici.

Mentre la broncoscopia a luce bianca o ad autofluorescenza possono sottostimare l'estensione sottomucosa della neoplasia, l'EBUS è in grado di modificare il management delle lesioni e di verificare gli esiti dei trattamenti, con accuratezza superiore alla TC. L'EBUS è l'unico metodo di stadiazione locale delle neoplasie bronchiali che può selezionare candidati appropriati alla terapia locale (fotodinamica e brachiterapia), con risultati confortati dal riscontro chirurgico sperimentale (Fig. 9) [9, 19, 21-23, 25-30].

La sonda che consente maggiore definizione di parete è quella a 30 MHz [12].

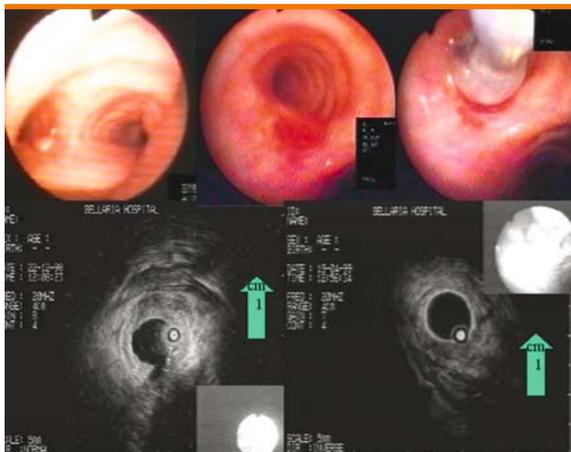


Fig. 9. Scansione con sonda a pallone di piccola lesione superficiale dell'orifizio bronchiale sinistro; all'ecografia si rileva la vicinanza della lesione alla parete esofagea, senza evidente perforazione

■ STADIAZIONE DEI LINFONODI MEDIASTINICI

I linfonodi mediastinici sono stati descritti mediante EBUS come strutture ipoecoiche ben marginate, generalmente ovoidali ma anche rotonde, con un centro ipoecogeno, in qualche caso prodotto dal grasso dell'ilo [31], ben individuabili fino a 3-4 millimetri di diametro (Fig. 10 e 11) [10], ma tali caratteri non sono esclusivi.

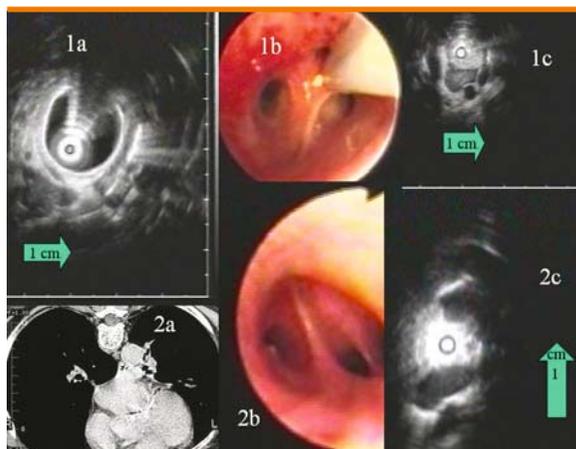


Fig. 10. Linfonodi periferici di piccole dimensioni

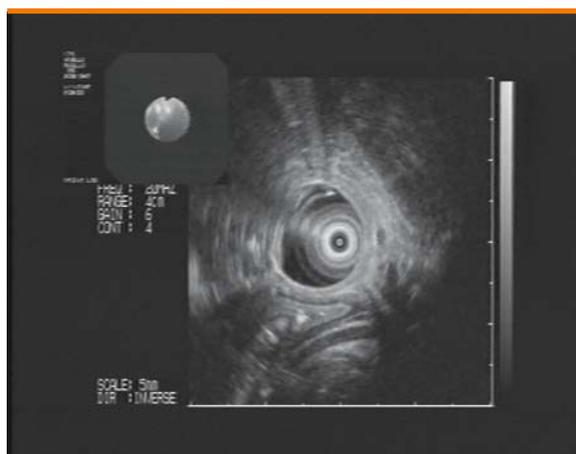


Fig. 11. Linfonodo 7 (ore 3) con vasi polmonari anterioremente (scansione principale sinistra)

I criteri ecografici di invasione metastatica dei linfonodi mediastinici descritti in campo gastroenterologico sono il diametro maggiore di 10 mm, la forma rotonda, i margini ben demarcati, un'eco centrale omogenea ed ipoecogena, mentre orientano verso la non malignità la forma allungata o triangolare, la disomogeneità e l'iperecogenicità con confini indistinti. L'indicatore di malignità più preciso è l'ipoecogenicità centrale, seguito da margini, forma e dimensioni.

Nell'esperienza ecoendoscopica gastroenterologica la presenza di tutti i fattori predittivi in un solo linfonodo è assai indicativa per la presenza di metastasi mentre, in assenza di tutti i fattori, solo il 20% di linfonodi è metastatico; il prelievo resta comunque l'unica forma di diagnosi certa e l'utilizzo di metodiche ecografiche endobronchiali è un progresso rispetto al fatto che, fino a pochi anni fa, l'agoaspirato ecoguidato veniva eseguito attraverso la parete esofagea, tuttora un metodo di scelta a livello della finestra aorto-polmonare, e già era riuscito a dimostrarsi complementare alla mediastinoscopia ed alla toracotomia diagnostica ed in grado di risparmiare interventi chirurgici inutili [32-42].

L'EBUS ha aggiunto specificità alla già elevata sensibilità dell'agoaspirato transbronchiale (TBNA) guidato semplicemente in base alle immagini della TAC, consentendo la previa localizzazione EBUS dei linfonodi o addirittura il controllo in tempo reale della tecnica di guida [8, 43].

L'immagine ecografica, come hanno dimostrato i gastroenterologi, non ha criteri certi di malignità ed il prelievo, eseguito con varie metodiche ha una resa superiore [36, 44-46], cosicché anche l'EBUS, pur più sensibile della TC (92% vs 75%), non è di per sé diagnostica [47]. I migliori risultati della TBNA guidata sulla base delle immagini TC sono stati descritti da una review del 2003 (910 casi, al 70% neoplastici) e mostrano sensibilità al 76%, specificità al 96% e valore predittivo negativo a 71%, a causa dei falsi negativi [48].

Una metanalisi del 2005 prende in considerazione, sulla base di criteri di valutabilità e confrontabilità, solo tredici degli studi pubblicati e li divide in due gruppi, uno con completo riscontro chirurgico e con prevalenza di neoplasia del 34%, l'altro con parziale riscontro chirurgico e prevalenza di neoplasia all'81% e, sulla base di una sensibilità al 39% nel primo gruppo e inferiore al 78% del secondo gruppo, conclude che, in casistiche selezionate (dal sospetto di neoplasia, a quanto pare), la TBNA è molto specifica per identificare le metastasi linfoghiandolari mediastiniche del NSCLC [49].

Lo studio EBUS prima della TBNA migliora la resa diagnostica soprattutto nelle sedi difficili (escluso linfonodo 7 e 4R) con accuratezza che arriva a superare l'80%, riducendo il numero di biopsie chirurgiche non necessarie [50, 51].

Il confronto randomizzato tra TBNA eseguita con tecnica tradizionale e dopo EBUS mostra nella sede 7 una sensibilità del 74% per la tecnica tradizionale e 86% per la tecnica con EBUS, ma nelle sedi linfonodali più complesse il confronto è 58% vs 84% [52].

Nel confronto con la tecnica ecoendoesofagea la TBNA guidata con EBUS non lineare mostra una capacità di prelevare materiale idoneo alla diagnosi nell'88% dei casi, con accuratezza diagnostica all'85% [53].

La tecnica della TBNA richiede particolare accuratezza citologica e la presenza del citopatologo all'atto del prelievo è considerato il gold standard per una immediata valutazione dell'idoneità del materiale, attraverso la presenza di linfociti nello striscio, riducendo il numero di prelievi inadeguati da considerare falsi negativi e la necessità di ricorrere alla mediastinoscopia [54].

In assenza di citopatologo *on site*, l'uso degli ecobroncoscopi migliora i risultati della TBNA che, con lo strumento radiale arrivano ad un'accuratezza diagnostica del 75%, che raggiunge l'85% in alcune sedi linfonodali [16], mentre lo strumento lineare consente di far salire l'accuratezza all'89% [55] o addirittura sopra il 90% in tutte le stazioni, con 100% in alcune [17].

Con il citopatologo in sede si ottengono i migliori risultati, con un'accuratezza che supera il 95% nel primo studio pubblicato [8], e si mantiene al 94% in uno studio *in press* di oltre 500 casi studiati, senza sostanziali differenze tra le diverse stazioni linfonodali esplorate, sia nel tumore che nelle forme non neoplastiche [56].

In assenza di citopatologo in sede il confronto tra TBNA eseguita con metodo tradizionale, TBNA guidata mediante preliminare studio ecografico con sonda a pallone (*sequential EBUS-TBNA*) e TBNA eseguita in *real time*, con apparecchio ecoendoscopico lineare (*real-time EBUS-TBNA*), mostra un incremento dell'accuratezza dal 64% con la TBNA (69% in alcune sedi), al 72% con la *sequential EBUS-TBNA* (82% in alcune sedi), al 92% con la *real-time EBUS-TBNA* (100% in alcune sedi) in 142 casi (35 non neoplastici) [57].

■ LESIONI PERIFERICHE

Il parenchima polmonare normale che circonda le strutture bronchiali ha un aspetto ecografico a via lattea, con numerosissimi e fitti spot iperecogeni dovuti agli alveoli ripieni d'aria. Sono stati descritti aspetti ecografici caratteristici del parenchima [58] ma le consolidazioni parenchimali sono strutturate, con aree sia ipoecogene che iperecogene, ed hanno margini ben definiti rispetto al tessuto circostante areato (Fig. 12).

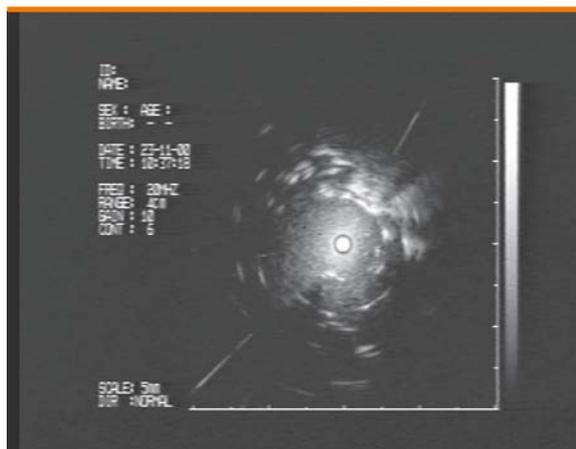


Fig. 12. Lesione periferica con ben visibile al centro il catetere ecografico, attorno la lesione omogeneamente ipoecogena e in periferia aree subatelettasiche iperecogene

Fin dai primi studi il carcinoma bronchiale periferico è stato descritto con aspetto ipoecogeno sia in vivo che in vitro e le zone atelettasiche sono iperecogene rispetto alle lesioni neoplastiche [20, 31]. I noduli periferici hanno margini ben delimitati causati dal contatto con zone atelettasiche e, in alcuni casi, l'immagine della neoplasia è circondata da un'area ipo-anecogena dovuta a necrosi tissutale [10, 21, 26, 28].

Il primo studio sistematico di analisi della struttura ecografica delle lesioni in correlazione alla natura istologica è della scuola di Hiroshima [59] ma lo studio è preliminare e non consente di definire la natura in base all'immagine.

L'ecografia offre una valida alternativa al metodo fluoroscopico per prelevare da lesioni polmonari periferiche con 80% di prelievi diagnostici vs 76% [60], in un confronto randomizzato, e si rileva che, pur in presenza di un'accuratezza totale del 76%, l'osservazione della sonda direttamente all'interno della lesione incrementa l'accuratezza al 100% [61].

Utilizzando una sonda nuda (diametro 1,4 mm) contenuta in un catetere guida inseribile in un canale biottico di 2,8 mm in 150 casi si ottenne diagnosi nel 77%. Se la sonda era entro alla lesione l'accuratezza fu 87% e cadde a 42% se la sonda era adiacente. I risultati erano simili indipendentemente dal diametro [62].

Utilizzando una curette orientabile come strumento da inserire nel catetere guida per modificarne l'inserimento nei bronchi periferici si mantiene una buona resa diagnostica anche con l'aumentare della distanza dall'ilo, con un'accuratezza del 58,3% che si riduce al 53% nelle lesioni di diametro inferiore a 20 mm [63].

Associando alla sonda EBUS la navigazione con broncoscopia virtuale per raggiungere lesioni periferiche di diametro <30 mm i 29 pazienti con lesione di diametro medio 18,6 mm, 80% delle lesioni fu visualizzato e 19 lesioni (63,3%) furono diagnosticate, con una netta inferiorità di sensibilità in base al diametro (44,4% per lesioni <20 mm di diametro e 91,7% per lesioni tra 20 e 30 mm di diametro) [64].

CONCLUSIONI

Fin dalle prime esperienze l'ecografia endobronchiale si è dimostrata di grande interesse anche se non indispensabile nella pratica della pneumologia interventistica [65].

I più recenti sviluppi tecnologici, ecoendoscopio lineare per il prelievo dai linfonodi e sonde con

ausili di guida per il prelievo dalle lesioni periferiche, dimostrano tuttavia un costante miglioramento dei risultati, in termini di accuratezza e di opportunità tecniche.

Partendo dalle innovazioni ottenute in campo gastroenterologico per lo studio delle pareti e dei linfonodi loco-regionali, risolti i problemi dell'ambiente aereo che ostacola la propagazione degli ultrasuoni e del piccolo calibro delle vie aeree, l'EBUS si è sviluppata attraverso studi osservazionali e randomizzati dedicati prevalentemente alla diagnosi di invasione metastatica dei linfonodi ed alla diagnosi delle lesioni polmonari periferiche. Tuttavia gli studi già effettuati sulla parete bronchiale rivestono particolare importanza nel futuro perché le indagini TC per la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari non evidenziano le lesioni centrali in fase precoce e l'EBUS in endoscopia bronchiale sarà strategico per definire penetranza e curabilità delle lesioni [66].

BIBLIOGRAFIA

- [No authors listed] (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 19:356-373
- Ernst A, Silvestri GA, Jhonstone D (2003) Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 123:1693-1717
- Becker HD (1996) Endobronchialer Ultraschall. Eine neue Perspektive in der Bronchologie. *Ultraschall Med* 17:106-112
- Kurimoto N, Murayama M, Kohama Y et al (1997) Clinical application of endobronchial ultrasound in the diagnosis of bronchial and peri-bronchial diseases. *Jpn J Clin Radiol* 42:143-150
- Kurimoto N, Murayama M, Morita K et al (1998) Clinical applications of endobronchial ultrasonography in lung diseases. *Endoscopy* 30:A8-A12
- Falcone F, Fois F, Grosso D (2003) Endobronchial ultrasound. *Respiration* 70:179-194
- Falcone F, Fois F, Grosso G et al (2002) Ecografia endobronchiale (EBUS): indicazioni ed apprendimento. *Giornale Italiano di Ecografia* 5:291-292
- Yasafuku K, Chiyo M, Sekine Y et al (2004) Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 126:122-128
- Herth F, Becker HD (2000) Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. *Monaldi Arch Chest Dis* 55:36-44
- Falcone F, Fois F, Patelli M et al (2001) Feasibility of endobronchial sonography (EBUS): preliminary results in Italian experience. In: Yoshimura H (ed) *Bronchology and bronchoesofagology: state of the art*. Elsevier Science, Oxford, pp 905-908
- Herth F, Becker HD, Manegold C, Drings P (2001) Endobronchial ultrasound (EBUS): assessment of a new diagnostic tool in bronchoscopy for staging of lung cancer. *Onkologie* 24:151-154
- Nakamura Y, Endo C, Sato M et al (2004) A new technique for endobronchial ultrasonography and comparison of two ultrasonic probes. Analysis with a plot profile of the image analysis software NIH image. *Chest* 126:192-197
- Shaw TJ, Wakely SL, Peebles CR et al (2004) Endobronchial ultrasound to assess airway wall thickening: validation in vitro and in vivo. *Eur Respir J* 23:813-817
- Falcone F (1998) Endobronchial sonography in fiberoptic bronchoscopy. *Eur Respir J* 12[Suppl 28]:133s
- Ono R, Seumasu K, Matsunaka T (1993) Bronchoscopic ultrasonography for the diagnosis of lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 23:34-40
- Falcone F, Fois F, Grosso D, Severino C (2003) Preliminary experience with a new mechanical radial echofiberscope. *Eur Respir J* 22[Suppl 45]:206s
- Falcone F, Fois F, Grosso D, Severino C (2004) Real time endobronchial ultrasound assisted fine needle aspiration in mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J* 22[Suppl 48]:431s
- Shannon JJ, Bude RO, Orens JB et al (1996) Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1424-1430
- Becker HD, Lam S (1996) Future diagnostic procedures. *Chest Surg Clin N Am* 6:363-380
- Hurthner T, Hanrath P (1992) Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 47:565-567
- Becker HD, Herth F (2001) Why endobronchial ultrasound (EBUS) will be an indispensable tool for bronchoscopy. *J Bronchol* 9:146-151

22. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S et al (1999) Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumour invasion. *Chest* 115:1500-1506
23. Tanaka F, Muro K, Yamasaki S et al (2000) Evaluation of tracheo-bronchial wall invasion using transbronchial ultrasonography (TBUS). *Eur J Cardiothor Surg* 17:570-574
24. Herth F, Becker HD, LoCicero Jr J, Ernst A (2002) Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. *Eur Respir J* 20:118-121
25. Baba M, Sekine Y, Suzuki M et al (2002) Correlation between endobronchial ultrasonography (EBUS) images and histologic findings in normal and tumour-invaded bronchial wall. *Lung Cancer* 35:65-71
26. Herth F, Becker HD (2001) New staging procedures in lung cancer: endobronchial ultrasound. *Lung Cancer* 32[Suppl 1]:S9-S11
27. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N et al (2002) Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 165:832-837
28. Burgers JA, Herth F, Becker HD (2001) Endobronchial ultrasound. *Lung Cancer* 24:S109-S113
29. Miyazu Y, Miyazawa T, Iwamoto Y et al (2000) The role of endoscopic techniques, laser-induced fluorescence endoscopy, and endobronchial ultrasonography in choice of appropriate therapy for bronchial cancer. *J Bronchol* 8:10-16
30. Herth F, Becker HD, LoCicero J, Ernst A (in press) Endobronchial ultrasound improves classification of suspicious lesions detected by autofluorescence-bronchoscopy. *Chest*
31. Goldberg BB, Steiner RM, Liu JB et al (1994) US-assisted bronchoscopy with use of miniature transducer-containing catheters. *Radiology* 190:233-237
32. Kondo D, Imaizumi M, Abe T et al (1990) Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 98:586-593
33. Loren DE, Seghal CM, Ginsberg GG, Kochman ML (2002) Computer-assisted analysis of lymph nodes detected by EUS in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 56:742-746
34. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T et al (1994) Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 40:442-446
35. Bhutani MS, Haves RH, Hoffman BJ (1997) A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 45:474-479
36. Wiersema MJ, Kochman ML, Cramer HM, Wiersema LM (1994) Preoperative staging of non-small cell lung cancer: transesophageal US-guided fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes. *Radiology* 190:239-242
37. Pedersen BH, Vilmann P, Folke K et al (1996) Endoscopic ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy. *Chest* 110:539-544
38. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS et al (1996) Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61:1441-1445
39. Fritscher-Ravens A, Sohendra N, Shirrow L et al (2000) Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 117:339-345
40. Catalano MF, Nayar R, Gress F et al (2002) EUS-guided fine needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology. *Gastrointest Endosc* 55:863-869
41. Devereux BM, LeBlanc JK, Yousif E et al (2002) Clinical utility of EUS-guided fine-needle aspiration of mediastinal masses in the absence of known pulmonary malignancy. *Gastrointest Endosc* 56:397-401
42. Gress FG, Savides TJ, Sandler A et al (1997) Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 127:604-612
43. Wang KP, Terry B (1983) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 127:344-347
44. Ikenberry S, Gress F, Savides T, Hawes R (1996) Fine-needle aspiration of posterior mediastinal lesions guided by radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 43:605-609
45. Gress F, Hawes R, Savides T (1997) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 45:243-250
46. Brand B, Ponnudurai R, Ryozaawa S et al (2002) A new radial mechanical puncture echoendoscope: prospective comparison with standard linear and radial echoendoscopes in assessment of focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 55:249-254
47. Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A et al (2002) Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 121:1498-1506

48. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, MCCrory DC (2003) Invasive staging on non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest* 123:157s-166s
49. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK (2005) Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 60:949-955
50. Herth FJ, Becker HD, Ernst A (2003) Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest* 123:604-607
51. Herth f, Hecker E, Hoffmann H, Becker HD (2002) Endobronchial ultrasound for local tumour and lymph node staging in patients with centrally growing lung cancer. *Endobronchialer Ultraschall* 23:251-255
52. Herth F, Becker HD, Ernst A (2004) Conventional vs Endobronchial ultrasound (EBUS)-guided transbronchial needle aspiration (TBNA). A randomized trial. *Chest* 125:322-325
53. Herth FJF, Lunn W, Eberhardt R et al (2005) Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1164-1167
54. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J et al (2005) Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. *Respiration* 72:182-188
55. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT et al (2005) Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J* 25:416-421
56. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P et al (2006) Real-time, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a new method for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* (epub ahead of print)
57. Falcone F, Fois F, Grosso D, Severino C (2005) Real-time endobronchial ultrasound (real-time EBUS) guidance improves accuracy of transbronchial needle aspiration (TBNA) in comparison with sequential EBUS guidance and no-EBUS technique. *Eur Respir J* 23[Suppl 49]:243s
58. Omori S, Takiguchi Y, Hiroshima K et al (2002) Peripheral pulmonary diseases: evaluation with endobronchial US. Initial experience. *Radiology* 224:603-608
59. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T (2002) Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography. *Chest* 122:1887-1894
60. Herth F, Ernst A, Becker HD (2002) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J* 20:972-974
61. Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J et al (2004) Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. *Respiration* 71:260-268
62. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S et al (2004) Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions. *Chest* 126:959-965
63. Kikuchi E, Yamazaki K, Sukoh N et al (2004) Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J* 24:533-537
64. Asahina H, Yamazaki H, Onodera Y et al (2005) Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *Chest* 128:1761-1765
65. Falcone F, Fois F, Grosso D et al (2001) Is endobronchial ultrasound (EBUS) indispensable in clinical practice. *J Bronchol* 9:152-157
66. Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M et al (2001) Endoscopic evaluation of centrally located early squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 91:1142-1158

21 Broncoscopia a fluorescenza

Maria Majori

- ATTREZZATURE E STRUMENTI
- TECNICA
- INDICAZIONI

La broncoscopia a fluorescenza è una metodica che permette il riconoscimento e la localizzazione precoci degli stadi intrabronchiali o pre-invasivi del carcinoma polmonare sulla base delle differenze spettrali nell'autofluorescenza del tessuto normale e del tessuto pre-tumorale/tumorale [1-3].

■ ATTREZZATURE E STRUMENTI

La metodica presuppone l'utilizzo di broncoscopi dotati di sorgenti luminose di lunghezza d'onda variabile tra i 380-460 nm, l'illuminazione con le quali provoca nel tessuto normale l'emissione di luce di analoga lunghezza d'onda, mentre il tessuto pre-tumorale/tumorale "reagisce" assumendo una colorazione differente (diversa o meno intensa rispetto a quella emessa dal tessuto normale) (Fig. 1) [4]. Ciò per diverse caratteristiche del tessuto tumorale quali:

- una diversa composizione strutturale (la matrice extracellulare del tessuto tumorale è dotata di autofluorescenza molto bassa);
- una variazione del metabolismo intracellulare (maggior consumo di cromofori endogeni quali riboflavina, coenzimi flavinici e NADH);
- un aumento della vascolarizzazione tissutale (l'emoglobina assorbe la luce incidente) [5].

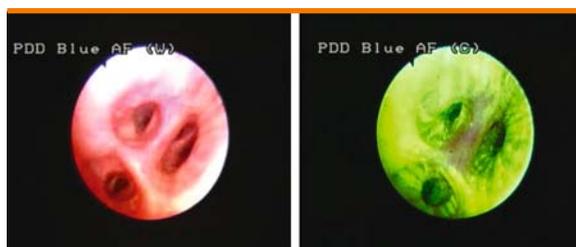


Fig. 1. Sperone interbronchiale ricoperto da mucosa di aspetto normale all'esame diretto, mentre la broncoscopia a fluorescenza ne evidenzia la caratteristica patologica: zona rosso scura (mucosa patologica) in campo verde (mucosa normale)

Fino a poco tempo fa la metodica si avvaleva della somministrazione di fluorofori (derivati dell'ematoporfirina) per via sistemica, almeno 3 ore prima della broncoscopia, onde massimizzarne la resa diagnostica: tali sostanze, infatti, trattenute nei tessuti patologici a concentrazioni superiori rispetto al tessuto normale, rendevano più evidenti le differenze fra tessuto normale e patologico [6]. Attualmente l'elevato costo di tali sostanze, la fotosensibilità ad esse correlata e l'allungamento dei tempi della procedura che tale "pre-trattamento" comporta ne hanno determinato l'abbandono.

Esistono diversi sistemi a fluorescenza, quello più conosciuto è il *Light Induced Fluorescence Endoscopy* (LIFE) che utilizza una sorgente luminosa (elio-cadmio) di lunghezza d'onda di 442 nm, l'illuminazione con la quale provoca nel tessuto normale l'emissione di luce verde, mentre il tessuto pre-tumorale/tumorale "reagisce" assumendo una colorazione marrone.

Stortz e Pentax hanno sviluppato sistemi analoghi che utilizzano entrambi una sorgente luminosa allo xenon di lunghezza d'onda variabile da 440-480 nm. Il sistema Stortz permette l'evidenziazione dell'area patologica come una zona di colorito rosso-marrone nell'ambito del tessuto normale che appare blu-verde; il sistema Pentax provoca nel tessuto normale l'emissione di luce verde, mentre il tessuto pre-tumorale/tumorale "reagisce" assumendo una colorazione analoga, ma meno intensa ("spot freddi").

I vari sistemi a fluorescenza hanno risultati analoghi per quanto attiene alla sensibilità e specificità della metodica: gli strumenti più moderni consentono il passaggio dalla modalità operativa a luce bianca a quella a fluorescenza con un semplice *switch* incorporato nello strumento [7].

■ TECNICA

Teoricamente, tutti i pazienti fumatori candidati alla procedura dovrebbero sospendere l'abitudine tabagica e sottoporsi a terapia antibiotica e antinfiammatoria prima dell'esame onde facilitare il riconoscimento di eventuali alterazioni mucose.

La broncoscopia a fluorescenza dovrebbe sempre essere preceduta da un'esplorazione dell'albero tracheobronchiale con luce bianca ed essere condotta con la maggiore delicatezza possibile per evitare traumatismi della mucosa/sanguinamenti (falsi positivi).

L'aggiunta di una broncoscopia a fluorescenza ad un esame di routine prolunga la procedura di soli 12 minuti circa [8].

■ INDICAZIONI

La broncoscopia a fluorescenza è in grado di evidenziare la presenza di lesioni displastiche, carcinoma in situ e carcinoma microinvasivo a carico delle vie aeree centrali con una sensibilità da 1,5 a 6,3 volte superiore alla broncoscopia con luce bianca [9-11] ed è pertanto indicata in:

- pazienti con presenza di cellule neoplastiche nell'espettorato in assenza di lesioni polmonari evidenti;
- pazienti affetti da neoplasia polmonare candidati all'intervento chirurgico/trattamento endoscopico per l'individuazione precisa dei margini di resezione/trattamento;
- pazienti affetti da neoplasie a carico delle vie respiratorie superiori per escludere la presenza di lesioni sincrone a carico del tratto respiratorio inferiore;
- pazienti affetti da neoplasia polmonare già diagnosticata per escludere la presenza di lesioni sincrone;
- pazienti già sottoposti ad asportazione/trattamento endoscopico di lesioni a carico delle vie respiratorie per escludere la comparsa di lesioni metacrone (follow-up) [1, 3].

Per il fatto, comunque, che a fronte di una sensibilità relativa non irrilevante, la broncoscopia a fluorescenza è gravata da una bassa specificità (29%-66%) [12, 13], si tratta di una metodica per la quale deve essere ancora identificata una precisa collocazione nell'iter diagnostico-terapeutico dei soggetti che potrebbero giovarsene.

In effetti, più di un terzo delle lesioni campionate in corso di broncoscopia a fluorescenza risultano all'esame istologico lesioni benigne (falsi positivi) [14], anche se è stato dimostrato che possono presentare alterazioni genetiche associate al fenotipo neoplastico [15] e potrebbero quindi evolvere in tal senso.

La problematica maggiore connessa alla broncoscopia a fluorescenza è, però, ancora più complessa: al momento attuale non si è in grado, infatti, di attribuire una precisa rilevanza clinica nemmeno alle lesioni precancerose vere e proprie, ciò per un'insufficiente conoscenza della storia naturale delle neoplasie polmonari. Non necessariamente tali lesioni evolveranno in malattia conclamata, sono stati addirittura documentati casi di regressione spontanea [16], donde l'incertezza terapeutica soprattutto nel caso di:

- lesioni precancerose plurifocali (*field cancerization*) [17];
- pazienti non operabili/già sottoposti ad asportazione/trattamento endoscopico di patologia analoga (recidive/lesioni metacrone).

Un'altra questione rilevante connessa alla broncoscopia a fluorescenza è rappresentata dal fatto che l'evoluzione da lesioni precancerose, quali carcinoma in situ e carcinoma microinvasivo delle vie aeree centrali è ipotizzabile per il carcinoma squamoso, ma non per altri istotipi, quali l'adenocarcinoma e il microcitoma, la cui individuazione precoce con questa metodica rimane, quindi, non realizzabile.

In conclusione, la broncoscopia a fluorescenza appare una metodica potenzialmente utile i cui risultati devono essere interpretati nell'ambito del contesto clinico-radiologico e funzionale del singolo paziente con l'auspicio che l'analisi del materiale recuperato possa contribuire a far luce sulla storia naturale della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Banerjee AK, Rabbitts PH, George J (2003) Lung cancer. 3. Fluorescence bronchoscopy: clinical dilemmas and research opportunities. *Thorax* 58:266-271
2. Herly L (1943) Studies in selective differentiation of tissues by means of filtered ultraviolet light. *Cancer Res* 1:227
3. Patelli M, Paioli D, Trisolini R (2004) On the matter of fluorescence bronchoscopy. *Monaldi Arch Chest Dis* 61:78-79
4. Leonhard M (1999) New incoherent autofluorescence/fluorescence system for early detection of lung cancer. *Diagnost Therapeut Endoscopy* 5:71
5. Qu J, MacAulay C, Lam S et al (1995) Mechanisms of ratio fluorescence imaging of diseased tissue. *Society of Photo-optical Instrumentation Engineers* 2387:71
6. Kato H, Cortese DA (1985) Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med* 6:237-253
7. Herth FJ, Ernst A, Becker HD (2003) Autofluorescence bronchoscopy: a comparison of two systems (LIFE and D-Light). *Respiration* 70:395-398
8. Kennedy TC, Lam S, Hirsch FR (2001) Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer. *Oncologist* 6:257-262
9. Lam S, MacAulay C, Hung J et al (1993) Detection of dysplasia and carcinoma in situ by a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:1035-1040
10. Lam S, MacAulay C, Le Riche JC et al (1994) Early localisation of bronchogenic carcinoma. *Diagnost Therapeut Endoscopy* 1:75

11. Weigel TL, Kosco PJ, Dacic S, et al (2001) Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 71:967-970
12. Lam S, Kennedy T, Unger M et al (1998) Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 113:696-702
13. O'Neil KM, Johnson BE (1998) Lights flicker on fluorescence bronchoscopy in patients at risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:953-955
14. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE et al (2001) Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 93:1385-1391
15. Nettesheim P, Griesemer RA, Martin DH et al (1977) Induction of preneoplastic and and neoplastic lesions in grafted rat tracheas continuously exposed to benzo(a)pyrene. *Cancer Res* 37:1272-1278
16. Bota S, Auliac JB, Paris C et al (2001) Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1688-1693
17. Auerbach O, Stou AP, Hammond EC et al (1961) Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 265:255-267



Patologia infettiva

Le metodiche endoscopiche nella patologia infettiva polmonare del paziente immunocompetente

Bruno del Prato, Giulio Donazzan, Angelo Gianni Casalini

■ INTRODUZIONE

■ BRUSHING CON CATETERE PROTETTO (PSB)

– Tecnica

■ LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE (BAL)

■ INDICAZIONI CLINICHE

■ INTRODUZIONE

La patologia infettiva polmonare del paziente immunocompetente generalmente non richiede accertamenti particolari per la definizione dell'agente eziologico e la terapia antibiotica viene eseguita empiricamente. Esistono peraltro situazioni, legate soprattutto alle scadute condizioni del paziente, oppure alla particolarità del germe (es. sospetta TBC) e alla gravità del quadro clinico, che ne richiedono l'identificazione; la broncoscopia costituisce, in quanto metodica in grado di eseguire prelievi batteriologici mirati, una delle metodiche disponibili più utilizzate [1].

La frequente contaminazione orofaringea dell'espettorato e i tempi lunghi associati alla diagnosi basata su indagini sierologiche, portano a considerare queste metodiche non invasive di scarso valore clinico immediato nella identificazione dei microrganismi responsabili di polmonite. Altre tecniche come l'agoaspirazione transtracheale (TTA) e l'agoaspirazione toracica (TTNA) [2], proposte da tempo, pur consentendo una identificazione del microrganismo responsabile senza il rischio di una contaminazione orofaringea sono sempre meno utilizzate in ambiente ospedaliero in seguito all'avvento delle tecniche di prelievo limitatamente invasive che utilizzano il fibrobroncoscopio. Ruolo diagnostico fondamentale mantengono comunque sia l'emocoltura [3], sia la ricerca dell'antigene urinario della legionella [4] e dello pneumococco [5], sia l'esame microbiologico del liquido pleurico quando è presente un versamento di accompagnamento.

Per quanto riguarda l'utilizzo delle metodiche diagnostiche endoscopiche nelle CAP, numerosi autori [6-8] ne hanno sottolineato vantaggi e svantaggi, e i pareri in letteratura non sono concordi:

- vantaggi: può essere confermata con accuratezza la diagnosi di polmonite; i prelievi consentono di guidare la scelta dell'antibiotico con risparmio di costi e minore insorgenza di resistenze antibiotiche; è possibile l'identificazione di ceppi particolari (BK, ceppi emergenti); il laboratorio fornisce un monitoraggio dei ceppi antibioticoresistenti;

- svantaggi: ritardo nell'inizio della terapia, quando invece la terapia empirica è efficace nel 90% delle CAP; stabilire la diagnosi nella CAP grave non migliora la prognosi; bassa sensibilità e specificità dei test; possibili falsi negativi per errori di campionamento, o per antibiotico-terapia in atto.

In particolare nei pazienti in cui la gravità della CAP e delle condizioni cliniche comportano il ricovero in ICU alcuni autori [9] propongono le indagini volte alla definizione microbiologica come obbligatorie ed in grado di modificare le scelte terapeutiche e l'outcome dei pazienti.

Ancora, la broncoscopia consente di porre diagnosi differenziale nelle forme di infiltrati polmonari che possono simulare una polmonite [10], ma nei quali, non trattandosi di patologia infettiva, l'iniziale trattamento antibiotico è destinato al fallimento, non per resistenza del germe, bensì per la presenza di altra patologia (es. BOOP, polmonite eosinofila acuta, etc.) e la cui diagnosi richiede campionamenti opportuni cito-istologici, possibili in endoscopia bronchiale. Trovano quindi indicazione sia il campionamento microbiologico delle basse vie respiratorie sia i prelievi di altro tipo (lavaggio broncoalveolare, biopsia transbronchiale), in grado di indirizzare la diagnostica differenziale [11].

Qual è la posizione delle Società Scientifiche Internazionali per quanto riguarda l'impiego delle metodiche diagnostiche eziologiche, invasive e non, nella patologia infettiva polmonare del paziente immunocompetente?

L'*American Thoracic Society* [12] nelle linee guida per il trattamento delle CAP specifica che, solo nelle CAP severe, va eseguita una ricerca accurata del possibile agente eziologico, utilizzando anche la broncoscopia, anche se i vantaggi legati a questa ricerca non sono provati [13, 14].

Anche le linee guida della BTS [15] riservano l'impiego delle metodiche diagnostiche eziologiche a tutte le CAP severe ospedalizzate e tra queste considerano anche le metodiche endoscopiche. Le linee guida dell'IDSA [16] sottolineano che la definizione corretta della eziologia non solo consente di migliorare il trattamento del singolo paziente, ma, attraverso il miglioramento delle conoscenze epidemiologiche, anche quello di altri pazienti.

L'utilizzo delle metodiche endoscopiche viene preso in considerazione anche dalle linee guida dell'ERS [17] nelle infezioni "severe" delle vie respiratorie inferiori acquisite in comunità (CAP e riacutizzazioni di bronchite cronica), trattate in ospedale.

Poiché il semplice broncoaspirato in corso di broncoscopia risulta contaminato dal passaggio del fibrobroncoscopio attraverso l'orofaringe o il rinofaringe non fornendo, quindi, alcun particolare vantaggio rispetto all'espettorato [18], vengono utilizzate altre tecniche di prelievo come il *brushing* con catetere protetto (PSB) ed il lavaggio broncoalveolare (BAL).

■ BRUSHING CON CATETERE PROTETTO (PSB)

La tecnica del PSB, sviluppata da Wimberley alla fine degli anni '70 [19], consente un accesso diretto alle vie aeree inferiori attraverso il fibrobroncoscopio ed il recupero di secrezioni respiratorie non contaminate. Il *brushing* è costituito da una spazzola (Fig. 1) protetta da un doppio catetere telescopico, provvista di un tappo di glicole polietilenico riassorbibile all'interno della punta della camicia più esterna. Viene inserito nel canale operativo del FBS e può essere portato (preferibilmente sotto controllo radiologico) (Fig. 2) direttamente nella sede dell'infezione mantenendo la sterilità della spazzola e permettendo di recuperare secrezioni non contaminate dalla flora orofaringea.

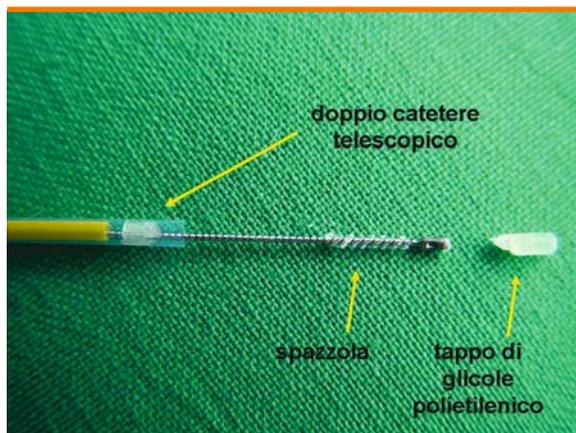


Fig. 1. *Brushing* con catetere protetto (PSB)

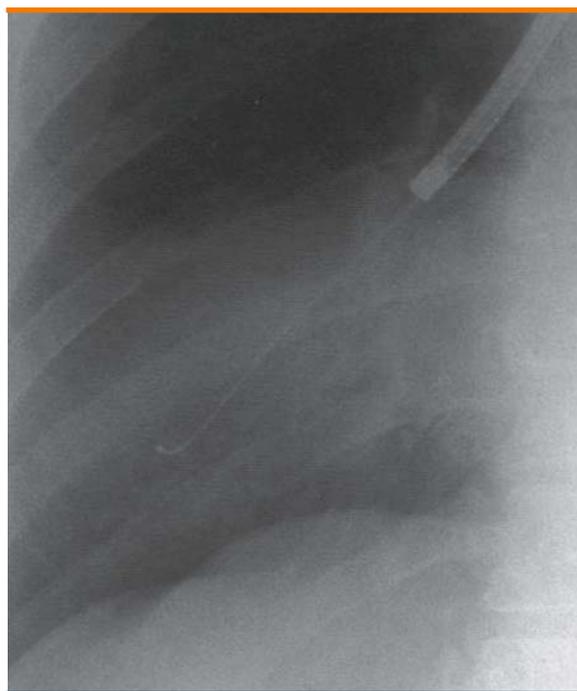


Fig. 2. PSB posizionato sotto controllo radiologico nella presunta sede di infezione

Tecnica

- Aspirare delicatamente con un sondino da aspirazione le secrezioni presenti in orofaringe o nel tubo di ventilazione (se il paziente è ventilato) per eliminare la maggior parte delle secrezioni che rischierebbero di contaminare il prelievo.
- Indossare i guanti sterili per manipolare il PSB.
- Posizionare il broncoscopio fino ad incunarlo nel bronco sede del processo infiammatorio (sulla base dell'imaging toracico e/o sul riscontro visivo endoscopico) (Fig. 2).
- Introdurre il PSB nel canale operativo del broncoscopio precedentemente posizionato spingendo il *brushing* protetto almeno 2 cm oltre la punta del broncoscopio.

- Dopo aver espulso il tappo riassorbibile distale mediante protrusione della cannula interna occorre far avanzare la spazzola, oramai libera, di 2-4 cm al di fuori della cannula interna, nel contesto dell'addensamento parenchimali, cercando di compiere dei movimenti di va e vieni per poi ritrarla di alcuni centimetri nella stessa cannula interna.
- Sfilare delicatamente il PSB dal canale operativo del broncoscopio e dopo aver pulito l'estremità distale della cannula esterna con etanolo al 70% far avanzare la spazzola fino a farla uscire dalla cannula interna per poi tagliarla con forbici sterili ed inserirla per caduta nel contenitore sterile contenete 1 ml di soluzione di Ringer's lattato.
- Inviare immediatamente il contenitore sterile in microbiologia.

■ LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE (BAL)

La metodica di esecuzione del BAL viene descritta in altri capitoli del libro. È importante qui ricordare che consente di esplorare vaste aree del compartimento alveolare e anche se non fornisce, in assoluto, campioni non contaminati, permette attraverso l'esame microscopico diretto (presenza o assenza di batteri intracellulari ed extracellulari) e mediante colture quantitative (e con l'uso di una soglia diagnostica), una rapida identificazione dei pazienti affetti da polmonite e il successivo isolamento del batterio in causa. La Tabella 1 mostra i vantaggi e gli svantaggi delle due metodiche a confronto.

Tabella 1. Differenze fra il BAL e il PSB

	BAL	PSB
Contaminazione del prelievo	Sì	Scarsa
Compliance del paziente	±	±
Indagini microbiologiche	Complete	Solo batteri
Diagnosi di altre patologie	Citologia Immunologia	No
Tempo di esecuzione	5-10 min	2 min
Effetti collaterali	lpossima	Scarsi
Costi	Bassi	Elevati

BAL preferito in quanto: sensibilità più elevata; accertamenti microbiologici più estesi; campo diagnostico allargato ad altre patologie che potrebbero simulare una polmonite

■ INDICAZIONI CLINICHE

Due sono le specifiche situazioni cliniche in cui il PSB ed il BAL sono stati oggetto di valutazione: le polmoniti acquisite in ambiente extraospedaliero (CAP) e le polmoniti nosocomiali nei soggetti sottoposti a ventilazione meccanica (VAP). Ma come possono essere utili tali metodiche nella gestione delle polmoniti batteriche?

Di fronte al sospetto clinico di polmonite dobbiamo porci i seguenti problemi:

- Ci troviamo di fronte ad una polmonite e quindi dobbiamo iniziare precocemente una terapia antibiotica?
- Qual è il microrganismo responsabile e quale la sua sensibilità alla terapia antibiotica per iniziare un ottimale regime terapeutico?

Questi aspetti sono sicuramente differenti per le CAP e le HAP (VAP).

Nelle CAP e nelle HAP (VAP), senza fattori di rischio per patogeni multiresistenti, la diagnosi di polmonite si basa sui dati clinici e radiologici con rischio relativamente contenuto di errore diagnostico e da tutti viene consigliata una precoce terapia antibiotica empirica senza ricorrere ad una diagnosi microbiologica [20-22].

Nelle CAP severe o resistenti al trattamento (comprese le polmoniti nel “grande vecchio”), nelle HAP (VAP) ad insorgenza “tardiva” ed in soggetti con fattori di rischio per germi multiresistenti, tutti gli autori sono concordi nel giudicare i criteri diagnostici (presenza di un “nuovo addensamento polmonare” su una radiografia del torace associata ad uno o più segni clinici sistemici di infezione come febbre, leucocitosi o riscontro di secrezioni purulente) altamente sensibili ma con bassa specificità (soprattutto nelle VAP) [22, 23]; il problema principale in questi pazienti è stabilire se ci troviamo di fronte ad una polmonite o se l’addensamento polmonare sia indicativo di altra patologia non infettiva polmonare od infettiva extrapolmonare; in questi casi le metodiche diagnostiche broncoscopiche trovano quindi una specifica indicazione.

Nelle CAP la diagnosi si basa sui dati clinici e radiologici con rischio relativamente contenuto di errore diagnostico, per questo motivo da molti autori viene consigliata una terapia antibiotica ragionata. In pratica se vengono utilizzati regimi antibiotici appropriati la maggior parte dei pazienti con CAP può essere trattata in regime ambulatoriale con successo e con una percentuale di ricoveri contenuta tra il 5% ed il 22% e, soprattutto [24], con una bassa mortalità. Sicuramente la differenziazione in CAP lievi, moderate e severe permette anche di stratificare le indagini diagnostiche a seconda delle circostanze [25]. Nei pazienti ospedalizzati per CAP alcuni studi hanno dimostrato che le indagini microbiologiche iniziali non ne hanno migliorato l’“outcome” [13] mentre molti clinici sono concordi nel considerarle di aiuto per un idoneo trattamento particolarmente nel paziente con malattia severa. La specificità dell’esame broncoscopico con semplice broncoaspirato nella diagnosi microbiologica delle CAP severe è bassa a causa della facile contaminazione con la flora batterica delle alte vie respiratorie [26] e occorre anche considerare i rischi aggiuntivi nel praticare ad un paziente già compromesso un’indagine sicura, ma comunque invasiva, come la broncoscopia. L’accuratezza diagnostica viene sicuramente migliorata con l’uso del PSB introdotto nel 1979 da Wimberley [19] e con il BAL [27], ma soprattutto attraverso l’uso della batteriologia semiquantitativa. Le colture batteriche semiquantitative sono indispensabili per valutare la resa diagnostica di tutte le metodiche batteriologiche in corso di broncoscopia (Tabella 2), e in particolare per distinguere i semplici contaminanti dai patogeni. Il “cut-off” per una diagnosi di polmonite è per il PSB di 10^3 unità formanti colonie (cfu) [3] con una sensibilità del 90% ed una specificità del 97% [28]. Il “cut-off” per il BAL è di 10^4 cfu [29] con una sensibilità che può variare dall’82%-91% [30] al 42%-93% [31], anche se risulta positivo solo in un terzo dei pazienti non selezionati ed immunocompetenti con CAP [29].

Il ruolo delle metodiche endoscopiche nelle polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP) viene descritto nella sezione del libro sull’utilizzo della FBS in UTI e UTIR.

Tabella 2. Quantizzazione batterica come criterio di significatività del prelievo

Tecniche di prelievo	Valori soglia (cfu/ml)
Espettorato	$\geq 10^7$
Broncoaspirato	$\geq 10^5$
Catetere protetto	$\geq 10^3$
BAL	$\geq 10^{4-5}$
BAL protetto	$\geq 10^3$
Prelievi invasivi con ago	nessuna soglia (escludere comunque contaminazione del prelievo)

Valori inferiori alla soglia sono da considerare indice di NON infezione ma espressione di colonizzazione batterica

BIBLIOGRAFIA

1. Van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS et al (2005) Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low and high risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:241-249
2. Scott JAG (1999) The value and complications of percutaneous transthoracic lung aspiration for the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Chest* 116:1716-1732
3. Skerrett SJ (1999) Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:531-548
4. Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF et al (1995) Reevaluation of the definition of Legionnaire's disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis* 20:1286-1291
5. Murdoch DR, Laing RT, Mill GD et al (2001) Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 39:3495-3498
6. Baselski VS, Wunderink RG (1994) Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 7:533-558
7. Mares DC, Wilkes DS (1998) Bronchoscopy in the diagnosis of respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med* 4:123-129
8. Dalhoff K, Braun J, Maass M, Wiessmann KJ (1997) Invasive pneumonia diagnosis in community acquired pneumonia. *Pneumologie* 50:90-92
9. Rello J, Bodi M, Marsical D et al (2003) Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 123:174-180
10. Alves dos Santos JW, Torres A, Michel GT et al (2004) Non infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 98:488-494
11. Kuru T, Lynch JP (1999) Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 20:623-651
12. [No authors listed] (2001) ATS Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730-1754
13. Sanyal S, Smith PR, Saha AC (1999) Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community acquired-pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 160:346-348
14. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M et al (2001) Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 119:181-184
15. [No authors listed] (2001) BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 56[Suppl 4]:1-64
16. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al (2000) Guidelines from the infectious diseases society of America. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Inf Dis* 31:347-382
17. European study on community-acquired pneumonia committee (1998) Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 11:986-991
18. Bartlett JG, Alexander J, Mayhew J (1976) Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured? *Am Rev Respir Dis* 114:73-78
19. Wimberley N, Failing SJ, Barlett JG (1979) A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 337-343
20. American Thoracic Society (1993) Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial therapy. *Am Rev Respir Dis* 148:1418-1426
21. American Thoracic Society (1995) Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategie; a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711-1725
22. [No authors listed] (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 171:388-416
23. Fabregas N, Ewig S, Torres A et al (1999) Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* 54:867-873
24. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS (1987) Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1:671-674
25. Ewig S, Ruiz M, Mensa J et al (1998) Severe community acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1102-1108
26. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al (2005) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 26:1138-1180
27. Thorpe JE, Baughman RP, Frame PT et al (1987) Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 155:855-861

28. Cantral DE, Tape TG, Reed EC et al (1993) Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. *Am J Med* 95:601-607
29. Rasmussen TR, Korsgaard J, Moller JK et al (2001) Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid in community-acquired lower respiratory tract infections. *Respir Med* 95:885-890
30. Baughman RP, Conrado CE (1998) Diagnosis of lower respiratory tract infections. What we have and what would be nice. *Chest* 113:219S-223S
31. Chastre J, Viau F, Brun P et al (1984) Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 130:924-929

Metodiche diagnostiche endoscopiche: applicazioni nel paziente immunocompromesso

Sergio Harari

■ INTRODUZIONE
■ LA FASE ISPETTIVA

■ IL LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE (BAL)
■ LA BIOPSIA TRANSBRONCHIALE (TBB)

■ INTRODUZIONE

L'approccio clinico al paziente immunocompromesso con infiltrati polmonari è completamente diverso da quello che viene normalmente adottato per il paziente senza deficit immunitari congeniti o acquisiti. Il primo momento anamnestico appare quindi fondamentale per chiarire l'esistenza o meno di uno stato di immunocompromissione ed eventualmente di quale tipo: se è portatore di tumori, se è stato sottoposto a trattamenti citostatici e quando, se attua terapie steroidee o immunodepressive, se è trapiantato, se è HIV positivo o se potrebbe esserlo e così via. Nel caso in cui alcune condizioni non fossero ben definite (tipicamente ad es. la sieropositività o meno per il virus HIV) deve essere adottato un atteggiamento diagnostico valutato caso per caso ma avendo sempre ben presente i rischi che potrebbero derivare da un ritardo diagnostico.

Ogni condizione di immunodepressione presenta dei rischi diversi, un paziente trapiantato di cuore da un anno presenta dei rischi di infezioni opportunistiche polmonari diversi da un paziente con recente riscontro di positività HIV. Avere ben chiaro che paziente dobbiamo gestire è di importanza cardinale per orientare le nostre scelte diagnostiche. La tempestività diagnostica nel paziente immunocompromesso con infiltrati polmonari è un elemento fondamentale, l'evoluzione del quadro può essere molto rapida, anche nel giro di ore, è quindi indispensabile attuare tutte le indagini il prima possibile [1-3]. Nessuna indagine deve essere rimandata in attesa di un possibile miglioramento clinico o di una eventuale risposta ad una terapia empirica, ciò che è possibile attuare subito potrebbe essere di difficile esecuzione dopo 24 ore o potrebbe necessitare di una procedura più complessa o con rischi aumentati.

L'inquadramento clinico deve prevedere oltre ai consueti accertamenti di routine, la ricerca degli antigeni precoci per CMV (p65 e p72), il dosaggio delle LDH (notoriamente aumentate in molte condizioni polmonari ed in particolare nella polmonite da *Pneumocystis carinii*), le ricerche sierologiche anticorpali per i più comuni patogeni opportunisti (HSV-VZ-CMV-EBV-*Toxoplasma gondii*, etc.), la ricerca degli antigeni precoci urinari della *Legionella pneumoniae*

e dello *Streptococcus pneumoniae*, emocolture, campionamenti di espettorato, una radiografia del torace standard ed una TAC toracica ad alta risoluzione. La TAC del torace ad alta risoluzione è di grande ausilio per orientare le ulteriori indagini ed in particolari i campionamenti endoscopici e le possibili diagnosi differenziali. Tuttavia molto raramente le indagini radiologiche possono essere considerate patognomoniche, anche in mano esperte.

Le patologie polmonari nel paziente immunocompromesso sono varie e possono presentare quadri clinico-radiologici proteiformi molto ingannevoli, inoltre non infrequentemente possono coesistere più patogeni o più condizioni morbose (ad es. DAD in polmonite da CMV e PCP). Devono inoltre essere approfonditi con le indagini del caso altri organi possibile bersaglio delle patologie in diagnosi differenziale (es. toxoplasmosi-encefalo).

■ LA FASE ISPETTIVA

Gli operatori devono assumere tutte le protezioni previste per i pazienti infettivi e ricordare bene che una delle vie di contagio più frequenti è la congiuntiva (portare sempre gli occhiali di protezione). È molto importante che il paziente venga strettamente monitorato durante la procedura endoscopica, l'ossigeno può essere somministrato o mediante sondino nasale o maschera di Venturi attraverso la quale far passare l'endoscopio. Una blanda sedazione può essere attuata con midazolam oltre alla consueta anestesia locale. L'endoscopista deve aver presente le possibili condizioni di rischio correlate alla patologia del paziente (es. trombocitopenia in paziente con sospetta infezione virale) e verificare la presenza in sala di tutto l'occorrente nel caso in cui possa manifestarsi una complicanza (es. acqua fredda, adrenalina, etc.).

La fase ispettiva è molto importante nel paziente immunocompromesso: molte patologie possono manifestarsi dando segno di sé a livello tracheo-bronchiale. Oltre naturalmente alle patologie neoplastiche (fra cui il sarcoma di Kaposi nei pazienti con AIDS) un operatore esperto può facilmente riconoscere candidosi, aspergilloso tracheo-bronchiali invasive, lesioni erpetiche, ostruzioni da tappi mucosi, presenza di lesioni petecchiali in particolari territori o diffuse, etc.

Il paziente trapiantato di polmone presenta poi alcune specifiche peculiarità che riguardano la fase ispettiva (verifica delle anastomosi, controllo della lunghezza e pervietà dei bronchi principali) che verranno diffusamente trattate nel capitolo dedicato a questo argomento. Le lesioni endobronchiali se presenti devono essere adeguatamente campionate mediante biopsia, *brushing*, broncoaspirato. Il campionamento può in alcune patologie essere complicato da sanguinamenti anche copiosi (es. tracheo-bronchite invasiva aspergillare).

■ IL LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE (BAL)

Una volta completata la fase ispettiva e prelevati i campioni per broncoaspirato, si procede all'effettuazione del BAL. Il BAL è una metodica estremamente utile nel paziente immunocompromesso, particolarmente per la sua sensibilità nella diagnosi di alcuni patogeni opportunisti. Può essere attuato facilmente e rapidamente processato, le complicanze sono minime e soprattutto legate ad episodi di desaturazione. L'operatore deve aver chiaro cosa si aspetta dalle informazioni che può ottenere dall'esame endoscopico (es. diagnosi eziologia di una verosimile infezione opportunistica) e pianificare di conseguenza la procedura ed i campionamenti. La maggior parte delle infezioni opportunistiche ed in particolare le polmoniti da *Pneumocystis carinii* e citomegalovirus, sono patologie diffuse ed il BAL può essere attuato ovunque, sebbene alcuni territori consentano un recupero molto migliore di altri. Così può non essere per

una localizzazione tubercolare, in tal caso un prelievo mirato nel territorio tributario della lesione ha più possibilità di contribuire alla diagnosi. In caso di infiltrati localizzati è buona norma comunque procedere al campionamento nel territorio radiologicamente interessato.

Nei pazienti trapiantati di polmone singolo, il polmone trapiantato è più suscettibile alle infezioni opportunistiche del nativo, è quindi opportuno effettuare i campionamenti nel *graft*. Bisognerà tuttavia considerare in questi soggetti la necessità o meno di effettuare contestualmente, sempre nel polmone trapiantato, ma in altri territori, biopsie transbronchiali per la diagnosi di rigetto. Nei pazienti trapiantati di polmone singolo si potrà registrare una importante desaturazione durante e dopo il passaggio con l'endoscopio del bronco principale del *graft*, tale situazione clinica è infatti funzionalmente paragonabile ad una pneumectomia fisiologica.

Una volta completato il campionamento che, in casi particolari, può anche prevedere il lavaggio di territori diversi, l'indagine può considerarsi completata se non si prevede la contestuale effettuazione di biopsie transbronchiali. Il paziente, anche dopo il termine dell'indagine, deve essere strettamente monitorato per il rischio di episodi tardivi di desaturazione. Nei pazienti con desaturazione e scarso recupero durante l'effettuazione del BAL può essere somministrata una piccola dose di furosemide (20 mg ev). Nelle ore immediatamente successive alla procedura possono registrarsi, più frequentemente che nel paziente immunocompetente, episodi di iperpiressia, usualmente ben controllati dalla somministrazione di paracetamolo. Alcuni autori hanno segnalato una maggior sensibilità diagnostica delle emocolture effettuate durante gli episodi di iperpiressia successivi a broncoscopia. Il BAL può, nel paziente immunodepresso, permettere la diagnosi di: polmoniti da *Pneumocystis carinii* e *Toxoplasma gondii*, micosi profonde (*Aspergillus*, *Mucor*, etc.), micobatteriosi, polmoniti virali (effetto citopatico da CMV, Herpes spp, etc.), proteinosi alveolare, polmoniti eosinofile, processi linfoproliferativi, processi tumorali (linfangiti carcinomatose, tumori solidi epiteliali), BOOP, danno polmonare acuto (attivazione pneumociti di secondo tipo) [4, 5]. La lettura dei preparati può essere effettuata nell'arco di poche ore e consentire così una pronta impostazione delle terapie del caso. L'analisi degli esiti andrà letta alla luce di tutto il contesto clinico (ad es. il riscontro di alcune cellule con effetto citopatico da CMV non equivale necessariamente alla diagnosi di polmonite citomegalica).

Durante la mia personale esperienza presso l'Ospedale Niguarda ove si svolge un'intensa attività di trapianto, abbiamo analizzato i dati citologici relativi a 116 pazienti portatori di trapianti di organi solidi, sottoposti almeno una volta a BAL nel sospetto di infezione opportunistica polmonare dal gennaio 1992 al dicembre 1997. In totale sono stati effettuati 527 BAL: 32 in trapiantati di rene, 30 in trapiantati di fegato, 68 in trapiantati di cuore e 397 in trapiantati di polmone (Tabella 1). Tutti i regimi immunosoppressivi includevano un terapia di induzione con siero anti-linfocitario ed una triplice associazione di ciclosporina A, azatioprina e steroidi (Tabella 2). In particolare i range ematici di ciclosporina A erano mantenuti a livelli sensibilmente più bassi nei pazienti portatori di trapianto di fegato, in quelli sottoposti a trapianto di rene gli steroidi venivano ridotti molto rapidamente. I pazienti venivano sottoposti a schemi di profilassi anti-infettiva (Tabella 3). In tutti i pazienti i broncolavaggi sono state effettuati nel dubbio clinico-radiologico di pneumopatia, eccezion fatta per i trapiantati di polmone per i quali sono stati considerati anche gli esami effettuati per routine. Le broncoscopie sono state per lo più effettuate in anestesia locale (lidocaina 2%) e nei pazienti intubati in anestesia generale (fentanyl e propofol). I BAL, nei pazienti che presentavano radiologicamente un quadro di interstiziopatia diffusa, venivano solitamente effettuati nel territorio del lobo medio o della lingua, mentre nei pazienti che presentavano addensamenti localizzati veniva preferibilmente effettuato nella sede patologica. La quantità di liquido introdotto variava da 80 a 150 ml a seconda delle condizioni del paziente e della quantità di fluido recuperato. I campioni di BAL ve-

nivano solitamente inviati immediatamente al laboratorio di citologia dove venivano filtrati con garze per rimuovere il muco e centrifugati per 10 minuti a 500 g. Le seguenti colorazioni venivano allestite di routine: May Grunwald Giemsa, Papanicolaou, Silver metenamina, blu di Toluidina, Grocott. Colorazioni immunocitologiche e speciali sono state effettuate solo in casi particolari. Il clinico riceveva l'esito dell'esame citologico normalmente nella stessa giornata lavorativa in cui veniva effettuata la procedura. Le più frequenti complicanze registrate sono state episodi di desaturazione risoltosi rapidamente ed episodi di iperpiressia necessitanti la somministrazione di antipiretici. Nessun paziente è deceduto per cause direttamente o indirettamente correlate alla procedura, nessun paziente precedentemente in respiro spontaneo ha necessitato di assistenza ventilatoria meccanica ed infine in nessun caso si è proceduto ad intubazione allo scopo di effettuare il BAL in pazienti in respiro spontaneo.

Tabella 1. Infezioni opportunistiche diagnosticate su BAL in pazienti trapiantati

Trapianto	Fegato	Rene	Cuore	Polmone
BAL (527)	30	32	68	397
CMV	0	3	6	11
HSV	0	0	1	16
Virus n.a.s.	0	0	0	3
<i>P. carinii</i>	0	6	2	4
<i>Candida</i>	0	0	0	1
<i>Aspergillus</i>	0	0	3	14
Miceti n.a.s.	0	1	0	11
Associate	0	2	1	6

n.a.s.=non altrimenti specificato

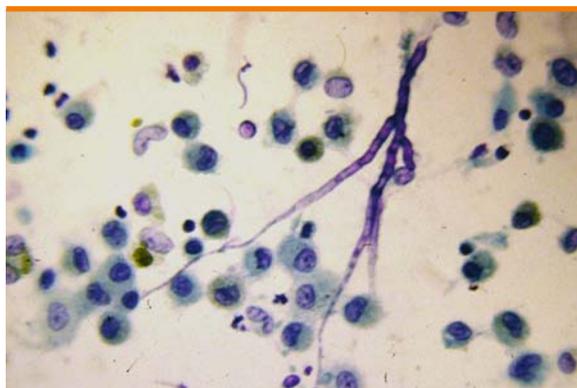
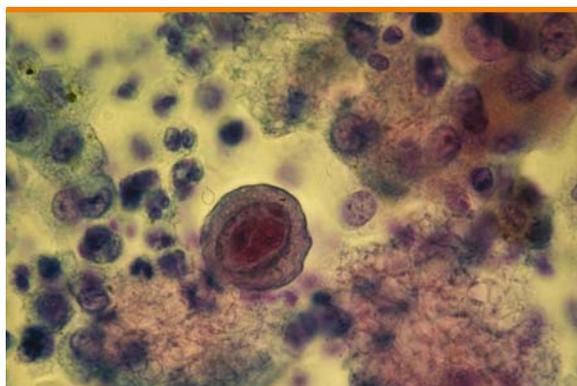
Tabella 2. Schemi di immunosoppressione

Cuore-polmoni	3-5 dosi di RATG Triplice associazione farmacologica: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina A (range 300-450 ng/ml Sandoz monoclonal) • Azatioprina 2 mg/Kg/d in accordo alla conta leucocitaria • Steroidi: Solumedrol 1 g in camera operatoria Prednisone 0,5→0,2 mg/Kg/d
Fegato	5 dosi di RATG Triplice associazione farmacologica: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina A (range 250-350 ng/ml Sandoz monoclonal) • Azatioprina 1,5 mg/Kg/d in accordo alla conta leucocitaria • Steroidi: alte dosi per i primi 6 giorni post-operatori Solumedrol 1 g→80 mg, quindi rapida riduzione
Rene	7 dosi di RATG Triplice associazione farmacologica: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina A (range 150-350 ng/ml Sandoz monoclonal) • Azatioprina 2 mg/Kg/d in accordo alla conta leucocitaria • Steroidi: Solumedrol 500 mg/d→8 mg/d medrol per os per le prime due settimane post-operatorie, indi riduzione a 0,1 mg/Kg/d

Tabella 3. Regimi di profilassi infettiva in pazienti trapiantati

Polmone	Acyclovir a piene dosi dalla 5° alla 15° giornata post-operatoria Bactrim 400 mg a giorni alterni Isoniazide in casi selezionati
Cuore	Metakelfin quotidianamente se i R- per toxoplasmosi per il primo mese e successivamente in base ad indicazione clinica (aumento dell'immunosoppressione) Isoniazide in casi selezionati
Rene	Acyclovir 800 mg tre volte al giorno per il primo mese post-operatorio
Fegato	Acyclovir 1200 mg tre volte al giorno per il primo mese post-operatorio Fluconazolo 200 mg die per la prima settimana indi 150 mg die per il primo mese post-operatorio Metakelfin quotidianamente se R- per toxoplasmosi per il primo mese in caso di indicazione clinica
Tutti i riceventi	Terapia antivirale "pre-emptive" sulla base dell'antigenemia per CMV

Non si è registrata alcuna infezione opportunistica polmonare nei pazienti portatori di trapianto di fegato. Nei 18 pazienti trapiantati di rene 22/32 BAL sono risultati negativi, 3 positivi per inclusioni citomegaliche, 1 per miceti non altrimenti specificati, 6 per *P. carinii*; in 2 casi erano presenti più patogeni in associazione (*P. carinii* e CMV). Nei 38 trapiantati di cuore 55/68 BAL sono risultati negativi, 6 positivi per inclusioni citomegaliche, 3 per aspergilli, 2 per *P. carinii*, 1 per herpes virus, in un caso *P. carinii* e CMV erano presenti contemporaneamente ed un campione è risultato inadeguato. Infine nei 37 pazienti trapiantati di polmone 333/397 BAL sono risultati negativi, 16 positivi per herpes virus, 14 per aspergilli (Fig. 1), 11 per inclusioni citomegaliche (Fig. 2), 11 per

**Fig. 1.** Reperto BAL di aspergillo**Fig. 2.** Tipico effetto citopatico da CMV su BAL

miceti non altrimenti identificati, 4 per *P. carinii* (Fig. 3) (tutti in pazienti che avevano sospeso la profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo), 3 per virus non altrimenti identificati ed uno per *Candida*; 6 campioni sono risultati inadeguati ed in 6 occasioni erano presenti più patogeni in associazione (1 CMV+*P. carinii*, 2 HSV+*Candida*, 2 CMV+aspergilli, 1 CMV+miceti). In nessun caso si sono registrate infezioni polmonari da *Toxoplasma gondii* (Tabella 1).

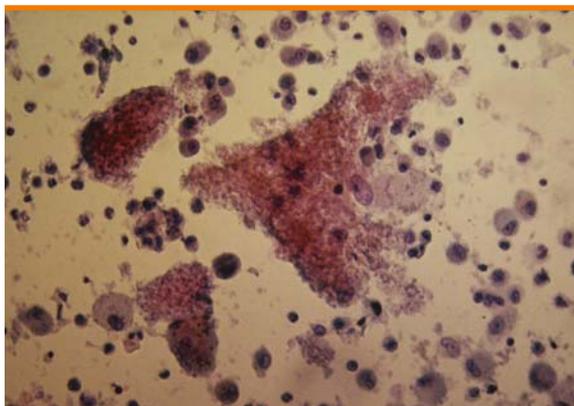


Fig. 3. Reperto BAL di *Pneumocystis carinii*

Si può desumere dall'analisi di questa casistica che i pazienti sottoposti a trapianti di organi solidi presentano una diversa incidenza di patogeni opportunisti. Nella nostra esperienza i trapiantati di polmone presentano la più alta incidenza di pneumopatie opportunistiche, mentre i trapiantati di fegato non hanno mai registrato un episodio sostenuto da questi patogeni. La diversa incidenza di infezioni polmonari registrata nei portatori di trapianti di diversi organi solidi non sembra, almeno in prima ipotesi, riconducibile a differenze negli schemi di immunosoppressione ma più probabilmente a fattori locali relativi al tipo di organo trapiantato ed alle sue funzioni immuni. Per ragioni epidemiologiche ambientali i nostri pazienti hanno presentato un'alta incidenza di infezioni micotiche, in particolare aspergillari. In 8/81 BAL positivi, ovvero circa nel 10% dei casi, erano presenti più patogeni contemporaneamente e contribuivano eziologicamente alla genesi del processo patologico.

Sulla scorta di tali dati si suggerisce che i regimi di profilassi siano prescritti in accordo all'epidemiologia locale ed al tipo di organo trapiantato.

■ LA BIOPSIA TRANSBRONCHIALE (TBB)

La TBB è una procedura biptica endoscopica che consente il campionamento di parenchima polmonare. Può essere mirata nel territorio sede di un processo morboso o effettuata random nei casi di patologie diffuse (es. linfangiti carcinomatose). Deve essere effettuata in un territorio diverso da quello in cui viene eseguito il BAL, in sede solitamente periferica, mirata secondo i dati radiologici. L'uso dell'amplificatore di brillantezza consente di poter meglio campionare

sedi localizzate di addensamenti già visibili alla radiografia standard del torace e di ridurre l'incidenza di complicanze per lo più rappresentate da pneumotoraci. La TBB è controindicata nei pazienti in terapia anticoagulante, che assumono FANS, piastrinopenici ($PLT < 80000$), con insufficienza respiratoria o comunque in quei malati in cui l'evenienza di uno pneumotorace determinerebbe una condizione di difficile gestione, cardiopatici (particolare attenzione andrà posta ai portatori di cardiopatia ischemica, ai pazienti a rischio di aritmie maggiori, ai pazienti con ipertensione polmonare secondaria ed ai pazienti con valvulopatia mitralica), con ipertensione arteriosa polmonare.

L'uso delle pinze ad "alligatore" consente prelievi di quantità sufficienti di parenchima polmonare e aumenta significativamente la sensibilità della metodica rispetto all'utilizzo delle pinze a "cucchiaio". Non vi è parere unanime sul numero dei campionamenti ottimale da effettuare ma la maggior parte degli endoscopisti tende ad effettuare tra le 4 ed le 6 prese biottiche. Solitamente i lobi superiori sono da evitarsi quali sedi di biopsia per il rischio che in caso di sanguinamento l'emorragia possa facilmente allagare tutto l'albero respiratorio. La biopsia deve poi essere sospesa in fissativo. Alcuni autori suggeriscono che il galleggiamento della biopsia nel fissativo o nella soluzione fisiologica sia suggestiva di un buon campionamento di parenchima polmonare. La biopsia andrà poi prontamente fissata, tagliata e andranno allestite diverse sezioni (fino a 20, secondo alcuni autori). La resa diagnostica della TBB è quanto mai operatore e "centro" dipendente: la mano dell'endoscopista e la capacità di lavorare fianco a fianco con il patologo determina il risultato finale. La TBB può essere attuata contemporaneamente al BAL (come avviene nella maggior parte dei casi) o separatamente (in questo caso solitamente dopo aver acquisito la negatività di un BAL effettuato in una precedente seduta) [6]. La TBB consente la diagnosi delle medesime patologie citate per il BAL, deve essere evitata nei casi di proteinosi alveolare, effettuata con molta cautela nelle micosi profonde per il rischio di sanguinamenti, e permette la diagnosi istologica di alcune condizioni morbose (es. tumori, BOOP) [6-8]. Se effettuata sotto controllo fluoroscopico, la verifica dell'assenza di pneumotorace al termine dell'esame è sufficiente in assenza di sintomi per escludere tale complicanza. Se la TBB non viene effettuata sotto controllo fluoroscopico, un controllo radiologico può essere effettuato, a discrezione delle politiche ed esperienze dei diversi centri di endoscopia, dopo un paio di ore dal termine della procedura di routine mentre l'emergenza di tosse, dispnea e sintomi o segni riferibili ad un possibile pneumotorace deve sempre condurre ad un Rx standard del torace. Il paziente deve comunque sempre essere tenuto in osservazione qualche ora dopo il termine della procedura.

La collaborazione del paziente che deve coordinare l'espiazione con il momento della presa biottica è fondamentale per la riuscita della procedura ma una blanda sedazione con midazolam può comunque essere attuata. La TBB può essere effettuata anche in pazienti intubati e ventilati artificialmente purché possa essere sospesa durante l'effettuazione della procedura e nelle ore immediatamente successive l'uso della pressione positiva di fine espiazione [9]. La TBB in mani esperte è un ottimo e valido strumento diagnostico che permette di aumentare sensibilmente la resa diagnostica del BAL e consente una diagnosi istologica di alcuni processi patologici polmonari, la sua resa diagnostica dipende in gran parte dalla patologia in corso, dalla capacità dell'endoscopista e dall'affinamento delle procedure di inclusioni istologiche evitando ad esempio coartazioni del tessuto e di lettura anatomo-patologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Pechkam D, Elliott MW (2002) Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. *Thorax* 57[Suppl 2]:II3-II7
2. Santamauro JT, Mangino DA, Stover DE (1999) The lung in immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 66:481-490
3. Rano A, Agusti C, Jimenez P et al (2001) Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using noninvasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56:379-387
4. Pisani RJ, Wright AJ (1992) Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 67:221-227
5. Lo Cicero S, Harari S, Parodi M (1990) Ruolo della fibrobroncoscopia e del lavaggio bronchiolo-alveolare nelle pneumopatie infettive. In: Costanzi G, Sfondrini G, Barberis M (eds) *Anatomia patologica dell'AIDS*. EMSI Ed, Roma, pp 67-70
6. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L et al (2003) Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 21:489-494
7. Mayaud C, Cadranet J (2000) A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 55:511-517
8. Cadranet J, Gillet-Juvin K, Antoine M et al (1995) Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1103-1106
9. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D et al (1997) Safety and yield of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 25:440-446



Patologia infiltrativa diffusa

Il lavaggio broncoalveolare nelle pneumopatie infiltrative diffuse

Alberto Pesci, Maria Majori

-
- INTRODUZIONE
 - TRATTAMENTO DEL LIQUIDO DI LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE
 - VALORI CELLULARI DI RIFERIMENTO
 - IL BAL NELLA DIAGNOSTICA DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE
 - Malattie infettive
 - Malattie neoplastiche
 - Proteinosi alveolare
 - Granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans
 - Sarcoidosi
 - Polmonite da ipersensibilità
 - Pneumoconiosi
 - Alveolite emorragica
 - Polmoniti eosinofile
 - Danno polmonare da farmaci
 - Connettiviti
 - *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) e polmonite interstiziale acuta (AIP)
 - Bronchiolite obliterante-polmonite organizzativa (BOOP) e polmonite organizzativa criptogenetica (COP)
 - Polmonite interstiziale non specifica (NSIP)
 - Fibrosi polmonare idiopatica (UIP)
 - Polmonite interstiziale linfocitaria (LIP)
 - Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)
 - IL BAL NELLO STAGING, PROGNOSI E MONITORAGGIO DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE
 - IL BAL NEL TRATTAMENTO DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE
 - CONCLUSIONI
-

■ INTRODUZIONE

Le pneumopatie infiltrative diffuse costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate, istologicamente, dalla presenza di un danno a carico della parete alveolare che può essere infiltrata da cellule infiammatorie/neoplastiche/fluidi/tessuto connettivo. Si parla di forme “diffuse” per sottolineare l’interessamento non solo dell’interstizio, ma anche delle strutture acinari e bronchiolari.

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è una tecnica che permette il recupero di componenti cellulari e non dalla superficie epiteliale del tratto respiratorio inferiore e differisce dal lavaggio bronchiale che consente, invece, il campionamento delle vie aeree di calibro maggiore. Il BAL, correttamente eseguito, campiona circa un milione di alveoli.

Anche se in corso di pneumopatia infiltrativa diffusa il BAL ha valore diagnostico solo in casi selezionati, spesso, nel giusto contesto clinico-radiologico può supportare un determinato sospetto diagnostico ovvero escluderlo orientando altrimenti la diagnosi [1, 2].

Il presupposto dell’utilizzo clinico del lavaggio broncoalveolare (BAL) in corso di pneumo-

patie infiltrative diffuse è la dimostrazione di una correlazione tra le cellule infiammatorie ed effettrici del BAL e quelle ottenute da campioni bioptici polmonari [3].

La procedura deve essere effettuata nelle zone con maggiore coinvolgimento all'imaging radiologico, preferibilmente utilizzando come guida la tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace.

Nelle forme diffuse le sedi ottimali, a paziente supino, sono il lobo medio e la lingua.

■ TRATTAMENTO DEL LIQUIDO DI LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE

La tecnologia del BAL non è completamente standardizzata anche se sono state pubblicate linee guida e raccomandazioni per un uso standardizzato della procedura e della processazione del materiale biologico [4, 5]. Dopo il recupero, il liquido di lavaggio broncoalveolare viene filtrato attraverso uno strato di garza chirurgica per rimuovere il muco. Solo in particolari condizioni l'aspetto macroscopico del BAL può già fornire utili indicazioni (lattescente e torbido nella proteinosi alveolare, emorragico nell'alveolite emorragica). Ne viene rilevata in un cilindro graduato la quantità totale e valutata la cellularità mediante conta delle cellule in camera di Bürker. Il liquido di lavaggio viene quindi centrifugato a 800 giri/min per 10 min (possibilmente a 4°C). Il sovratanante viene stoccato in diverse aliquote a -60° e poi utilizzato per eventuali determinazioni proteiche. Le cellule sono risospese, lavate due volte in soluzione salina tamponata con fosfati (priva di Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺) e centrifugate a 800 giri/min per 10 min (possibilmente a 4°C). Il sedimento cellulare finale viene in parte citocentrifugato su vetrini per essere analizzato con metodiche citologiche e immunocitochimiche ed in parte trattato per l'analisi citofluorimetrica. Analisi di routine comprendono la conta cellulare differenziale e la determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie.

I diversi tipi cellulari (macrofagi alveolari, linfociti, neutrofilo ed eosinofili) sono identificati (colorazione di May Grunwald Giemsa) mediante criterio morfologico che permette, inoltre, di apprezzare alterazioni cellulari a volte di per sé patognomoniche: es. presenza di cellule neoplastiche, cellule con effetti citopatici da infezione virale, siderofagi, etc. La conta cellulare differenziale viene effettuata utilizzando un microscopio ottico a x1000 contando 200-500 cellule in campi random. Vengono contati ed espressi come percentuale delle cellule totali: macrofagi, linfociti, neutrofilo ed eosinofili. Nel citocentrifugato possono essere anche evidenziate cellule epiteliali ciliate di origine bronchiale e cellule epiteliali piatte di origine orofaringea. Tali cellule devono essere contate ma non incluse nella conta cellulare differenziata. Si dice che un BAL ben eseguito deve contenere meno del 5% di cellule epiteliali ciliate e meno dell'1% di cellule epiteliali piatte. In aggiunta alla colorazione normale di May Grunwald Giemsa, speciali colorazioni possono essere utilizzate in relazione ad un determinato sospetto clinico: es. colorazione per il ferro (*Perl*) nel sospetto di alveolite emorragica, colorazione di *Papanicolau* per l'identificazione di cellule neoplastiche o inclusioni nucleo-citoplasmatiche virali, colorazione *Oil red* nel sospetto di polmonite lipoidea, colorazione *PAS* nel sospetto di proteinosi alveolare. Nell'ipotesi di forme infettive risultano utili le colorazioni *gram* (batteri), *Ziehl Nielsen* (micobatteri), *Silver-Metenamina* (funghi).

Per l'analisi dei markers di superficie (es. fenotipo linfocitario) vengono impiegate metodiche di immunocitochimica o metodiche di citometria a flusso attraverso l'uso di anticorpi monoclonali. I vantaggi di quest'ultima metodica rispetto alla prima consistono nel fatto che permette l'analisi contemporanea di più parametri (anche fino a 8 contemporaneamente), di grandi quantità di cellule in tempi brevi, infine consente di eseguire ulteriori analisi a posteriori sui dati in memoria.

Indagini immunocitochimiche possono essere utilizzate per la individuazione di cellule *CD1a* (sospetto di granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans).

In citofluorimetria il panel di anticorpi monoclonali utilizzati routinariamente sono il *CD3* (linfociti T), *CD19/CD20* (linfociti B), *CD4* (linfociti T helper), *CD8* (linfociti T suppressor), *CD16CD56* (*natural killer*). Solo in casi particolari (quando i linfociti B sono superiori all'8%) si quantificano le catene leggere di superficie Kappa e Lambda.

■ VALORI CELLULARI DI RIFERIMENTO

In soggetti sani non fumatori la cellularità del BAL è di circa 170000-200000 cellule/ml e la popolazione cellulare predominante sono i macrofagi alveolari che costituiscono l'80%-90% delle cellule totali. I linfociti costituiscono il 5%-15%, circa il 70% sono linfociti T con un rapporto *CD4/CD8* dell'1,5-2, l'1% sono linfociti B e il 10%-20% sono cellule *natural killer*. I polimorfonucleati neutrofili (PMN) sono l'1%-3%, gli eosinofili sono <1% così pure i mastociti [6]. In individui fumatori si osserva aumento della cellularità totale (200000-300000 cellule/ml) e modesto incremento della popolazione neutrofila (3%-5%) [6].

In pazienti con pneumopatie infiltrative diffuse possono verificarsi variazioni nella resa e nella conta cellulare differenziale; peraltro, anche variabili quali l'età, abitudine tabagica, assunzione di farmaci, tecnica di esecuzione del BAL, tecnica di trattamento del BAL possono influenzarne il reperto. La fibrobroncosopia può provocare traumatismi con conseguente presenza di abbondanti emazie. Un trattamento del campione o una colorazione non adeguati possono condizionare l'identificazione cellulare al microscopio.

Campioni non soddisfacenti contengono meno di due milioni di cellule in totale, cellule epiteliali ciliate >5%, cellule epiteliali piatte oro-faringee >1%, essudato mucopurulento, eccessive emazie da traumatismo, cellule degenerate per cattiva conservazione.

La determinazione di componenti non cellulari (immunoglobuline, mediatori della flogosi, citochine etc.) è complessa e l'utilizzo controverso a causa della variabilità del recupero. Queste componenti vengono espresse come unità/mg di albumina o come unità/ml di BAL.

■ IL BAL NELLA DIAGNOSTICA DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE

Il BAL nelle pneumopatie infiltrative diffuse è utilizzato a fini clinici nella diagnostica, *staging*, monitoraggio e terapia (proteinosi alveolare).

Il BAL è diagnostico in caso di malattie infettive, malattie neoplastiche, proteinosi alveolare e granulomatosi a cellule di Langerhans polmonare.

Malattie infettive

In questo capitolo faremo solo pochi cenni all'utilizzo del BAL nelle forme infettive in quanto già esaminate in un altro capitolo. L'isolamento dei seguenti germi nel BAL risulta essere diagnostico: *Pneumocystis jiroveci* (Fig. 1), *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides* spp., *Legionella*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatididis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Respiratory Syncytial Virus*.

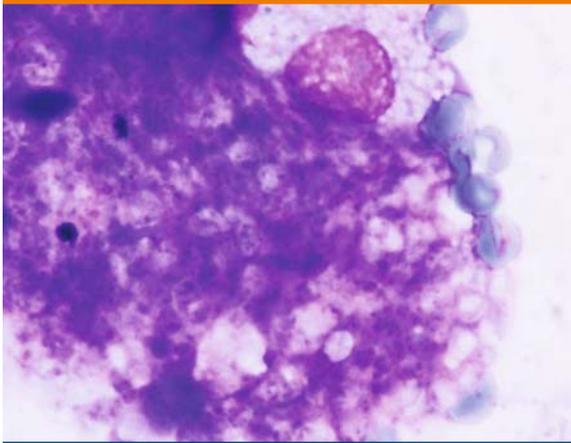


Fig. 1. Sedimento di BAL in soggetto immunodepresso con polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Accanto ad un macrofago alveolare è presente essudato con aspetto schiumoso. L'aspetto schiumoso è determinato dalla presenza di cisti sia otticamente vuote sia contenenti trofozoiti (May Grunwald Giemsa, x1000)

Germi il cui isolamento non è diagnostico ma può orientare la diagnosi ed il trattamento sono: *herpes simplex*, *cytomegalovirus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus*, micobatteri atipici, batteri (cfu>10⁴).

Malattie neoplastiche

La valutazione citologica delle cellule ottenute con il BAL può essere utile nella diagnosi di tumori polmonari periferici (non visibili endoscopicamente) sia primitivi che secondari, infatti la sua resa diagnostica è del 65%-70% [7]. Nel carcinoma bronchiolo-alveolare l'analisi del sedimento del BAL consente spesso di ritrovare cellule neoplastiche alveolari ben differenziate (Fig. 2); tale reperto però non consente di differenziarlo dall'adenocarcinoma primitivo o dall'adenocarcinoma metastatico polmonare. La resa diagnostica varia, a seconda delle casistiche dal 70% al 93% [8, 9]. Nella linfangite carcinomatosa il sedimento del BAL permette spesso di osservare la presenza di cellule neoplastiche (65%-83%) ed un aumento aspecifico della popolazione linfocitaria [9, 10]. Va segnalato che i pneumociti reattivi ed iperplastici di II tipo che si osservano nel sedimento del BAL in corso di diverse polmoniti interstiziali idiopatiche e nella fase organizzativa del danno alveolare diffuso possono mostrare atipie tali da essere confusi con cellule tumorali (Fig. 3).

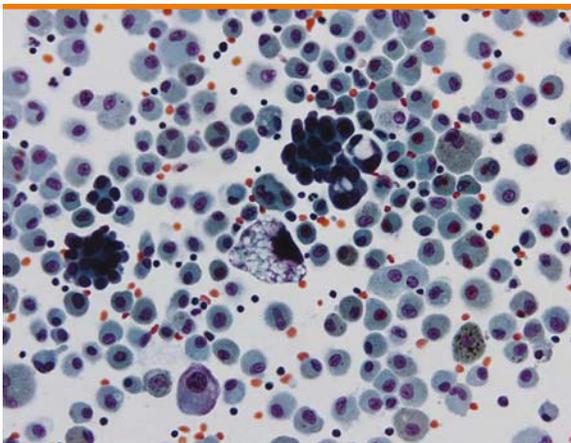


Fig. 2. Sedimento di BAL in soggetto affetto da carcinoma bronchioloalveolare. Immersi in un tappeto di macrofagi alveolari frammiti a pochi linfociti, si osservano due aggregati di cellule ipercromatiche con aspetti di atipia (Papanicolau, x100)

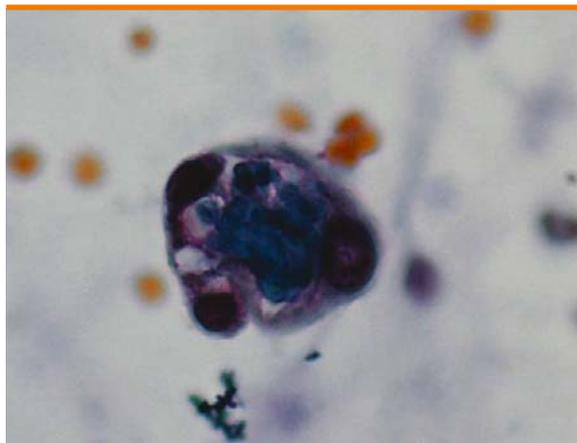


Fig. 3. Sedimento di BAL in corso di ARDS. Immerso in un tappeto di polimorfonucleati neutrofilici ed emazie, si osserva un aggregato cellulare con note di atipia. Al centro del cluster cellulare si osserva materiale amorfo. Tale reperto va interpretato come aggregato di pneumociti iperplastici di II tipo frammentati a frammento di membrana ialina (Papanicolaou, x1000)

Occasionalmente il BAL può essere utile nella diagnosi di linfoma polmonare rivelando la presenza di un aumentato numero di linfociti che opportunamente studiati rivelano aspetti neoplastici [11, 12].

Proteinosi alveolare

Nella proteinosi alveolare il BAL può evitare la necessità di una biopsia in quasi tutti i casi. Va considerata la diagnosi di proteinosi alveolare se, nell'opportuno contesto clinico-radiologico, già all'analisi macroscopica, il BAL si presenta opaco e lattescente [4]. La microscopia ottica evidenzia un sedimento cellulare caratterizzato da poche cellule, grandi corpi acellulati su uno sfondo di materiale amorfo eosinofilo. Il materiale proteinaceo è tipicamente positivo alla colorazione PAS e negativo a quella con Alcian blue. I macrofagi presenti sono ingolfati da materiale PAS-positivo (Fig. 4). Infine, l'esame in microscopia elettronica rivela la presenza di strutture lamellari concentriche (corpi lamellari). Tutte queste caratteristiche risultano essere diagnostiche [4, 13].

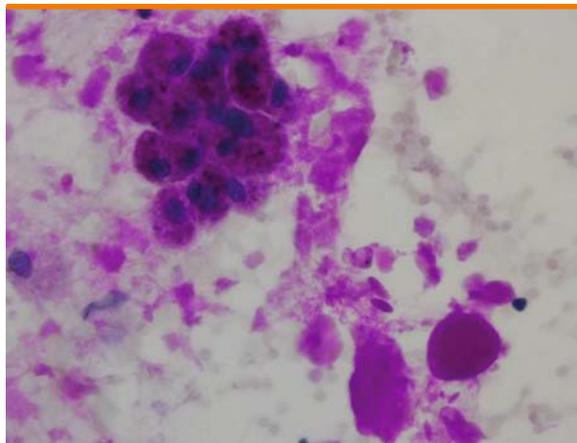


Fig. 4. Sedimento di BAL in soggetto affetto da proteinosi alveolare. Si osserva un aggregato di macrofagi alveolari intensamente PAS-positivi immersi in sedimento di materiale amorfo PAS positivo. Si osserva anche un grosso corpo rotondeggiante acellulato PAS positivo (PAS, x400). Tale reperto è diagnostico di proteinosi alveolare

Granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans

Il BAL è caratterizzato da un aumento della cellularità totale, della percentuale dei neutrofili e, talora, degli eosinofili, tale reperto sono però aspecifici. Risulta diagnostico, invece, nel giusto contesto clinico-radiologico, il riscontro di una percentuale di cellule di Langerhans (CD1+) superiore al 5% (Fig. 5) [4, 14]. Va comunque segnalato che le cellule CD1+ possono essere ritrovate in numero aumentato nel BAL di soggetti forti fumatori [15] o con altre pneumopatie infiltrative diffuse [16], in tali condizioni tuttavia esse difficilmente superano il 4%. Al contrario un numero di cellule CD1+ normale non esclude la diagnosi di granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans (sensibilità di circa il 50%) [4].

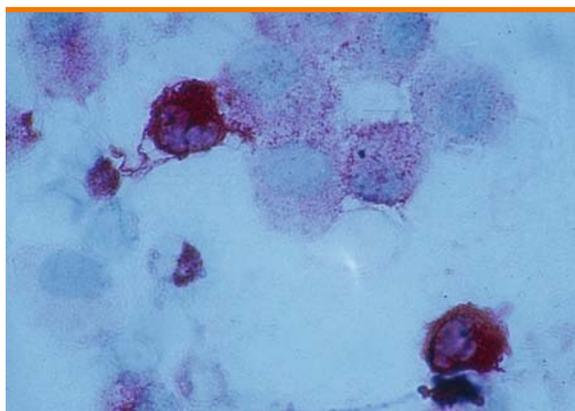


Fig. 5. Sedimento di BAL in soggetto affetto da granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans. Accanto ad alcuni macrofagi debolmente colorati si apprezzano due cellule mononucleari (con ampia piega nucleare) con intensa colorazione immunocitochimica rossa per l'anticorpo monoclonale anti-CD1. Tale reperto risulta diagnostico quando il numero delle cellule CD1+ supera il 5% (colorazione immunocitochimica con anticorpo monoclonale anti-CD1, rivelatore Fast Red)

In altre condizioni, quali la sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, pneumoconiosi, alveolite emorragica, polmonite eosinofila, danno polmonare da farmaci, connettiviti, danno alveolare diffuso (DAD), bronchiolite obliterante-polmonite organizzativa e polmoniti interstiziali idiopatiche (NSIP, UIP), il BAL non fornisce un reperto patognomonico, ma, nel giusto contesto clinico-radiologico, può essere di ausilio diagnostico. Addirittura in talune occasioni il BAL può ridirigere la diagnosi verso patologie che non erano ancora state prese in considerazione nella diagnostica differenziale.

Sarcoidosi

Il sedimento del BAL è caratterizzato da un aumento della cellularità totale e della percentuale dei linfociti (>16%) (Tabella 1), anche se il reperto di linfocitosi non è né sensibile né specifico. I linfociti sono di fenotipo prevalente CD4+ per cui si riscontra un rapporto CD4/CD8 aumentato. Un rapporto CD4/CD8>3,5 ha una sensibilità del 53% ed una specificità del 94%, ed è di ausilio diagnostico nei casi in cui non è possibile la conferma istologica [4, 17] (Tabella 2). Una ratio CD4/CD8<1 ha un valore predittivo negativo del 100%. Tuttavia è segnalato che circa il 20% dei pazienti con sarcoidosi possono avere nel BAL una ratio CD4/CD8 normale o ridotta [18]. La diagnosi risulta essere improbabile anche quando nel sedimento del BAL si osservano neutrofili >2% ed eosinofili >1%. I classici reperti di linfocitosi e di aumento delle cellule CD4+ non sono costanti bensì possono variare in relazione alla durata e allo stato di attività della malattia. Né l'entità della linfocitosi né la percentuale di attivazione di queste cellule hanno valore prognostico o possono orientare il trattamento [1, 4, 19].

Tabella 1. Patologie polmonari caratterizzate da alveolite linfocitaria

Sarcoidosi
Berilliosi
Polmonite da ipersensibilità
Silicosi
Polmonite interstiziale linfocitaria (LIP)
Polmonite linfocitaria da farmaci
Connettiviti (per es. sindrome di Sjogren)

Tabella 2. Ratio CD4/CD8 nel BAL di diverse pneumopatie infiltrative diffuse

Aumentata	Normale	Ridotta
Sarcoidosi	Tubercolosi	Polmonite da ipersensibilità
Berilliosi	Linfangioleiomiomatosi	Silicosi
Morbo di Crohn		Farmaci
Artrite reumatoide		BOOP
Cirrosi biliare primitiva		Infezione da HIV

BOOP=bronchiolite obliterante polmonite organizzativa; HIV=human immunodeficiency virus

Polmonite da ipersensibilità

La polmonite da ipersensibilità è caratterizzata dalla presenza di percentuali di linfociti nel BAL (spesso >50% e talora fino al 90%) raramente riscontrabili in altre pneumopatie. Vi è una netta prevalenza di linfociti CD8+ con la ratio CD4/CD8 solitamente ridotta (<1). Alcuni autori hanno evidenziato casi di polmonite da ipersensibilità con linfocitosi a prevalenza CD4 e con ratio CD4/CD8 superiore a 3,5 [18], suggerendo che la ratio CD4/CD8 ha un limitato potere diagnostico. I T linfociti sono a fenotipo CD3+/CD8+/CD56+/CD 57+ [1, 20, 21]. Una neutrofilia nel BAL è indice di esposizione recente o di malattia in fase avanzata fibrosante [20]. La presenza di macrofagi schiumosi e mastociti (>1%) è un reperto costante (Fig. 6) [22]. Un simile pattern (alveolite linfocitaria CD8+, macrofagi schiumosi, mastociti) si può osservare anche nella tossicità polmonare da farmaci, nella polmonite organizzativa criptogenetica e nella polmonite interstiziale nonspecifica (NSIP) (Tabelle 1 e 2). Infine il riscontro di alveolite T linfocitaria con riduzione della ratio CD4/CD8 in un soggetto asintomatico esposto a un possibile antigene scatenante non è da considerare come un indice di malattia bensì solo di esposizione.

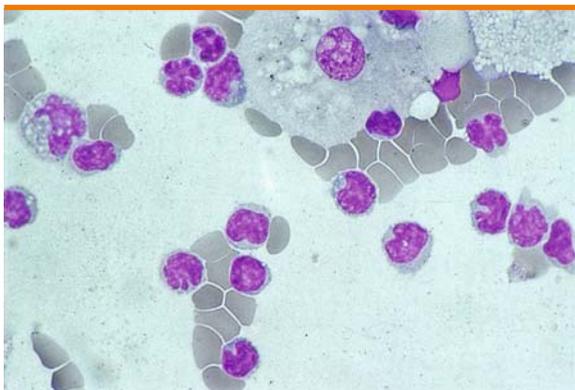


Fig. 6. Sedimento di BAL in soggetto affetto da polmonite da ipersensibilità. È presente un cospicuo numero di linfociti con segni di attivazione (nucleo indentato ed ampio citoplasma) accanto ad alcuni macrofagi con citoplasma di aspetto schiumoso (May Grunwald Giemsa, x1000)

Pneumoconiosi

La presenza di particelle di polvere nei macrofagi alveolari talora birifrangenti (indice di esposizione ai silicati) o di corpi dell'asbesto (corpi ferruginosi) (Fig. 7) o la presenza di cellule giganti con segni di cannibalismo (Fig. 8) (indice di esposizione a metalli duri) nel BAL indirizzano verso l'esposizione a polveri, fibre o sostanze inorganiche potenzialmente patogene [23]. Va comunque sottolineato che normalmente l'inquinamento ambientale sottopone qualsiasi individuo ad inalare particelle inorganiche, di cui si può trovare traccia nel BAL, e che quindi tali reperti non possono essere diagnostici ma sono solo un segno di avvenuta esposizione. Nel BAL di pazienti con silicosi semplice si riscontrano un aumento di macrofagi alveolari e linfociti (Tabb. 1 e 2). Nelle forme avanzate con fibrosi massiva si osserva, invece, un aumento di neutrofili polimorfonucleati [24]. I lavoratori esposti ma non affetti da malattia possono presentare un aumento di linfociti che permette di ipotizzare la presenza di una alveolite subclinica. Nei soggetti esposti all'inalazione di amianto il numero di corpi ferruginosi presenti nel BAL è proporzionale a quello riscontrabile nei tessuti [25].

L'analisi mineralogica con microscopia ottica ed elettronica del BAL permette di confermare l'avvenuta esposizione o altresì di svelare esposizioni misconosciute [26].

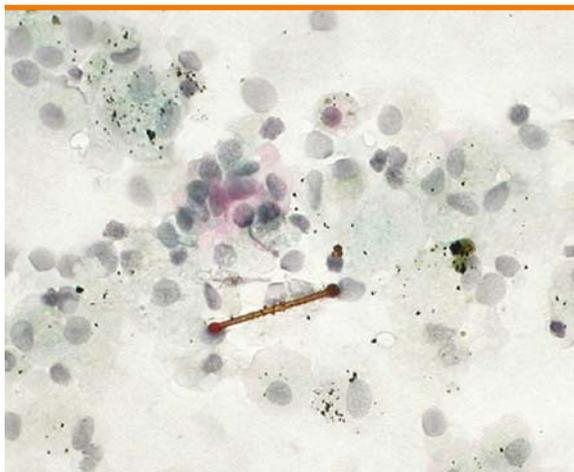


Fig. 7. Sedimento di BAL in soggetto esposto ad amianto. In mezzo ad un sedimento cellulare, caratterizzato da macrofagi alveolari con note di antracosi, spicca un corpo dell'asbesto con aspetto biclavato (Papanicolaou, x100). Tale aspetto non è indice di malattia ma solo di esposizione

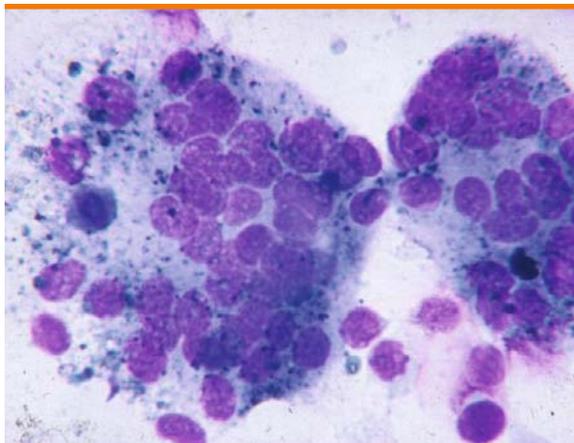


Fig. 8. Sedimento di BAL in soggetto esposto all'inalazione di metalli duri. Nel sedimento accanto ad alcuni macrofagi alveolari si osservano due gigantesche cellule giganti mononucleate con aspetti di cannibalismo (fagocitosi di cellule mononucleate) (May Grunwald Giemsa, x400)

Alveolite emorragica

È un reperto comune a diverse patologie (granulomatosi di Wegener, poliangite microscopica, sindrome di Goodpasture, emosiderosi polmonare idiopatica, connettiviti, reazioni da farmaci etc.) che può essere di entità tale da influenzare l'aspetto macroscopico del BAL (recupero francamente ematico) suggerendo la diagnosi ovvero essere diagnosticata anche in caso di sanguinamento occulto. Il riscontro, poi, nel BAL di macrofagi carichi di emosiderina (siderofagi), indice di sanguinamento verificatosi/insorto da almeno 48 h, permette di discriminare tra sanguinamento dovuto al traumatismo endoscopico e alveolite emorragica vera e propria [4, 27, 28].

Nella granulomatosi di Wegener gli autoanticorpi C-ANCA sono dimostrabili nel sovrantante del BAL; non è chiaro se possano avere un valore predittivo dell'evoluzione [29]. Nel follow-up dei pazienti con vasculiti o connettiviti il BAL viene utilizzato in caso di nuovi infiltrati polmonari per dirimere tra la possibilità di ripresa di malattia, infezione opportunistica o danno da farmaci (ciclofosfamide e metotrexate).

Polmoniti eosinofile

La presenza di eosinofilia isolata nel BAL superiore al 25% deve indurre il sospetto di una polmonite eosinofila (acuta o cronica), una sindrome di Churg Strauss, polmonite eosinofila da farmaci o eosinofilia da parassitosi (Tabella 3) [4, 30, 31] (Fig. 9). Nel giusto contesto clinico-radiologico, la presenza di un'eosinofilia di tale entità permette, quindi, di porre diagnosi evitando il ricorso alla biopsia polmonare. Gli eosinofili sono spesso degranulati ed è frequente osservare macrofagi alveolari in disfacimento. Nel sovrantante è possibile evidenziare un forte aumento dell'ECP.

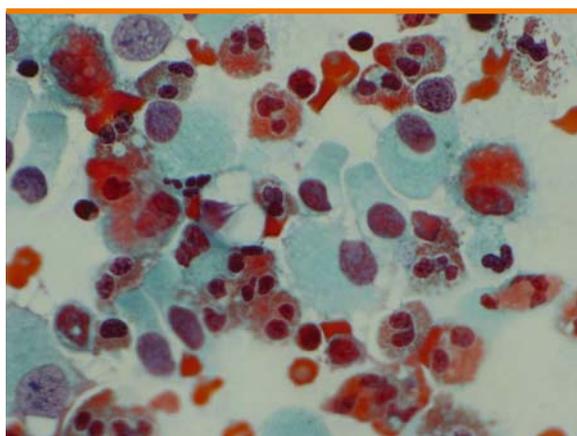


Fig. 9. Sedimento di BAL in soggetto affetto da polmonite eosinofila cronica. Il sedimento è caratterizzato da un abbondante (>50%) componente di polimorfonucleati eosinofili (caratterizzati dal classico nucleo bilobato e granuli citoplasmatici) accanto ad alcuni macrofagi alveolari (Papanicolaou, x400)

Tabella 3. Patologie polmonari caratterizzate da alveolite eosinofila

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| • Polmonite eosinofila acuta | • Polmonite eosinofila cronica |
| • Sindrome di Churg Strauss | • Sindrome ipereosinofila |
| • Eosinofilia polmonare tropicale | • Polmonite eosinofila da farmaci |

La presenza di eosinofilia nel BAL (eosinofili superiori al 5% delle cellule totali) è riportata nel 5% circa dei pazienti sottoposti a questa procedura per diverse cause; nel 40% dei casi si tratta di soggetti affetti da pneumopatie infiltrative diffuse, in quest'ambito poi, i livelli di eosinofilia più elevati (>25%) sono riscontrati in corso di polmonite eosinofila cronica e nella malattia di Churg Strauss [30-32].

Danno polmonare da farmaci

Molti farmaci possono causare danno polmonare, tra quelli più frequentemente implicati vi sono l'amiodarone, il metotressato ed altri chemioterapici. L'analisi del BAL in questi casi può evidenziare la presenza di atipie cellulari, frammenti lipoproteici, alveolite linfocitaria, alveolite neutrofila, alveolite eosinofila, alveolite emorragica, aumento dei macrofagi con aspetto schiumoso (tesaurismi), macrofagi con inclusioni lipidiche [33]. Va comunque sottolineato che uno stesso farmaco può causare diversi tipi di reazione tissutale polmonare, anche in sequenza (Tabella 4).

Tabella 4. Il BAL nelle pneumopatie farmaco-indotte

Farmaci	Danno indotto	Aspetto del BAL
Bleomicina, ciclofosamide, metotressato, nitrosourea, busulfan	Reazione citotossica Frammenti lipoproteici	Atipie cellulari Aumento eosinofili
Acebutololo, amiodarone, azatioprina, bleomicina, busulfan, ciclofosamide, metotressato*, nitrofurantoina, sali d'oro, sulfasalazina, propranololo	Alveolite linfocitaria Aumento linfociti T CD8+	Linfocitosi >40% Riduzione ratio CD4/CD8
Bleomicina, busulfan	Alveolite neutrofila	Aumento neutrofili
Ampicillina, bleomicina, nitrofurantoina, penicillina, sulfasalazina, tetraciclina	Alveolite eosinofila	Aumento isolato degli eosinofili (>25%)
Amfotericina B, penicillamina	Alveolite emorragica	Emazie e siderofagi
Amiodarone	Tesaurismi	Aumento macrofagi con aspetto schiumoso
Olio minerale	Polmonite lipidica	Macrofagi alveolari con inclusioni citoplasmatiche otticamente vuote e colorate in rosso con la colorazione Oil Red

*anche aumento T CD4+

Proprio il metotressato, ad esempio, oltre ad una polmonite interstiziale cronica può causare, anche se meno frequentemente, polmonite organizzativa-bronchiolite obliterante (BOOP), DAD ed edema polmonare. La maggior parte dei pazienti presenta nel BAL un'alveolite T linfocitaria ad alta intensità a prevalente fenotipo CD4+. Sono stati, però, descritti anche casi a prevalente fenotipo CD8+. In alcuni casi è stata riportata neutrofilia. Il BAL è utile soprattutto per escludere forme infettive opportunistiche. La presenza nel sedimento del BAL di cellule epiteliali atipiche può rappresentare un segno precoce di evoluzione verso la fibrosi polmonare [34].

Un aspetto comune del BAL di pazienti trattati con amiodarone con e senza interessamento polmonare è la presenza di numerosi macrofagi "schiumosi". Nei pazienti con lesioni polmonari si osserva invece un'alveolite mista (Tabella 5) caratterizzata da un aumento dei linfociti, dei neu-

trofili e degli eosinofili. I linfociti risultano essere in prevalenza T CD8+ (Tabella 2). Tali aspetti possono essere utili alla conferma della diagnosi ma non hanno valore prognostico [35].

Tabella 5. Patologie polmonari caratterizzate da alveolite mista linfociti e neutrofili

Polmonite organizzativa criptogenetica (COP)
Bronchiolite obliterante-polmonite organizzativa (BOOP)
Connettiviti (es. dermatopolimiosite)
Polmonite interstiziale non specifica (NSIP)
Polmoniti da ipersensibilità croniche

Connettiviti

Una malattia interstiziale diffusa complica il decorso di una connettivite in circa il 5% dei casi e ne è spesso un indice prognostico sfavorevole. Il tipo di interessamento polmonare è il più vario, spaziando da una polmonite interstiziale (NSIP) a quadri di BOOP, fino a forme di fibrosi interstiziale diffusa, del tutto simili alla fibrosi polmonare idiopatica. Il BAL riflette questi eventi patologici rivelando un aumento dei linfociti o neutrofili/eosinofili o di ambedue le componenti cellulari (alveolite mista) (Tabella 6) [36]. Anche in pazienti asintomatici dal punto di vista respiratorio e con lastra del torace normale, il BAL può rilevare alterazioni delle componenti cellulari (Tabella 6). L'importanza prognostica di tale alveolite subclinica in corso di connettivite non è ancora conosciuta [36]. Una alveolite T-lymfocitaria subclinica è stata osservata anche in corso di crioglobulinemia mista [37]. In questo caso l'alveolite subclinica non si è dimostrata predittiva, in un follow-up di 5 anni, di manifesta malattia interstiziale diffusa.

Tabella 6. Il BAL nelle connettiviti

Malattia	Con pneumopatia infiltrativa diffusa	Senza pneumopatia infiltrativa diffusa
S. Sjogren primaria	Neutrofili, linfociti (CD8+)	Linfociti (CD4+)
S. Sjogren secondaria	Neutrofili, linfociti	Linfociti
Sclerosi sistemica	Neutrofili, ± eosinofili, ± linfociti	Neutrofili, ± linfociti, ± eosinofili
Artrite reumatoide	Neutrofili, ± linfociti, ± eosinofili	Linfociti (CD4+)
Lupus eritematoso sistemico	Neutrofili, Linfociti	Linfociti
Malattia mista tessuto connettivo	Neutrofili	Neutrofili
Dermato-polimiosite	?	Neutrofili, ± linfociti
Spondilite anchilosante	?	Linfociti, ± neutrofili
Crioglobulinemia mista	?	Linfociti

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) e polmonite interstiziale acuta (AIP)

L'ARDS e l'AIP sono caratterizzate a livello istopatologico dalla presenza di DAD, nell'ARDS è possibile identificare un evento eziologico scatenante (sepsi, trauma, intervento chirurgico, trasfusioni, etc.), mentre nell'AIP no. Nella fase precoce dell'ARDS e dell'AIP, il sedimento del BAL è caratterizzato da un marcato incremento dei neutrofili (>50%) (Tabella 7), mentre in quella tardiva predominano linfociti ed eosinofili. La persistenza di un elevato numero di neutrofili anche nella fase tardiva è considerato un indice prognostico sfavorevole [38, 39]. Nel sedimento, si possono osservare anche pneumociti di II tipo attivati ed aggregati in clusters con atipie morfologiche simil-tumorali (Fig. 3) [40]. Nel sovrinatante sono state riscontrate concentrazioni aumentate di radicali tossici

dell'ossigeno, proteasi e citochine (TNF-alpha, IL-1 e 8). Nei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva per manifestazioni respiratorie, il BAL risulta di particolare utilità clinica per differenziare l'ARDS da: 1) alveolite emorragica (emazie e siderofagi); 2) polmonite eosinofila acuta (spiccato incremento della popolazione eosinofila); 3) polmonite acquisita da ventilatore (presenza di organismi intracellulari [ICO] ed esami colturali con carica batterica $>10^4$ cfu/ml); 4) neoplasie a rapida progressione come linfangite carcinomatosa, linfoma e leucemia acuta; 5) infezioni opportuniste polmonari (*Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirus, *Aspergillus*, etc.) con associato DAD [41].

Tabella 7. Patologie polmonari caratterizzate da alveolite neutrofila

Fibrosi polmonare idiopatica (UIP)
 Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)
 Polmonite interstiziale non specifica (NSIP) variante fibrotica
 Connettiviti (per es. sclerodermia)
 Asbestosi in fase fibrotica
 Polmonite interstiziale acuta (AIP)
 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Bronchiolite obliterante-polmonite organizzativa (BOOP) e polmonite organizzativa criptogenetica (COP)

Il fenomeno istopatologico BOOP non è altro che la fase riparativa successiva a insulti polmonari di varia natura (infettivi, immunologici, tossici). Si parla di COP in caso di forma idiopatica. Il BAL nella BOOP/COP è caratterizzato da un aumento della cellularità totale con riduzione percentuale della popolazioni macrofagica ed aumento di quella linfocitaria ($>40\%$), neutrofila e eosinofila (alveolite mista, Tabella 5) [42, 43]. I linfociti presentano una riduzione della ratio CD4/CD8, la presenza di un numero elevato di linfociti è un fattore predittivo di buona risposta alla terapia steroidea. Sono presenti macrofagi schiumosi e percentuali aumentate di mastociti e plasmacellule [42, 44].

Il pattern misto (aumento dei linfociti CD8+, neutrofilo e talora eosinofilo) non è specifico e lo si può osservare in corso di alveoliti allergiche estrinseche, polmonite interstiziale non specifica e polmonite da farmaci [45].

Polmonite interstiziale non specifica (NSIP)

Circa un 50% dei casi presenta una linfocitosi con rapporto CD4/CD8 ridotto associata ad aumento dei neutrofilo (NSIP-cellulata) simile a quello osservabile in corso di BOOP (Tabella 5) [45]. In un'altra metà dei casi è presente un incremento dei neutrofilo e degli eosinofilo (NSIP-fibrotica). Queste due alterazioni del sedimento del BAL possono essere presenti contemporaneamente. Il BAL non permette di discriminare tra una fibrosi polmonare idiopatica (UIP) e una NSIP-fibrotica [46].

Fibrosi polmonare idiopatica (UIP)

Nel BAL, nel 70%-90% dei casi, si osserva un aumento delle cellule totali e della percentuale di polimorfonucleati neutrofilo ($>5\%$) che correlano con l'estensione delle lesioni reticolari in HRTC (Tabella 7). Nel 40%-60% dei casi possono essere aumentati anche i polimorfonucleati eo-

sinofili (>5%). È inoltre riportato anche un aumento dei linfociti nel 10%-20% dei casi. Tale quadro non si differenzia dalla maggior parte delle polmoniti interstiziali idiopatiche o da quello osservabile in altre patologie polmonari fibrosanti (polmoniti da ipersensibilità croniche, NSIP fibrotica, asbestosi, etc.) [1, 6, 46, 47]. Un aumento isolato dei linfociti deve far escludere la possibilità di UIP. Questo valore predittivo negativo del BAL è così importante che nelle recenti linee guida congiunte ATS ed ERS sulla fibrosi polmonare idiopatica il BAL viene assunto come uno dei quattro criteri maggiori per porre la diagnosi clinica in assenza di biopsia chirurgica [48]. Il numero od il tipo di cellule del BAL non hanno valore prognostico e non sono quindi consigliabili controlli seriati nel tempo per controllare l'evoluzione o la risposta al trattamento [46, 47].

Durante le fasi accelerate di malattia, dovute al sovrapporsi di un DAD, il BAL si caratterizza, come nell'AIP e nell'ARDS, per la presenza di marcata neutrofilia (>50%) e presenza di pneumociti di II tipo attivati [49].

Polmonite interstiziale linfocitaria (LIP)

Il BAL si caratterizza per la presenza di un'alveolite T linfocitaria ad alta intensità a prevalente fenotipo CD4+ senza caratteri di monoclonalità (Tabella 1) [50].

Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)

Il BAL contiene numerosi macrofagi alveolari con inclusioni caratteristiche bronzo-dorate e antracotiche, indistinguibili da quelle che si possono osservare nei fumatori. L'assenza di queste cellule rende la diagnosi di DIP improbabile. È segnalato anche un aumento percentuale dei polimorfonucleati neutrofili, degli eosinofili e talora dei linfociti [46, 50].

■ IL BAL NELLO STAGING, PROGNOSI E MONITORAGGIO DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE

Anche se, genericamente, in passato era stato suggerito che una linfocitosi del BAL avesse aspetti prognostici positivi (fibrosi polmonare idiopatica e sarcoidosi) [1, 2, 4, 6], al momento è ancora aperto il dibattito se il BAL sia utile per stabilire l'attività di malattia e abbia quindi valore prognostico nell'ambito delle pneumopatie infiltrative diffuse. Allo stesso modo non esistono conferme dell'utilità di BAL seriati nel tempo ai fini del monitoraggio della malattia e delle decisioni terapeutiche [1, 2, 4, 6].

■ IL BAL NEL TRATTAMENTO DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE

Attualmente il BAL trova indicazione terapeutica solo nella proteinosi alveolare, quando presente insufficienza respiratoria, al fine di rimuovere meccanicamente il materiale proteinaceo dagli spazi alveolari. Generalmente viene lavato un intero polmone attraverso un tubo a doppio lume con il paziente in anestesia generale [51]. In soggetti che non possono sopportare tale metodica si sono ottenuti buoni risultati anche con BAL eseguiti in anestesia locale con quantità totali di 200-400 ml, iniettati in varie aliquote, in differenti segmenti e ripetute sedute.

CONCLUSIONI

Il BAL è diventata una procedura diagnostica standard nella maggioranza delle pneumopatie infiltrative diffuse. La tecnica è sicura, minimamente invasiva e in casi selezionati diagnostica (proteinosi alveolare, granulomatosi a cellule di Langerhans, infiltrati tumorali e pneumopatie infettive) [1-6]. In altri casi, il riscontro nella conta cellulare differenziata del BAL di una alveolite linfocitaria, neutrofila, eosinofila o mista può fornire dati utili all'orientamento clinico o utili alla diagnosi (Tabb. 1-7). Se, per esempio, i risultati del BAL sono compatibili con una determinata diagnosi nel giusto contesto clinico-radiologico (HRCT), tale reperto può essere sufficiente a porre la diagnosi. Nella diagnostica della fibrosi polmonare idiopatica il BAL svolge un ruolo predittivo negativo. Il valore clinico della procedura nella stadiazione e nel monitoraggio delle pneumopatia infiltrative è ancora discusso. L'unica indicazione all'impiego del BAL ad uso terapeutico è la proteinosi alveolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Costabel U, Guzman J (2001) Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7:255-261
2. Meyer KC (2004) The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 25:637-649
3. Semenzato G, Chilosi M, Ossi E et al (1985) Bronchoalveolar lavage and lung histology. *Am Rev Respir Dis* 132:400-404
4. Klech H, Hutter C, Costabel U (1992) Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage: report of European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir Rev* 2:47-127
5. Klech H, Pohl W (1989) Technical recommendations guidelines for bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 2:561-585
6. The BAL Cooperative Group Steering Committee (1990) Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 141:169-202
7. Linder J, Radio SJ, Robbins RA et al (1987) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors. *Acta Cytol* 31:796-801
8. Sprigmeier SC, Hackman R, Carlson JJ, McClellan JE (1983) Bronchioloalveolar cell carcinoma diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 83:278-279
9. Poletti V, Romagna M, Allen KA et al (1995) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors. *Acta Cytol* 39:472-477
10. Levy H, Horak DA, Lewis MA (1988) The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Chest* 94:1028-1030
11. Betsuyaku T (1994) Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 149:526-529
12. Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH et al (1994) Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, non-Hodgkin's and Hodgkin's disease: an evaluation of differences. *Chest* 105:514-520
13. Milleron BJ (1991) Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 144:1330-1332
14. Auerswald U (1991) Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 169:305-309
15. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C et al (1988) Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 137:406-411
16. Chollet S, Soler P, Dournovo P et al (1984) Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* 115:225-232
17. Costabel U, Bross KJ, Guzman J et al (1986) Predictive value of bronchoalveolar T cell subset for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 465:418-426
18. Drent M, Grutters JC, Mulder PH et al (1997) Is the different T helper activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 14:31-38
19. Poulter LW (1990) The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 3:943-944
20. Drent M (1993) Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure. *Eur Respir J* 6:1276-1281

21. Semenzato G, Agostini C, Zambello R et al (1986) Lung T-cells in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional analysis. *J Immunol* 137:1164-1172
22. Pesci A, Bertorelli G, Olivieri D (1991) Mast cells in bronchoalveolar lavage fluid and in transbronchial biopsy specimens of patients with farmer's lung disease. *Chest* 100:1197-1202
23. Costabel U, Teschler H (1990) Inflammation and immune reactions in interstitial lung disease associated with inorganic dust exposure. *Eur Respir J* 3:363-364
24. Christman JW, Emerson RJ, Hemenway DR et al (1991) Effects of work exposure, retirement, and smoking on bronchoalveolar lavage measurements of lung dust in Vermont granite workers. *Am Rev Respir Dis* 144:1307-1313
25. De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E et al (1987) Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 136:1219-1224
26. Ito E, Kudo R, Miyoshi M et al (1988) Transmission and scanning electron microscopic study of the same cytologic material. *Acta Cytol* 32:588-592
27. Baughman RP (1992) Bronchoalveolar lavage. *Mosby Year Book, St Louis*
28. Perez-Arellano JL, Losa Garcia JE, Garcia Macias MC et al (1992) Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol* 36:26-30
29. Hoffman GS, Sechler JMG, Gallin JI et al (1991) Bronchoalveolar lavage analysis in Wegener's granulomatosis. A method to study disease pathogenesis. *Am Rev Respir Dis* 143:401-407
30. Allen JN, Davis WB, Pacht ER (1990) Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 142:642-647
31. Pesci A, Bertorelli G, Manganelli P et al (1988) Bronchoalveolar lavage in chronic eosinophilic pneumonia. Analysis of six cases in comparison with other interstitial lung diseases. *Respiration* 54:16-22
32. Olivieri D, Pesci A, Bertorelli G (1990) Eosinophilic alveolitis in immunologic interstitial lung diseases. *Lung* S:964-73
33. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J (2004) Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25:25-35
34. Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross WL (1997) Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 52:377-379
35. Coudert B, Bailly F, Lombard JN et al (1992) Amiodarone pneumonitis bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 102:1005-1012
36. Manganelli P, Salaffi F, Pesci A (1997) Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Semin Arthritis Rheum* 26:740-754
37. Manganelli P, Salaffi F, Subiaco S et al (1996) Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus. *British J Rheumatol* 35:978-982
38. Idell S, Cohen AB (1985) Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 6:459-471
39. Nakos G, Kitsioulis EL, Tsangaris L, Lekka MD (1988) Bronchoalveolar lavage fluid characteristics of early intermediate and late phases of ARDS. *Intensive Care Med* 24:296-303.
40. Stanley MW, Henry-Stanley MJ, Gajl-Peczalska KJ et al (1992) Hyperplasia of type II pneumocytes in acute lung injury. Cytologic findings of sequential bronchoalveolar lavage. *Am J Clin Pathol* 97:669-677
41. Pesci A, Majori M, Caminati A (2004) Bronchoalveolar lavage in intensive care units. *Monaldi Arch Chest Dis* 61:39-43
42. Costabel U (1992) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 5:791-797
43. Majori M, Poletti V, Corradi M et al (2000) Bronchoalveolar lavage in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia primed by radiation therapy to the breast. *J Allergy Clin Immunol* 105:239-244
44. Pesci A, Majori M, Piccoli ML et al (1996) Mast cells in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 110:383-391
45. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H et al (1998) Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 12:1010-1019
46. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU et al (2003) BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 22:239-244
47. Haslam PL, Turton CWG, Heard A et al (1980) Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 35:9-18

48. ATS/ERS statement (2000) Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 161:646-664
49. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M et al (2004) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 22:821-826
50. Nagai S (1998) Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 4:256-260
51. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G et al (2004) Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 23:526-531

Patologia infiltrativa diffusa: correlazioni radiologiche ed endoscopiche

Claudio Bnà, Angelo Gianni Casalini, Maurizio Zompatori

INTRODUZIONE

PATTERN RADIOLOGICI DELLE PIÙ COMUNI PATOLOGIE INFILTRATIVE DIFFUSE

- Polmoniti interstiziali idiopatiche
- Asbestosi
- Linfangite carcinomatosa

- Istiocitosi X
- Linfangioleiomiomatosi
- Sarcoidosi
- Silicosi e pneumoconiosi
- Alveolite allergica estrinseca
- Polmonite cronica eosinofila (CEP)

INTRODUZIONE

La patologia infiltrativa diffusa del polmone comprende più di 100 entità patologiche; nella pratica clinica, tuttavia, il 90% dei casi patologici è riconducibile a non più di 10 malattie.

La radiologia ha un ruolo fondamentale nella diagnosi e nel *work-up* di questi pazienti. Il radiogramma del torace, grazie alla disponibilità ed ai bassi costi, costituisce il primo approccio diagnostico per imaging. Tuttavia presenta limiti considerevoli: è negativo nel 10%-15% dei pazienti sintomatici con patologia infiltrativa diffusa provata istologicamente, quando è patologico è spesso non specifico, e può facilmente trarre in inganno mimando una patologia infiltrativa in pazienti con altra patologia (es. enfisema parasettale o patologia delle piccole vie aeree) [1, 2].

La patologia infiltrativa diffusa spesso si manifesta al radiogramma del torace con un pattern reticolo-nodulare aspecifico [3]; in questi casi, per formulare un'ipotesi diagnostica, hanno un ruolo fondamentale la distribuzione delle lesioni e la storia clinica. Ciononostante, una diagnosi relativamente attendibile è possibile solo nel 23% dei casi, ed in questi solo nel 77% è risultata corretta.

La HRCT è la metodica radiologica di elezione nella diagnosi e caratterizzazione della patologia infiltrativa diffusa [4]; diversi autori riportano valori di sensibilità e specificità rispettivamente del 95% e 100% nel rilevare quadri patologici [5, 6]; una diagnosi con alta probabilità di certezza è possibile nel 50% e risulta corretta nel 93% dei casi.

La HRCT è usata di routine con i seguenti fini:

1. Diagnosi e caratterizzazione dei molteplici patterns, della distribuzione, della attività e della eventuale reversibilità del disordine infiltrativo diffuso.
2. Previsione della risposta alla terapia e della aspettativa di vita.

3. Selezione dell'area più adeguata di parenchima da sottoporre a procedure interventistiche e scelta del tipo di procedura.
4. Follow-up della malattia e valutazione dell'efficacia della terapia medica.
5. Diagnosi e valutazione di patologia associata (es. enfisema, bronchiectasie, malattia delle piccole vie aeree).

La recente introduzione di apparecchi multidettore consente di effettuare studi ad alta risoluzione volumetrici, analisi di scansioni submillimetriche del parenchima polmonare senza perdita di dati e ricostruzioni multiplanari con diversi algoritmi di ricostruzione (MIP, MINIP). Sono possibili inoltre acquisizioni dinamiche nelle varie fasi del ciclo respiratorio ed analisi funzionali e quantitative con utilizzo di programmi CAD.

■ PATTERN RADIOLOGICI DELLE PIÙ COMUNI PATOLOGIE INFILTRATIVE DIFFUSE

Polmoniti interstiziali idiopatiche

Si classificano come polmoniti interstiziali idiopatiche un gruppo eterogeneo di patologie senza una eziopatogenesi ben definita quali UIP, DIP, polmonite interstiziale acuta, NSIP, bronchiolite respiratoria con interstiziopatia; la UIP (*usual interstitial pneumonia*) è la più frequente [7].

Il pattern radiologico predominante è quello reticolare intralobulare e interlobulare (meno apprezzabile) a sede prevalentemente periferica e subpleurica, con sovertimento della architettura del lobulo secondario a fibrosi.

Negli stadi avanzati le lesioni si estendono anche ai lobi superiori, e si associano a bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione e segni di interfaccia supleurici, perivascolari e peribronchiali. Il polmone ad alveare è presente nell'80%-95% dei pazienti con UIP, delinea le fasi finali della malattia (*end stage lung*) ed è caratterizzato da lesioni cistiche a parete spessa (1-3 mm) e ben apprezzabile, prevalenti alle basi in sede subpleurica (Fig. 1) [8].

Aree di opacità a vetro smerigliato (GGO) associate a lesioni reticolari possono rappresentare fibrosi con polmone ad alveare microscopico od aree di infiammazione con elevata attività [9, 10]. Nel 10% dei pazienti rappresentano le lesioni predominanti o addirittura le uniche lesioni apprezzabili, così da suggerire diagnosi alternative sia nell'ambito di altre polmoniti in-



Fig. 1. Polmone ad alveare con lesioni cistiche disposte a più strati in sede periferica subpleurica, distorsione fibrotica dell'interstizio e bronchiectasie da trazione

terstiziali idiopatiche (soprattutto NSIP e DIP), che di altre patologie quali polmonite da ipersensibilità, edema, proteinosi alveolare, carcinoma bronchiolo alveolare [10]. In questi pazienti è necessaria una conferma bioptica.

In generale è possibile avanzare una diagnosi clinico-radiologica di UIP, senza conferma istologica, se in un adulto immunocompetente sono presenti tutti i seguenti quattro criteri maggiori e almeno tre dei criteri minori.

Criteri maggiori: 1) esclusione di altre cause di pneumopatia infiltrativa diffusa; 2) presenza di sindrome restrittiva e alterazione degli scambi gassosi; 3) aspetto radiologico HRCT compatibile con UIP (reticoli bibasali senza o con minimo *ground-glass*); 4) biopsia trans-bronchiale o BAL non suggestivi di altra patologia.

Criteri minori: 1) età superiore ai 50 anni; 2) dispnea non spiegabile con altre cause; 3) durata della malattia superiore ai 3 mesi; 4) rantoli crepitanti bibasali.

Nei casi in cui tali criteri non siano soddisfatti, il gold standard diagnostico rimane la biopsia chirurgica, in quanto la biopsia transbronchiale ha solo valore predittivo negativo.

Al BAL si riscontra un aumento del numero di cellule totali, della percentuale dei neutrofili e, non sempre, degli eosinofili; questi dati correlano con l'estensione delle lesioni reticolari rilevabili alla HRCT, ma sono peraltro comuni alla maggior parte delle polmoniti interstiziali idiopatiche ed in genere alle patologie fibrosanti [11].

Asbestosi

Il sospetto diagnostico di asbestosi si può avanzare nei pazienti con storia di esposizione all'asbesto che presentino allo studio HRCT piccoli noduli inter- ed intra-lobulari, opacità irregolari, ispessimenti settali, bande parenchimali subpleuriche, placche pleuriche e diffusi ispessimenti pleurici, aree di oligoemia a mosaico [12]. Placche pleuriche dovute ad esposizione all'asbesto e fibrotorace, se presenti, convalidano il sospetto diagnostico e nei casi avanzati facilitano una diagnosi differenziale con la fibrosi da UIP (Fig. 2) [13, 14]. Il coinvolgimento pleurico è strettamente correlato alla severità della fibrosi. Aree di *ground-glass* sono limitate e poco frequenti.

Nel BAL, da eseguirsi nei lobi inferiori, sono presenti i corpi dell'asbesto, presenti peraltro nei pazienti esposti ma non ammalati; si può riscontrare inoltre aumento dei polimorfonucleati neutrofili e dei linfociti con aumento del fenotipo CD8+ [14]. Nei casi dubbi è necessaria la biopsia chirurgica.

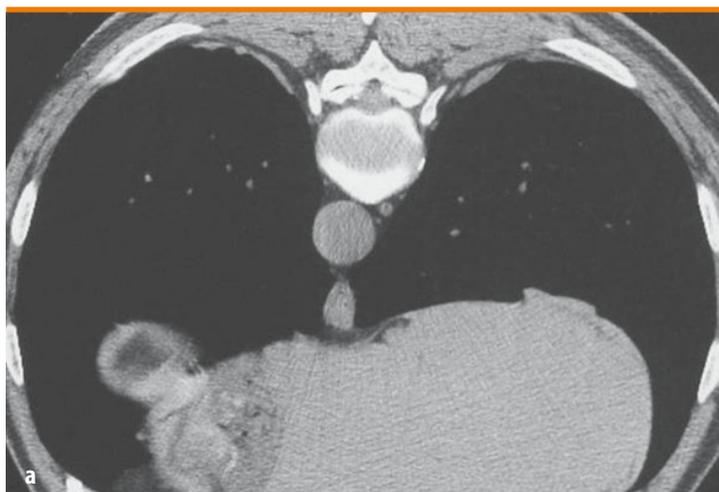
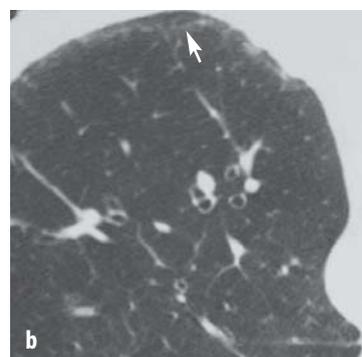


Fig. 2 a, b. Asbestosi: (a) placche pleuriche da inalazione di asbesto associate a (b) fini alterazioni interstiziali subpleuriche



Linfangite carcinomatosa

La HRCT rileva correttamente la diffusione linfangitica in più del 50% dei pazienti sintomatici con radiogramma del torace normale [15, 16]. Nei casi di tumore primitivo già conosciuto e reperti clinico-radiologici tipici, la HRCT presenta accuratezza diagnostica superiore al 90%.

I segni caratteristici sono: ispessimento liscio, il più frequente, o nodulare dei setti interlobulari, dell'interstizio broncovasale e subpleurico e delle strutture broncovasali del core lobulare (pattern reticolare o reticolo-nodulare), il tutto senza distorsione fibrotica del parenchima polmonare (Fig. 3) [17]. Possono inoltre essere presenti noduli polmonari espressione di metastasi ematogene, adenopatie ilari o mediastiniche e versamento pleurico.



Fig. 3. Ispessimento liscio dei setti interlobulari, senza distorsione fibrotica del parenchima: linfangite carcinomatosa in paziente con carcinoma gastrico

Metodiche invasive per analisi citologica (BAL, agoaspirato trans-parietale, prelievo di liquido pleurico) o istologica (biopsia trans-bronchiale o chirurgica) sono necessarie nel caso di tumore primitivo occulto. Nel sedimento del BAL sono presenti cellule neoplastiche nel 60%-70% dei casi ed un aumento generico dei linfociti [17].

Istiocitosi X

L'istocitosi X, attualmente definita "granulomatosi a cellule di Langherans del polmone" è una malattia correlata al fumo di sigaretta ad eziologia sconosciuta, che tuttavia migliora sensibilmente o si risolve del tutto se il paziente smette di fumare.

Nel 40% dei casi oltre alle lesioni polmonari sono presenti sintomi sistemici, all'apparato scheletrico e gastroenterico.

Le lesioni polmonari, rilevate con elevati valori di sensibilità e specificità allo studio HRCT [18], predominano ai lobi superiori ed in fase iniziale sono rappresentate da noduli peribronchiolari e centrolobulari, di solito di diametro inferiore ai 5 mm, espressione della reazione granulomatosa bronchiolocentrica che coinvolge le pareti dei bronchi e dei vasi. A seconda dell'attività della malattia le lesioni nodulari possono essere poche o numerose (Fig. 4).

Nelle fasi più avanzate della malattia sono presenti noduli cavitati, ispessimenti delle pareti dei bronchioli e cisti con pareti di spessore variabile da appena percettibile a diversi millimetri. Le cisti sono presenti nell'80% dei pazienti e sono le lesioni più caratteristiche della malattia (Fig. 5).



Fig. 4. Granulomatosi polmonare a cellule di Langherans: noduli parenchimali bilaterali, peribronchiolari e bronchiocentrici, alcuni dei quali con iniziale cavitazione

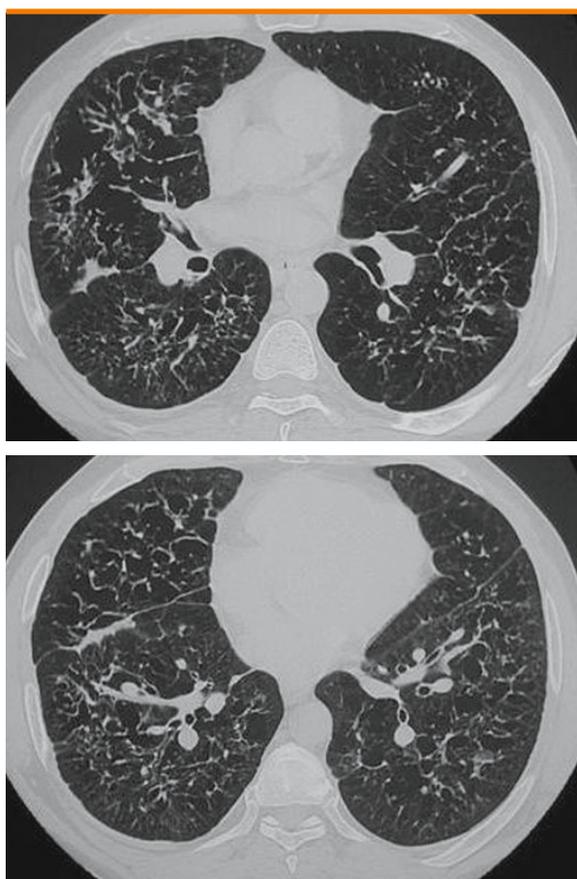


Fig. 5. Granulomatosi polmonare a cellule di Langherans: *end stage lung* caratterizzato da lesioni cistiche irregolari e bizzarre, bilaterali, ispessimenti di pareti bronchiali, espressione di fase avanzata della malattia

In un paziente fumatore, il rilievo allo studio HRCT di cisti irregolari, di forma bizzarra, a distribuzione peribronchiolare, associate a noduli centrolobulari che coinvolgono i lobi superiori è fortemente suggestivo per istiocitosi X [19].

Al BAL la cellularità totale, la percentuale dei neutrofili e degli eosinofili sono aumentate in modo aspecifico, come nei fumatori in genere. È invece diagnostico il riscontro di una percentuale di cellule di Langerhans (CD1+) superiore al 5% [20].

Linfangioleiomiomatosi

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia esclusiva delle donne in età fertile, non associata al fumo, dovuta alla proliferazione amartomatosa di cellule muscolari lisce lungo i tralci broncovasali, i vasi linfatici, e le vene polmonari; gli stessi aspetti anatomico-patologici e radiologici sono presenti nei pazienti con interessamento polmonare da sclerosi tuberosa, con eccezionali segnalazioni anche nel maschio.

I sintomi clinici più frequenti sono caratterizzati da volumi polmonari normali o aumentati, episodi di pneumotorace spontaneo, chilotorace ed emottisi [21].

Gli aspetti HRCT della LAM sono tipici e caratteristici: innumerevoli cisti a pareti sottili (spessore variabile da appena percettibile a pochi millimetri) con diametri variabili da 2 mm a 5 cm, circondate da parenchima per lo più esente da alterazioni. Caratteristica è la assenza di segni di fibrosi; solo occasionalmente sono rilevabili lesioni nodulari [22].

In una donna in età fertile con clinica concordante, il reperto HRCT di cisti di diametro uniforme, a pareti sottili, distribuite in modo diffuso, bilaterale, omogeneo e simmetrico, è virtualmente patognomonica per LAM (Fig. 6) [23].



Fig. 6. Linfangioleiomiomatosi: cisti bilaterali a pareti sottili in donna in età fertile; concomitante esile falda di pneumotorace ventrale destra

Nei pochissimi casi in cui sia necessaria una diagnosi di certezza, la resa diagnostica della biopsia trans-bronchiale è migliorata da preparati immunohistochimici specifici per i componenti del muscolo liscio (desmina o HMB-45); quasi mai si deve ricorrere alla biopsia chirurgica.

Sarcoidosi

La sarcoidosi è una malattia cronica e multisistemica ad eziopatogenesi sconosciuta; le manifestazioni polmonari si riscontrano nel 90% dei casi e la presentazione più frequente consiste nell'ingrandimento dei linfonodi ilo-mediastinici, con o senza coinvolgimento del parenchima polmonare. Nel coinvolgimento parenchimale, le cellule infiammatorie (linfociti T e monociti) ed i granulomi sarcoidei confluenti formano noduli che distorcono le pareti degli alveoli, dei bronchi e dei vasi e determinano nei casi avanzati l'alterazione dei normali scambi gassosi.

Frequentemente la diagnosi e la stadiazione della malattia sono possibili con il radiogramma del torace:

- stadio I: adenopatie ilo-mediastiniche;
- stadio II: adenopatie ed interstiziopatia nodulare;
- stadio III: interstiziopatia nodulare senza adenopatie;
- stadio IV: fibrosi polmonare.

La HRCT è più sensibile e specifica nel rilevare fini lesioni parenchimali in casi in cui il radiogramma del torace evidenzia solo adenopatie e nel rilevare adenopatie ilo-mediastiniche nell'80% dei pazienti con radiogramma negativo; pur tuttavia diversi autori sottolineano che microscopici granulomi non sono rilevabili nemmeno con HRCT.

La sarcoidosi può mimare molte malattie infiltrative diffuse ma il pattern HRCT più tipico è caratterizzato da numerosi piccoli noduli a distribuzione perilinfatica, in sede subpleurica, lungo i setti interlobulari, lungo il decorso delle scissure e dei fasci broncovasali; a livello del core lobulare i noduli sono adiacenti ai vasi che appaiono irregolarmente ingranditi [24].

Lesioni di forma irregolarmente nodulare prevalgono nelle regioni dorsali e peri-ilari, con relativo risparmio delle regioni periferiche, ma possono peraltro essere riscontrate bilateralmente nelle zone medio-superiori, o raggruppate uni o bilateralmente in piccole aree. Noduli più grandi (1-4 cm di diametro) e consolidazioni con broncogramma aereo sono riscontrabili nel 15%-25% dei pazienti [24].

Circa il 20% dei pazienti sviluppa inoltre una fibrosi polmonare, caratterizzata da granulomi confluenti a formare masse parailari, che distorcono bronchi, vasi, scissure, con bronchiectasie da trazione, ispessimento dei setti interlobulari e polmone a favo d'api (Fig. 7) [25-27]. Frequentemente allo studio HRCT si possono apprezzare aree di *ground-glass* a chiazze, espressione di flogosi interstiziale e precoce fibrosi.

La diagnosi differenziale con linfangite carcinomatosa, silicosi e pneumoconiosi, tutte malattie con pattern nodulare a distribuzione perilinfatica, può essere a volte difficile; la distribuzione delle lesioni prevalentemente in sede subpleurica e lungo i fasci bronco-vasali e la presenza di broncogramma aereo nelle aree fibrotiche, sono aspetti tipici della sarcoidosi da considerare nel processo diagnostico differenziale.



Fig. 7. Sarcoidosi: multipli noduli diffusi e a distribuzione perilinfatica, che confluiscono in sede parailare a formare masse

Il BAL è caratterizzato da un aumento della cellularità totale e della percentuale dei linfociti, soprattutto dei CD4, con relativo aumento del rapporto CD4/CD8, che, se superiore a 3,5, ha una specificità del 94% [28].

Se è possibile si devono eseguire dapprima biopsie a livello di cute e sottocute, o dei linfonodi superficiali ed in seconda istanza la broncoscopia con biopsia bronchiale (diagnostica dal 40% al 57% dei casi) o transbronchiale (diagnostica fino al 85% dei casi) e agobiopsia transbronchiale (TBNA) dei linfonodi mediastinici con ago di Wang [29]. In casi estremi è necessario ricorrere alla mediastinoscopia o alla biopsia chirurgica, diagnostica nel 90% dei casi.

Silicosi e pneumoconiosi

Piccoli noduli (2-5 mm) centrolobulari, ben definiti, distribuiti uniformemente e prevalentemente nelle zone superiori (soprattutto nel segmento dorsale del lobo superiore e apicale dell'inferiore) in sede peri-ilare e dorsale, sono i reperti HRCT caratteristici di queste malattie [30, 31]. I noduli possono calcificare nel tempo, aumentare in diametro e confluire formando masse fibrotiche a margini irregolari (silicomi) (Fig. 8), a distribuzione tipicamente parailare, con associata distorsione fibrotica del parenchima polmonare ed enfisema paracatrizziale. Spesso concomitano linfonodi mediastinici di dimensioni aumentate con calcificazioni a guscio d'uovo.

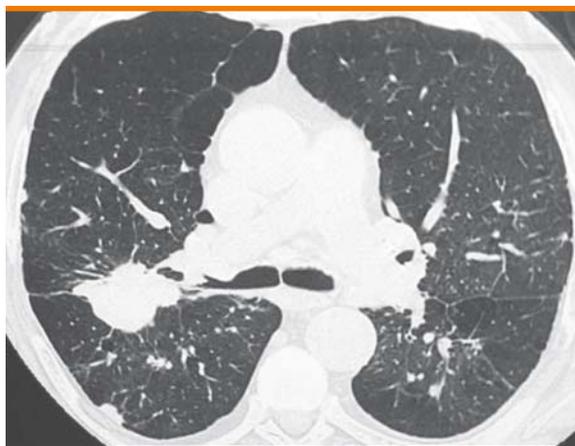


Fig. 8. Silicosi. Noduli prevalentemente dorsali che in sede parailare destra confluiscono a formare massa fibrotica (silicoma)

La diagnosi di silicosi e di pneumoconiosi è generalmente radiologica, sulla base del dato anamnestico di esposizione professionale [30].

Il BAL evidenzia un aumento di macrofagi alveolari, interleuchina-1, fibronectina, e nelle forme avanzate con fibrosi massiva, aumento dei neutrofili polimorfonucleati [32]. Il BAL permette inoltre di confermare attraverso analisi mineralogica con microscopia ottica ed elettronica l'esposizione professionale. La biopsia chirurgica è necessaria quando i reperti radiologici ed il dato di esposizione professionale sono dubbi.

Alveolite allergica estrinseca

La polmonite da ipersensibilità o alveolite allergica estrinseca (AAE) è una flogosi delle vie aeree terminali e delle pareti degli alveoli, dovuta all'inalazione ripetuta di polveri organiche e so-

stanze a basso peso molecolare; il numero degli agenti patogeni (oltre 300) è in continuo aumento anche se le forme più conosciute sono il “polmone dell’agricoltore” ed il “polmone dell’allevatore di uccelli” [33].

Il radiogramma del torace è poco sensibile e aspecifico. I rilievi HRCT sono proteiformi e dipendono dallo stadio della malattia [34, 35]. Nella fase acuta, i rilievi tipici sono quelli di aree di *ground-glass* diffuse e bilaterali con distribuzione a carta geografica ed aree di oligoemia a mosaico con intrappolamento aereo (dovute ad ostruzione bronchiolare) meglio apprezzabili in scansioni in espirazione (Fig. 9) [36].

In fase subacuta si possono osservare aree di *ground-glass*, piccoli noduli sfumati a distribuzione centrolobulare (diametro 1-5 mm) che predominano nei territori inferiori e pareti bronchiali lievemente ispessite. I segni di fibrosi polmonare caratterizzano la fase cronica della malattia: opacità reticolari irregolari, ispessimenti dell’interstizio intralobulare e dei setti interlobulari, bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione, polmone ad alveare. Le lesioni sono irregolari e con distribuzione a chiazze, spesso a sede subpleurica e peribroncovasale (Fig. 10).

Se il quadro radiologico è dubbio e se manca una plausibile esposizione ad una noxa patogena è necessaria la fibrobroncoscopia con BAL e biopsia trans-bronchiale; solo successivamente è indicata la biopsia chirurgica.

Il BAL, se effettuato entro 2-3 giorni dall’esposizione all’agente patogeno, evidenzia una neutrofilia aspecifica [37]; successivamente evidenzia un aumento della cellularità totale con marcata linfocitosi

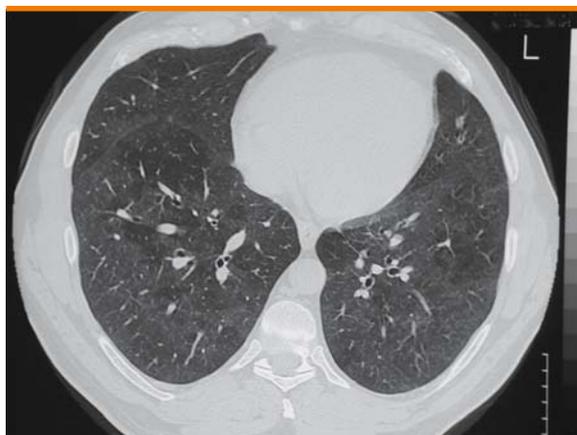


Fig. 9. AAE in fase acuta: aree di oligoemia a mosaico con intrappolamento aereo espiratorio



Fig. 10. AAE in fase subacuta: piccoli noduli sfumati a distribuzione centrolobulare, bilaterali, associati ad aree di *ground-glass*

(spesso superiore al 50%), presenza di macrofagi schiumosi e di mastociti (>1%). I linfociti sono tipicamente di fenotipo T (CD3+) e citotossico-*suppressor* (CD8+) con ratio CD4/CD8<1.

Polmonite cronica eosinofila (CEP)

Malattia idiopatica ad eziologia sconosciuta caratterizzata da un abnorme accumulo di eosinofili nel polmone, la CEP presenta un quadro HRCT caratterizzato da multiple consolidazioni parenchimali a sede periferica subpleurica o aree di *ground-glass* che predominano ai lobi superiori od alle zone centrali, con aspetto tipico di “negativo” fotografico dell’edema alveolare ad ali di farfalla. Possono apprezzarsi inoltre consolidazioni con broncogramma aereo, aree di *ground-glass* associate ad ispessimento dei setti interlobulari (*crazy paving*) ed adenopatie reattive [38, 39].

Una diagnosi invasiva con biopsia transbronchiale è necessaria nei casi in cui gli esami di laboratorio (nell’85% dei pazienti è rilevabile eosinofilia periferica) ed il quadro clinico-radiologico sono dubbi. La biopsia deve essere preceduta da una indagine radiologica nell’immediatezza della procedura, in quanto gli addensamenti migrano facilmente da una zona all’altra dei polmoni e va eseguita prima della somministrazione di cortisone, che ridurrebbe il numero di eosinofili a livello endoalveolare ed interstiziale. Il BAL evidenzia un eosinofilia superiore al 25%-40%, con cellule che appaiono spesso degranulate, e frequentemente macrofagi alveolari in disfacimento [40].

■ BIBLIOGRAFIA

1. Padley SPG, Hansell DM, Flower CD, Jennings P (1991) Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol* 44:222-226
2. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA et al (1978) Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 298:934-939
3. Miller WT Jr (2002) Chest radiographic evaluation of diffuse infiltrative lung disease: review of a dying art. *Eur J Radiol* 44:182-197
4. Kazerooni EA (2001) High resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol* 177:501-519
5. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL (1989) Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 171:111-116
6. Müller NL (1991) Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol* 157:1163-1170
7. McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Wehunt WD, Fishback NF (1996) The alphabet soup revisited: the chronic interstitial pneumonias in the 1990s. *Radiographics* 16:1009-1033
8. Lee JS, Gong G, Song KS et al (1998) Usual interstitial pneumonia: relationship between disease activity and the progression of honeycombing at thin-section computed tomography. *J Thorac Imaging* 13:199-203
9. Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C (2000) High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *Eur Radiol* 11:373-392
10. Collins J, Stern EJ (1997) Ground-glass opacity at CT: the ABCs. *AJR Am J Roentgenol* 184:355-367
11. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU et al (2003) BAL findings in idiopathic non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 22:239-244
12. Mossman BT, Churg A (1998) Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Resp Crit Care* 157:1666-1680
13. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M (2003) High resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 181:163-169
14. Karjalainen A, Piipari R, Mantyla T et al (1996) Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage in relation to asbestos bodies and asbestos fibres in lung parenchyma. *Eur Respir J* 9:1000-1005

15. Goldsmith S, Bailey HD, Callahan EL, Beattie EJ Jr (1967) Pulmonary metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 94:483-488
16. Stein M, Mayo J, Muller N et al (1987) Pulmonary lymphangitic spread of carcinoma: appearance on CT scan. *Radiology* 162:371-375
17. Levy H, Horak DA, Lewis MI (1988) The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinoma. *Chest* 94:1028-1030
18. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P et al (1991) Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 179:123-132
19. Gruden JF, Webb WR, Naidich DP, McGuinness G (1999) Multinodular disease: anatomic localization at thin-section CT-multireader evaluation of a simple algorithm. *Radiology* 210:711-720
20. Auerswald U, Barth J, Magnussen H (1991) Value of CD-1 positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 169:305-309
21. Johnson S (1999) Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 54:254-264
22. Kirchner J, Stein A, Viel K et al (1999) Pulmonary lymphangiomyomatosis: high-resolution CT findings. *Eur Radiol* 9:49-54
23. Chu SC, Horiba K, Usuki J et al (1999) Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest* 115:1041-1052
24. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M et al (1993) Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 189:105-109
25. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P et al (2000) Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol* 174:1751-1757
26. Brauner MW, Lenoir S, Grenier P et al (1992) Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility. *Radiology* 182:349-354
27. Austin JM (1989) Pulmonary sarcoidosis: what are we learning from CT? *Radiology* 171:603-604
28. Poulter LW, Rossi GA, Bjermer L et al (1990) The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 3:943-944
29. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D (2004) Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung disease. *Respiration* 71:107-119
30. Grenier P, Chevret S, Beigelman C et al (1994) Chronic diffuse interstitial lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology* 191:383-390
31. Remy-Jardin M, Beuscart R, Sault MC et al (1990) Subpleural micronodules in diffuse infiltrative lung diseases: evaluation with thin-section CT scans. *Radiology* 177:133-139
32. Christman JW, Emerson RJ, Hemenway DR et al (1991) Effects of work exposure, retirement, and smoking on bronchoalveolar lavage measurements of lung dust in Vermont granite workers. *Am Rev Respir Dis* 144:1307-1313
33. Patel AM, Ryu JH, Reed CE (2001) Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *Allergy Clin Immunol* 108:661-670
34. Cormier Y, Brown M, Worthy S et al (2000) High-resolution computed tomography characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J* 16:56-60
35. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Muller NL (1991) Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 199:123-128
36. Small JH, Flower CD, Traill ZC, Gleeson FV (1996) Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin Radiol* 51:684-688
37. Costabel U, Guzman J (2001) Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7:255-261
38. Mayo JR, Muller NL, Road J et al (1989) Chronic eosinophilic pneumonia: CT findings in six cases. *AJR Am J Roentgenol* 153:727-730
39. Johkoh T, Itoh H, Muller NL (1999) Crazy-paving appearance at thin-section CT: Spectrum of disease and pathologic finding. *Radiology* 211:155-160
40. Allen JN, Davis WB, Pacht ER (1990) Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 142:642-647

-
- OSPITI IMMUNOCOMPROMESSI
 - SOGGETTI IMMUNOCOMPETENTI
 - CONCLUSIONI
-

Le malattie polmonari che, già all'esordio clinico e/o nel loro decorso, coinvolgono più di un lobo e caratterizzate dall'accumulo od infiltrazione nel lobulo polmonare secondario di sostanze o cellule non normalmente presenti in tale sede o presenti, comunque, in quantità anomala, possono essere definite con il termine di *pneumopatie infiltrative diffuse* (PID) [1].

Il *lobulo polmonare secondario*, descritto inizialmente da Miller nel 1947, è quella struttura parenchimale polmonare che, nelle porzioni più periferiche e sottopleuriche è circondata da setti connettivali completi; esso è comunque composto da tre-cinque acini (unità parenchimale polmonare costituita dal bronchiolo respiratorio e dagli spazi aerei ad esso distali) ed è riconoscibile in tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT). Nelle porzioni centrali del lobulo secondario, decorrono i bronchioli terminali con le associate arterie polmonari, entrambi avvolti in un manicotto connettivale. Alla periferia, nei setti connettivali interlobulari, decorrono le vene polmonari. I dotti alveolari, i sacchi alveolari e gli alveoli sono interposti fra queste due aree. I linfatici sono presenti solo nei manicotti connettivali centrolobulari e nei setti interlobulari.

La diagnosi delle malattie diffuse del polmone è un processo "a tappe" e le procedure invasive sono prese in considerazione solo quando le altre tecniche non risultino conclusive ed i dati morfologici e/o immunofenotipici ottenibili dalla analisi di tessuto, elementi cellulari o liquido alveolare, sia ritenuta necessaria per una diagnosi definitiva o per le decisioni terapeutiche [1]. I punti chiave nella discussione del ruolo di tali procedure nel complessivo assetto clinico delle malattie diffuse del polmone sono quindi:

1. quando una procedura invasiva sia utile o necessaria;
2. quali procedure invasive risultino essere le più appropriate (rendimento diagnostico atteso, specificità delle informazioni ottenibili, impatto sulle decisioni terapeutiche) ed, eventualmente;
3. in quale ordine debbano essere effettuate.

Questi punti sono ancora controversi soprattutto perché il vero impatto dei presidi diagnostici invasivi, stimato prendendo in considerazione la probabilità diagnostica pre-test, non è stato ancora formalmente analizzato.

Una comprensione delle correlazioni tra anomalie radiologiche e caratteristiche patologiche è stata ottenuta con l'introduzione della tomografia computerizzata ad alta definizione (HRCT).

L'HRCT ha enormemente migliorato la risoluzione spaziale che può essere apprezzata dai radiologi toracici e ha permesso di definire meglio le lesioni attraverso l'interpretazione di caratteristiche morfologiche e distribuzione anatomica (analisi per patterns) [2]. Sostanzialmente sono otto i patterns riconoscibili: reticolare, nodulare, alveolare, a vetro smerigliato, ad "albero in fiore", cistico, oligoemia a mosaico con o senza *air trapping* espiratorio ed infine misto [1].

Nel *pattern reticolare* l'alterazione prevalente è costituita da opacità lineari sottili, variamente disposte a realizzare come un reticolo a maglie più o meno strette. Quando sono coinvolte le strutture settali interlobulari il quadro reticolare evidenzia i confini del lobulo polmonare secondario (interlobulare). Nelle forme che coinvolgono i setti interalveolari o comunque le strutture aeree intralobulari il reticolo è molto più fine (intraalveolare). L'interessamento prevalentemente *interlobulare*, dovuto a lesioni con distribuzione perilinfatica (pattern linfangitico all'esame istologico) si riscontra nella linfangite carcinomatosa, nella sarcoidosi, nel sarcoma di Kaposi, nei processi mielolinfoproliferativi, nell'edema cardiogeno, mentre quello *intraalveolare* è frequentemente visualizzabile nella fibrosi polmonare idiopatica, nella polmonite interstiziale nonspecifica, nelle polmoniti da farmaci.

Le tipiche alterazioni del *pattern nodulare* sono rappresentate da minute opacità rotondegianti (micronoduli se di diametro inferiore a 3 mm, macronoduli tra 3 mm e un centimetro) che possono posizionarsi a distanza dalla superficie pleurica occupando le zone centrolobulari (bronchioliti respiratorie, istiocitosi X in fase iniziale) oppure in sede subpleurica e nell'interstizio perilobulare (tipica distribuzione delle malattie che si diffondono per via linfatica: polmonite interstiziale linfocitica, sarcoidosi). Noduli distribuiti omogeneamente nel contesto del lobulo secondario e del parenchima, spesso a contatto con le strutture vascolari, dalle quali sembrano originare, si possono riscontrare nella TB miliare o essere di origine metastatica.

Il *pattern alveolare* è rappresentato da aumento della densità con perdita di definizione del pattern vascolare legato alla sostituzione di gran parte dell'aria del polmone con materiale con diversa densità. Quando la sostituzione è solo parziale (per processi endoalveolari o ispessimento non massivo dei setti interalveolari) l'aumento di densità parenchimale è inferiore ed i vasi polmonari sono ancora riconoscibili all'interno (pattern a *vetro smerigliato* o *ground-glass*). L'associazione fra *ground-glass* e pattern reticolare viene denominata *crazy-paving* e può riscontrarsi nella proteinosi alveolare, nella emorragia, nel carcinoma broncoalveolare mucinoso, nella polmonite lipoidea esogena, nel danno alveolare diffuso ad eziologia conosciuta o idiopatica, nelle polmoniti virali, nei processi linfoproliferativi, e più raramente nella sarcoidosi.

In condizioni normali alla HRCT, le arterie centrolobulari appaiono come minuscoli punti o sottili linee di 2-5 mm sotto la superficie pleurica. I bronchioli, di norma non visibili alla HRCT, diventano visibili come noduli quando sono pieni di materiale di tipo mucoide o quando le loro pareti diventano marcatamente ispessite; in quest'ultimo caso le strutture centrolobulari si mostrano come linee ramificate, spesso con una terminazione puntiforme assumendo l'aspetto ad "albero in fiore" ("*tree-in-bud*"), evidenziabile nei pazienti affetti da forme di bronchiolite infettiva o bronchiectasie o panbronchiolite o nella fibrosi cistica.

Il *pattern cistico* è rappresentato da veri e propri "buchi neri" che occupano più o meno estesamente il parenchima polmonare e sono costituiti da areole di iperdiafania assoluta (cisti), delimitate o meno da parete.

Un raggruppamento di cisti attorno ad un peduncolo broncovascolare (come chicchi d'uva attorno ad un picciolo) è tipico delle bronchiectasie cistiche frequenti nella fibrosi cistica.

Cisti poste "a collana di perle" cioè in maniera lineare in un unico strato in sede subpleurica sono tipiche dell'enfisema parasettale.

Un pattern cistico costituito da cisti rotondegianti a pareti spesse disposte in più strati concentrici spesso associate a bronchiectasie e bronchiolectasie (pattern a favo d'api o *ho-*

neycombing) si riscontra nelle forme di fibrosi avanzate (fibrosi polmonare idiopatica, collagenopatie evolute).

Un pattern cistico a distribuzione random può chiamare in causa l'enfisema centrolobulare (cisti senza parete) o l'istiocitosi X (cisti a pareti spesse, con risparmio dei seni costo-frenici) o la linfangioleiomiomatosi (cisti a pareti sottili diffuse senza risparmio dei seni costo-frenici).

Aree di iperdiafania a chiazze, spesso a distribuzione lobulare, nel cui contesto i vasi sono ridotti di numero e di calibro (*oligoemia*) si riscontrano nella bronchioliti costrittive o nelle patologie con ostruzione/obliterazione dei piccoli vasi arteriosi polmonari. La HRCT dinamica (con scansioni ottenute anche in fase espiratoria) permette in genere di osservare nella patologia delle piccole vie aeree un *air-trapping* espiratorio, fenomeno questo meno frequentemente osservabile nelle aree di oligoemia a mosaico secondarie a patologia primitivamente vascolare.

Il potenziale diagnostico differenziale fornito dalla HRCT si è dimostrato utile nel predire l'accuratezza diagnostica delle procedure invasive [3-5]. Dopo l'avvento dell'HRCT nella pratica clinica il punto di vista secondo cui la valutazione istologica rappresenti il "gold standard" diagnostico è sempre più discusso [6-8]. Infine il repertorio di analisi immunologiche e molecolari che possono essere effettuate su cellule e tessuto è stato ampliato; questo può migliorare significativamente l'accuratezza diagnostica su campioni di tessuto ottenuti con procedure minimamente invasive.

Il ruolo e il tempo delle diverse procedure invasive nel *work-up* diagnostico delle malattie diffuse del polmone possono, perciò, essere valutati prendendo in considerazione le correlazioni tra le caratteristiche istologiche e le tecniche di imaging (in particolare l'HRCT) ora utilizzate routinariamente.

Posto che la malattia diffusa del polmone comprende tutti quei disordini che comportano infiltrazione o accumulo di liquido, cellule o matrice extracellulare nelle strutture del lobulo polmonare secondario e che la diagnosi differenziale è vasta e spesso scoraggiante, il primo passo è differenziare tra pazienti immunocompromessi e immunocompetenti [9, 10]. L'approccio diagnostico alla malattia respiratoria nel primo gruppo di pazienti rimane una sfida per almeno tre ragioni: 1) la acuzie con cui spesso queste malattie insorgono, 2) il sempre più frequente riscontro di malattie diffuse del polmone in questi pazienti, e 3) il fatto che le nuove procedure di laboratorio fanno aumentare la sensibilità a scapito della specificità.

Nei pazienti immunocompetenti le procedure diagnostiche non devono essere completate in tempi così brevi e i nuovi test microbiologici di laboratorio hanno solo un ruolo secondario. Infatti in questo gruppo di pazienti solo alcune malattie infiltrative diffuse polmonari possono presentarsi acutamente (polmoniti da ipersensibilità, tossicità polmonare da farmaci, polmoniti correlate a esposizioni tossiche -malattia del "silo filler"-, polmonite eosinofila acuta, polmonite acuta interstiziale, e polmonite in via di organizzazione criptogenetica, neoplasie disseminate a primitivo esordio polmonare, malattie rare quali la iperplasia micronodulare dei pneumoniti di secondo ordine) [11] e le forme infettive (ad esclusione delle micobatteriosi) sono veramente rare.

■ OSPITI IMMUNOCOMPROMESSI

I pazienti immunocompromessi che sviluppano malattia diffusa del polmone hanno di solito un esordio acuto con tosse, dispnea, febbre e spesso ipossiemia rapidamente progressiva [9, 10, 12]. In queste circostanze può essere difficile distinguere infiltrazioni neoplastiche del polmone da coinvolgimento polmonare di malattie collageneo-vascolari o vasculiti, da iperidratazione, insufficienza cardiaca, infezioni opportunistiche o effetti tossici della chemioterapia. Radioterapia, *graft-versus-host disease* (GVHD), rigetto acuto e cronico, e disordini polmonari idiopatici (es. proteinosi alveolare in soggetti neutropenici, danno alveolare diffuso, polmoni-

te in via di organizzazione) possono anche contribuire allo sviluppo di complicanze polmonari in questo scenario clinico. Una diagnosi tempestiva sembra anche essere cruciale per una migliore sopravvivenza [13, 14].

L'espettorato indotto ha un ruolo solo nei pazienti HIV-positivi per la sua alta resa diagnostica nella polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e nella tubercolosi [15, 16]. Il lavaggio broncoalveolare (BAL), soprattutto quando il broncoscopio è guidato dai reperti dell'HRCT eseguita poche ore prima, è generalmente di valore nella diagnosi di infezioni opportunistiche, proteinosi alveolari, emorragia alveolare e capillariti, infiltrazione polmonare leucemica (Fig. 1) o linfomatosa, linfangite carcinomatosa, metastasi polmonari ematogene diffuse, polmoniti da ipersensibilità, polmoniti eosinofile, o danno alveolare diffuso dovuto a radiazioni o farmaci [17-20]. Aspetti morfologici di per sé diagnostici sono: ammassi di *P. jirovecii* (Fig. 2), presenza di bacilli alcool acidi resistenti (con più precisa tipizzazione con test di biologia molecolare), identificazione con test di immunofluorescenza diretta della *Legionella pneumophila*, presenza di inclusioni virali intracitoplasmatiche o intranucleari (Fig. 3) (con più precisa tipizzazione utilizzando test di immunocitochimica), *Strongyloides stercoralis* o altri agenti parassitari, di cellule neoplastiche, emoderina intracitoplasmatica o un recupero di liquido viepiù emorragico, presenza di eosinofili nella polmonite eosinofila, di macrovacuoli intracitoplasmatici e gocce di olio *red-positive* intra- ed extra-cellulari nella polmonite lipoidea, di materiale amorfo extra-cellulare PAS-positivo e alcian-negativo nelle lipoproteinosi alveolari, pneumociti di tipo II reattivi raggruppati in pseudopapille attorno a materiale amorfo extra-cellulare nel danno alveolare diffuso. Il ritrovamento di batteri o virus o funghi dopo aver utilizzato le più sofisticate indagini colturali o di biologia molecolare senza corrispettivo morfologico non è di per sé diagnostico di polmonite. In questi casi la distinzione tra polmonite e colonizzazione è basata sugli aspetti radiologici e sul contesto clinico [19, 21].

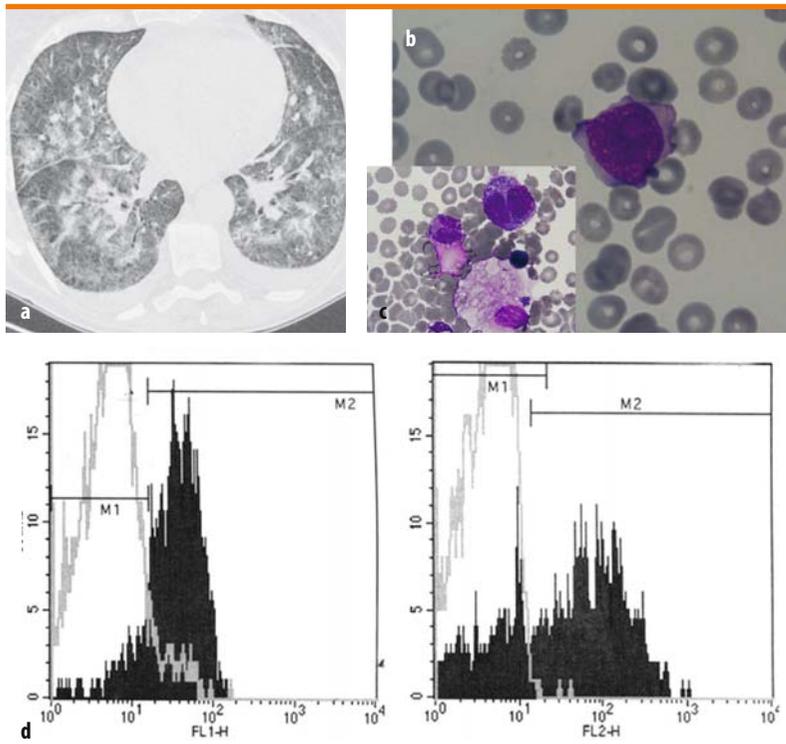


Fig. 1 a-d. (a) Donna con recente diagnosi di leucemia mieloide acuta (M5), grave piastrinopenia, ricoverata prima della terapia antitumorale per insufficienza respiratoria acuta. TAC ad alta risoluzione; addensamenti a vetro smerigliato a distribuzione "patchy". (b) Cellula mieloide blastica nel sangue periferico (*diff quick*). (c) Cellule con gli stessi aspetti morfologici nel BAL (*diff quick*). (d) Alla analisi citofluorimetrica le cellule esprimono markers mielo-monoblastici (CD33 e CD 34)

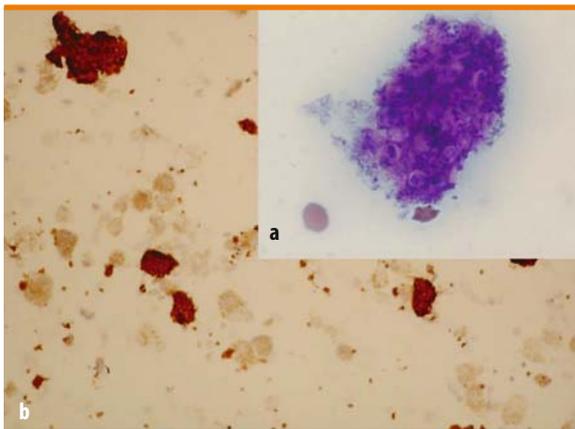


Fig. 2 a, b. (a) Ammassi di cisti di *Pneumocystis jirovecii* ben visibili con *diff quick*. (b) Gli ammassi sono marcati da anticorpi monoclonali anti-*Pneumocystis*

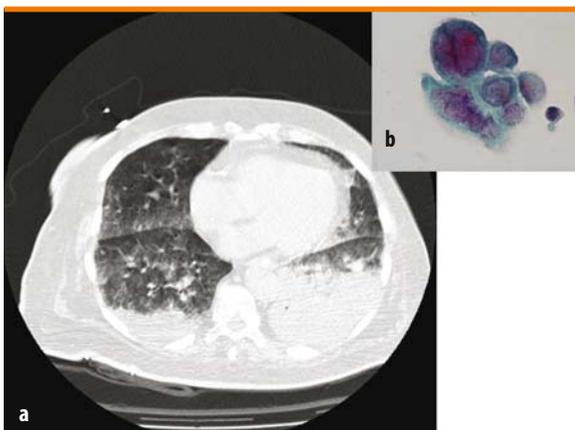


Fig. 3 a, b. (a) Donna con insufficienza renale cronica, sottoposta a biopsia chirurgica polmonare per addensamenti e fibrosi ai lobi superiori. Dopo alcuni giorni insufficienza respiratoria acuta e addensamenti alveolari bilaterali alla TAC. (b) Nel BAL presenza di cellule con inclusioni Cowdry A e B nel nucleo diagnostiche di herpes simplex virus (Papanicolaou)

Caratteristiche non specifiche nel BAL possono essere di aiuto alla diagnosi insieme a un'estesa indagine clinica e radiologica [10, 22-24]. Nella tossicità da farmaci o radiazioni accanto ai cambiamenti iperplastici/displastici dei pneumociti di tipo II e le indagini microbiologiche negative, è stata descritta ogni tipo di alveolite nel liquido del BAL. Comunque, linfociti CD8+ morfologicamente attivati che indicano una reazione di ipersensibilità sono il reperto più frequente e suggestivo. La polmonite interstiziale cellulare come manifestazione clinico-patologica di GVHD nel polmone può essere sospettata sulla base di indagini microbiologiche negative e linfocitosi CD8+ nel liquido di BAL [24-26].

L'applicazione di sedazione profonda e l'utilizzo di maschera laringea sembra essere una sicura ed efficace alternativa all'intubazione per effettuare fibrobroncoscopia con BAL in pazienti (adulti e bambini) con sospetta polmonite e severa ipossiemia [27-29]. Il *brushing* protetto e il broncolavaggio hanno una accuratezza diagnostica e specificità inferiori poiché non permettono di correlare i dati microbiologici con il profilo citologico rilevato nelle vie aeree respiratorie e il *brushing* è associato con una più alta incidenza di effetti collaterali, in particolare emorragie e pneumotorace [19]. I pattern HRCT che si sono mostrati predittivi di una più alta accuratezza diagnostica della procedura del BAL sono [10, 18, 23, 26]: opacità alveolari e/o di *ground-glass* (pattern non specifici osservati più frequentemente nelle infezioni, tossicità farmaco-indotta, polmonite organizzante, emorragia alveolare e danno alveolare diffuso), pattern ad "albero in fiore" (più tipicamente osservato nelle bronchioliti e peribronchioliti da causa in-

fettiva, es. tubercolosi, polmoniti lobulari), pattern nodulare o reticolonodulare con una distribuzione perilinfatica (tipicamente osservati nelle infiltrazioni linfomatose e nelle linfangiti carcinomatose), e noduli scavati (di solito di natura infettiva) [24, 30]. Una diagnosi conclusiva non è ottenuta nella minoranza dei casi. In questi pazienti la biopsia polmonare transbronchiale o anche la biopsia a cielo aperto devono essere considerate.

La biopsia polmonare transbronchiale (TBB) è una procedura in cui lo pneumotorace e l'emorragia bronchiale rappresentano gli effetti collaterali più frequenti e pericolosi (osservati comunque in <3% dei casi) [31]. Nei casi in cui una TBB sia ritenuta necessaria e praticabile (assenza di significativa coagulopatia, piastrine >50000, pazienti senza precedente intervento di pneumonectomia, etc.), le procedure broncoscopiche possono essere effettuate in anestesia generale con broncoscopio rigido per un miglior controllo della ventilazione e del sanguinamento [32]. In questo modo le pinze bioptiche non sono introdotte attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio e perciò, i campioni, frequentemente più larghi delle valve della pinza, non vengono lacerati. In questo modo si possono utilizzare anche pinze di più grandi dimensioni (nella nostra esperienza pinze da duodenoscopia modificate con shaft di circa 3,4 mm). Il controllo della eventuale emorragia può essere completato con l'aiuto di un aspiratore rigido da 4 mm e l'utilizzo di palloncini di Fogarty (Tabella 1, Fig. 4). BAL e TBB in combinazione possono anche essere eseguiti in maniera sicura nei pazienti ventilati meccanicamente [33].

Tabella 1. Modalità di esecuzione della biopsia tranbronchiale con broncoscopio rigido

1. Paziente in sedazione profonda utilizzando propofol con o senza remifentanest
2. Intubazione con broncoscopio rigido con diametro interno superiore a 1 cm
3. Introduzione dell'ottica rigida, dell'aspiratore rigido da 4 mm di diametro e di palloncino di Fogarty posizionandolo poco sopra il bronco o i bronchi segmentari prescelti come distretto da sottoporre a biopsia
4. Introduzione della pinza e effettuazione delle biopsie nel distretto prescelto sotto controllo fluoroscopico. La pinza dopo essere stata chiusa viene recuperata senza che passi all'interno di canali operativi.
5. Controllo della eventuale emorragia con l'aspiratore e con il palloncino gonfiato

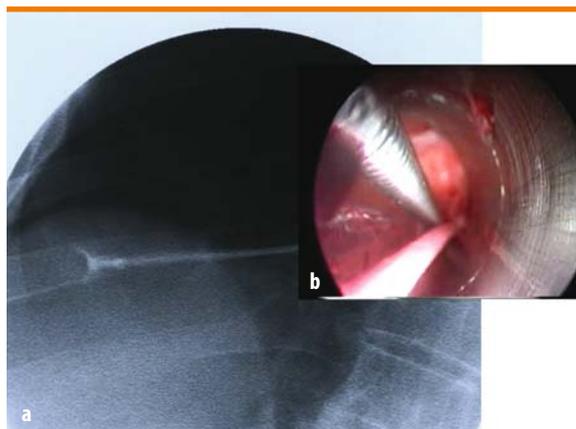


Fig. 4 a, b. Biopsia polmonare transbronchiale con pinze aventi uno shaft di 3,4 mm e 8 mm di apertura delle valve. **(a)** Pinze aperte e controllate in fluoroscopia. **(b)** Broncoscopio rigido al cui interno è riconoscibile un aspiratore rigido di 4 mm di diametro, un palloncino di Fogarty e le pinze che scorrono libere. L'ottica rigida, non visibile, illumina il campo

Alterazioni patologiche non specifiche sono comuni nei campioni ottenuti da TBB in questi pazienti, ma se interpretati nel contesto di uno specifico assetto clinico e dei pattern HRCT, possono contribuire alla definizione di una diagnosi specifica (in particolare i quadri di polmonite interstiziale cellulata associata o meno alla presenza di granulomi con eventuale presenza nell'in-

filtrato infiammatorio di eosinofili, di organizzazione endoalveolare, di danno alveolare diffuso osservabili in diversi contesti: tossicità polmonare da farmaci (Fig. 5), soggetti con dermatomiosite/polimiosite o altre connettiviti o in pazienti trapiantati) [2, 34]. La TBB è a volte di aiuto nel dirimere fra colonizzazione e vera polmonite in casi in cui nel BAL siano evidenziati microrganismi patogeni facoltativi (Fig. 6). Il rendimento diagnostico della TBB in questo contesto clinico è comunque molto discusso. Katzenstein ed Askin [34] in una serie di 50 biopsie ottenute in 45 pazienti immunodepressi osservarono alterazioni morfologiche nel 75% dei campioni ma soltanto nel 36% dei prelievi fu generata dagli autori una diagnosi anatomopatologica autonoma. Anche le infezioni possono avere alterazioni non specifiche come unici reperti morfologici. Colorazioni speciali sono quindi indispensabili quando campioni da TBB sono valutati nei pazienti immunodepressi [34]. Speciali colorazioni sono anche utili nella classificazione di tumori epiteliali e indispensabili per una miglior identificazione di infiltrati linfoidi. Ora stabilire il valore di reperti morfologici non specifici è un problema non tecnico ma concettuale: molte malattie possono avere ed hanno un background morfologico non specifico; tuttavia la associazione fra clinica, imaging e morfologia è sicuramente in grado di fornire dati utili per una approccio non solo diagnostico, ma anche terapeutico; questo è vero soprattutto nei casi di danno polmonare da farmaci, nella diagnosi di lesioni interstiziali GVHD correlate (Fig. 7), nella diagnosi di rigetto polmonare. Inoltre i prelievi chirurgici non riescono a trasformare un pattern istopatologico, di per sé non specifico, in pattern specifico; in tale maniera si diminuisce solo la probabilità di non prelevare aree contenenti lesioni altrimenti specifiche. Questa probabilità elevata circa 15 anni fa oggi è comunque molto ridotta se si prendono in considerazione i dati ottenibili con HRCT.

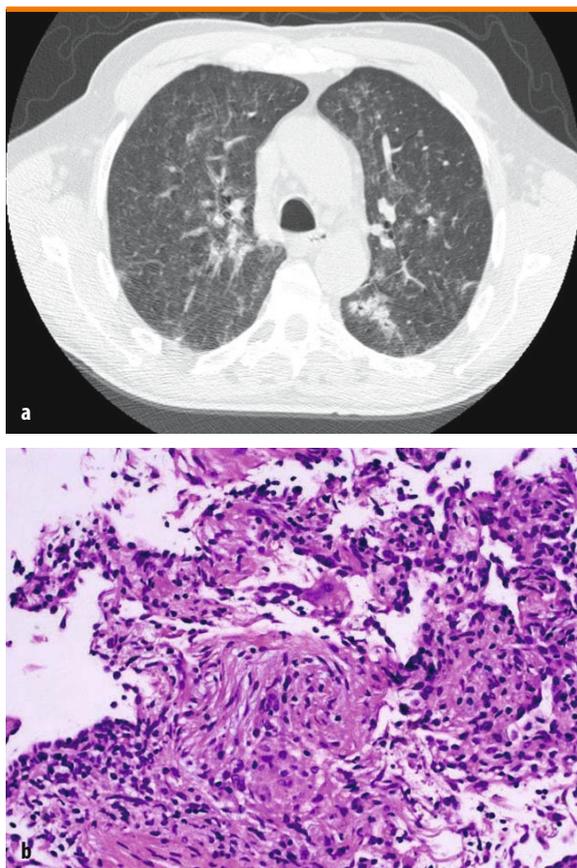


Fig. 5 a, b. Uomo trattato per mesi con metotressato per artrite reumatoide. Per la comparsa di tosse, dispnea e febbre esegue TAC ad alta risoluzione del torace che documenta lesioni centrolobulari nodulari (a). La biopsia polmonare transbronchiale documenta aspetti di polmonite interstiziale cellulata con sparse cellule giganti, e un bottone di granulazione endoalveolare (ematossilina-eosina): reperti compatibili con diagnosi di polmonite da metotressato (b)

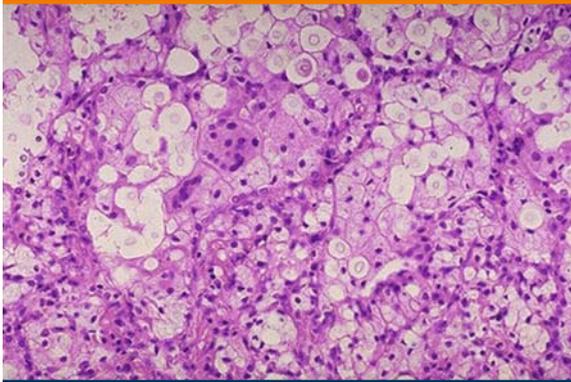


Fig. 6. Frammento biptico transbronchiale. Gli spazi alveolari sono ripieni di criptococchi. L'infiltrato interstiziale è modesto. Reperti diagnostici di polmonite da criptococco (ematosilina-eosina)

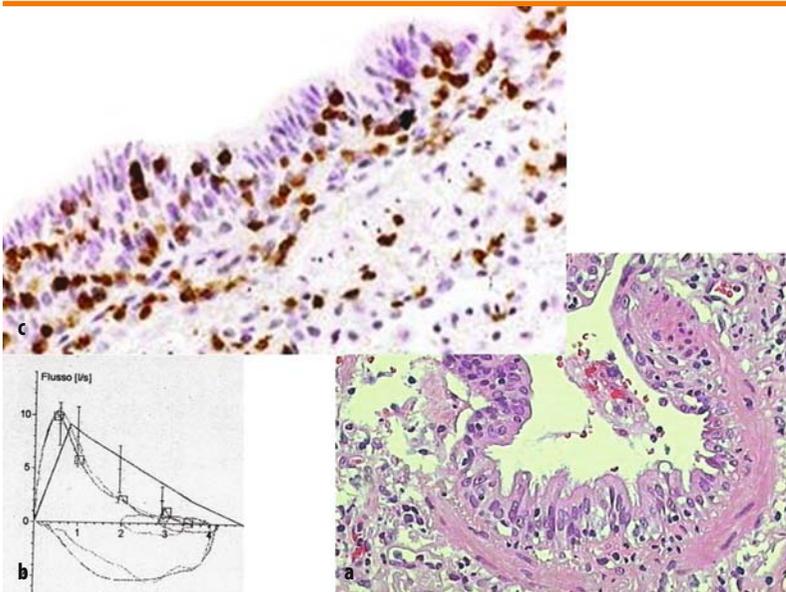


Fig. 7a-c. Paziente con deficit ventilatorio ostruttivo 12 mesi dopo il trapianto di cellule staminali allogene per linfoma B mantellare. **(a)** Biopsia transbronchiale. Bronchiolo con aspetti "up and down" dell'epitelio e flogosi a cellule mononucleate della mucosa. **(b)** Curva flusso/volume con pattern ostruttivo. **(c)** L'infiltrato flogistico è composto da cellule CD8+

L'agoaspirato (transparietale o transbronchiale) del polmone o dei linfonodi mediastinici può essere utile soprattutto nei casi in cui i processi infettivi o malattie linfoproliferative siano le più probabili ipotesi diagnostiche [35, 36].

La biopsia polmonare chirurgica (di solito per via toracosopia video-assistita o VATS) è effettuata nella residua minoranza dei casi. White et al. [37] hanno riportato la loro esperienza nei pazienti ematologici. Una diagnosi specifica è stata trovata in 41 (62%) biopsie. Il fattore più predittivo per giungere ad una diagnosi specifica era la presenza di un'alterazione radiologica focale piuttosto che diffusa. Le diagnosi polmonari specifiche finali erano malattie infiammatorie nel 23% dei casi, infezioni nel 21%, e neoplasie nel 18%. Il pattern istologico di polmonite in via di organizzazione era l'aspetto morfologico più frequentemente osservato e funghi e batteri erano i più frequenti patogeni infettivi. I pazienti neutropenici o quelli sottoposti a ventilazione meccanica avevano una più bassa probabilità di giungere ad una diagnosi specifica. L'aver ricevuto chemioterapia pneumotossica nei 6 mesi precedenti la biopsia era associato al ritrovamento di danno polmonare non specifico [36]. Modificazioni terapeutiche sono state apportate nel 57% dei pazienti dopo i risultati della biopsia, ma nel 69% di quelli con una dia-

gnosi specifica, e la sopravvivenza a 30 e 90 giorni era aumentata in quelli con una diagnosi polmonare specifica piuttosto che non specifica [37]. Complicanze sono comparse nel 13% dei pazienti, compresi 5 pazienti che hanno avuto necessità di ventilazione meccanica dopo la procedura; un decesso è stato associato alla biopsia. Il rischio era aumentato in coloro con meno di 50000 piastrine. Le complicanze sono simili con la VATS confrontata con la toracotomia.

Alcuni autori hanno obiettato che la perdita di impatto delle tecniche diagnostiche invasive sulla sopravvivenza era la motivazione principale per non effettuarle in pazienti immunocompromessi [38]. Tuttavia, Rano et al. [39] hanno trovato una significativa diminuzione della mortalità in quei pazienti con un'etiologia infettiva in cui una diagnosi precoce (7 giorni dalla comparsa di infiltrati polmonari) ha condizionato un cambiamento terapeutico (29%) in confronto con quelli in cui la diagnosi era ottenuta dopo 7 giorni (71%). Lo stesso gruppo ad un'analisi multivariata nei pazienti immunocompromessi con infiltrati polmonari ha evidenziato che la necessità di ventilazione meccanica, un punteggio APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) >20 e ancora un ritardo >5 giorni nello stabilire una diagnosi specifica, sono le variabili associate con la mortalità.

Il valore aggiunto della TBB nei pazienti sottoposti a BAL rimane controverso. In uno studio retrospettivo su pazienti immunocompromessi, la TBB è risultata più sensibile del BAL (77% vs 48% nella malattia da HIV, 55% vs 20% nelle neoplasie ematologiche, 57% vs 27% nei riceventi trapianto di rene) e con poche e gravi complicanze [40]. Nei pazienti con infezione da HIV è stato affermato che un risultato BAL negativo suggerirebbe una ripetizione del BAL con TBB nel sito con maggiori alterazioni [41]. In uno studio retrospettivo su pazienti ventilati meccanicamente, la TBB era diagnostica nel 35% dei casi e ha portato ad un cambiamento della gestione nel 60% dei pazienti "medici" e nel 25% dei pazienti con trapianto polmonare [42]. La frequenza di pneumotorace era più alta (14%) di quella generalmente riportata nei soggetti non ventilati (<5%), ma non vi erano serie complicanze [42]. A successive biopsie a cielo aperto o esami autoptici vi era una concordanza dell'85% con i reperti da TBB. Gli autori affermano [42] che la TBB è sicura nei pazienti ventilati meccanicamente con infiltrati polmonari non diagnosticati e può evitare il ricorso alla biopsia polmonare chirurgica.

La raccomandazione è quindi di utilizzare procedure semplici non invasive come primo step nella diagnosi degli infiltrati polmonari nei pazienti immunocompromessi. Queste procedure non invasive devono comprendere antigenemia ematica per specifici agenti infettivi, colture ematiche, dell'escreato e del liquido nasofaringeo così come dell'aspirato tracheobronchiale nei pazienti con ventilazione meccanica. L'utilizzo di tecniche non invasive conduce alla diagnosi nel 40% dei casi e costituisce una buona alternativa in quei pazienti con controindicazioni ad un'esplorazione broncoscopica. Per l'importanza di ottenere una diagnosi con un minimo ritardo, il BAL dovrebbe essere sempre eseguito quando possibile poiché tale procedura ha un'alta probabilità diagnostica sia per etiologie infettive che non infettive. L'uso del *brushing* protetto può essere evitato in quanto non contribuisce ad aumentare la probabilità diagnostica del BAL. Infine, stabilito che non vi sono controindicazioni, pazienti selezionati devono essere sottoposti ad agoaspirato o biopsie transbronchiali come step prima delle procedure chirurgiche.

■ SOGGETTI IMMUNOCOMPETENTI

Nei pazienti immunocompetenti lo spettro clinico delle malattie diffuse del polmone è molto vasto. Inoltre, nelle ultime due decadi, l'HRCT utilizzata insieme alla clinica e altre modalità investigative non invasive ha aumentato l'accuratezza della diagnosi per alcune malattie senza necessità di biopsia chirurgica (la maggioranza dei casi di fibrosi polmonare idiopatica, polmoniti

da ipersensibilità, IPF, istiocitosi a cellule di Langherans, linfangioleiomiomatosi, silicosi) e i pattern HRCT con cui la malattia si presenta all'esordio, si sono dimostrati molto utili nella scelta delle procedure diagnostiche invasive [2, 5-8, 11].

L'espettorato indotto ha un ruolo subordinato, essendo diagnostico nei casi di polmonite lipoidea, polmonite eosinofila e, solo in mani esperte e in centri di ricerca, nella sarcoidosi quando il rapporto CD4/CD8 è significativamente alto [43, 44].

Il BAL è attualmente considerato una pietra miliare nel *work-up* diagnostico dei soggetti immunocompetenti che hanno una malattia diffusa del polmone. In tale contesto ci sono alcune malattie polmonari in cui il BAL può fornire specifici reperti che, se presenti, evitano il ricorso alla biopsia: proteinosi alveolare, esposizione a polveri, malattie eosinofile polmonari, emorragia alveolare, danno alveolare diffuso qualunque sia il contesto clinico in cui si sviluppi (polmonite acuta interstiziale, esacerbazione acuta di IPF, ARDS), istiocitosi a cellule di Langherans, linfoma a cellule B tipo MALT, linfangite carcinomatosa, carcinoma bronchioloalveolare (Fig. 8), polmonite lipoidea, e disturbi più rari, quali le malattie metaboliche congenite (malattia di Gaucher, malattia di Hermansky-Pudlak) [22, 45-49]. È rilevante che molti di questi disordini siano caratterizzati da un punto di vista patologico dall'accumulo di cellule diagnostiche o materiale extracellulare negli spazi alveolari (il cosiddetto gruppo delle malattie da riempimento alveolare) e da un punto di vista radiologico da opacità alveolari o aree a vetro smerigliato all'HRCT. La probabilità diagnostica è molto alta (circa 100% nella proteinosi alveolare e nelle eosinofilie polmonari) eccetto per l'istiocitosi a cellule di Langherans in cui più del 4% delle cellule CD1a+ sono ritrovate in meno del 40% dei casi nella nostra esperienza (e di solito nei casi con tipiche lesioni nodulari e cistiche all'HRCT).

In un numero maggiore di malattie diffuse del polmone, i reperti del BAL non sono specifici, ma possono essere utilizzati come supporto alla diagnosi. In queste condizioni l'analisi del BAL può essere la chiave per la diagnosi, insieme ad un'accurata valutazione clinico/radiologica, rendendo una biopsia non necessaria [22]. Comunque, se a dispetto di queste accurate indagini la diagnosi rimane incerta, una biopsia deve essere considerata come ulteriore passo diagnostico.

La TBB deve essere considerata come prima scelta. Ad Andersen et al. [50] è attribuita la prima descrizione di TBB a seguito della loro osservazione che i campioni di biopsie bronchiali delle piccole vie aeree raccolti in corso di broncoscopia rigida spesso contenevano parenchima polmonare. Le pinze da TBB raggiungono il tessuto polmonare attraverso le vie bronchiali e perciò i campioni così ottenuti provengono dalle regioni centrolobulari [51]. I disordini che

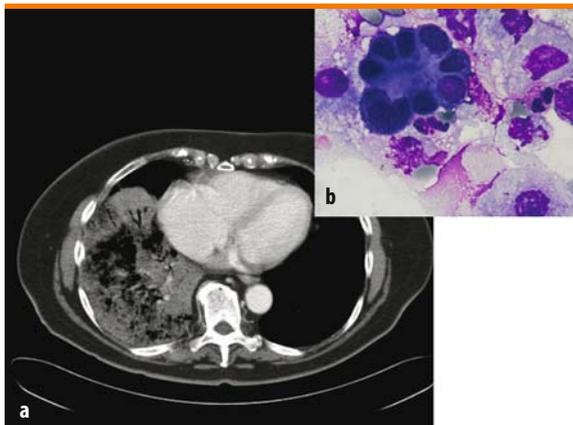


Fig. 8 a, b. Donna di 71 anni con dispnea da sforzo. (a) La TAC documenta una ampia area di consolidazione nel lobo inferiore del polmone destro. All'interno sono riconoscibili i vasi polmonari impregnati con mezzo di contrasto (*angiogram sign*). (b) Il BAL evidenzia la presenza di papille composte da cellule epiteliali, con nucleolo e disposte su diversi piani (diagnostiche di adenocarcinoma papillifero/carcinoma bronchioloalveolare, diff quick)

sono centrati attorno ai bronchioli terminali e respiratori (bronchioliti respiratorie, RB, tubercolosi, polmoniti infettive lobulari, bronchioliti cellulari) o che coinvolgono significativamente queste strutture (polmonite in via di organizzazione) o sono distribuiti lungo le vie linfatiche (sarcoidosi, linfangite carcinomatosa) possono essere facilmente campionate con le pinze. Nei disordini con distribuzione linfatica e perilinfatica le biopsie bronchiali possono anche contribuire ad aumentare l'accuratezza diagnostica [11, 51]. La polmonite da ipersensibilità nel suo stadio subacuto è istologicamente definita dalla presenza di infiltrato linfocitico peribronchiolare (bronchiolite cellulare), piccoli granulomi mal definiti, e polmonite organizzante [52]. Campioni numerosi e di dimensione superiori ai 2-3 millimetri da TBB possono documentare la presenza di questa triade e, perciò, essere diagnostici. La probabilità diagnostica della TBB nella polmonite da ipersensibilità varia da circa il 20% a più del 90%, ma questo vasto range di probabilità diagnostica è forse dovuto ai differenti criteri istologici accettati, al numero di campioni biopsici raccolti [53, 54] e alle cause di polmonite (essendo i granulomi più frequentemente riscontrabili nel polmone del contadino). Altri pattern istologici monomorfi (polmonite organizzante, polmonite eosinofila, danno alveolare diffuso con o senza eosinofili, emorragia alveolare con o senza capillarite, proteinosi alveolare) [51, 55] sono facilmente identificabili in piccoli frammenti di polmone, ma sono più o meno non specifici e sono considerati diagnostici solo in accordo con i dati clinici, radiologici e di laboratorio. Le vasculiti polmonari si manifestano con aspetti morfologici variegati: necrosi a carta geografica, background infiammatorio, organizzazione endoalveolare, capillarite, vasculite neutrofilica e a cellule giganti o con prevalenza di eosinofili, infiltrati eosinofili. La biopsia chirurgica è raramente necessaria (specialmente nei casi in cui il laboratorio abbia in precedenza dimostrato la presenza di autoanticorpi anti-neutrofili, ANCA). Il ruolo della biopsia transbronchiale è discusso: casi aneddotici di angioite di Wegener o di Churg Strauss con lesioni morfologiche caratteristiche su frammenti biopsici transbronchiali sono rintracciabili in letteratura. Anche in questo campo il valore diagnostico e terapeutico di una biopsia dipende dal contesto clinico: la presenza di aspetti morfologici in piccoli prelievi caratteristici ma non completamente esaustivi della forma di vasculite sospettata possono essere ritenuti sufficienti per impostare una terapia impegnativa con steroidi e immunosoppressori. Con la TBB è possibile ottenere prelievi con aspetti di per sé diagnostici in: linfangite carcinomatosa, metastasi da neoplasia maligna, granulomatosi a cellule di Langerhans, linfangioeliomiomatosi, proteinosi alveolare, processi linfoproliferativi, infezioni (quando oltre agli aspetti morfologici compatibili sia possibile identificare nel tessuto l'agente infettivo), pneumoconiosi (in particolare silicosi) [1]. Indagini immunoistochimiche possono aumentare la specificità diagnostica [1].

I piccoli campioni ottenuti con TBB possono non essere sufficienti nei casi in cui le caratteristiche morfologiche siano tipiche solo in ampi volumi (polmonite interstiziale usuale, polmonite interstiziale desquamativa, polmonite interstiziale non specifica varietà fibrosante).

Dal punto di vista morfologico il pattern di polmonite interstiziale nonspecifica (NSIP), variante cellulare, è molto caratteristico (conservazione dell'architettura polmonare, ispessimento interstiziale dovuto a infiltrazione cellulare mononucleare, metaplasia cuboidale tipo II), ma è clinicamente non specifico essendo osservato in casi di malattie collagene-vascolari (miosite infiammatoria in particolare), nei pazienti con tossicità farmaco-correlata, nei danni polmonari da GVHD, e in una minoranza dei casi ha un'origine sconosciuta (NSIP idiopatica) [56]. La biopsia polmonare chirurgica è considerata la via migliore per ottenere tessuto sufficiente a dimostrare tale pattern. Comunque, TBB generose possono consentire buoni prelievi per una diagnosi morfologica (Fig. 9). Questa diagnosi morfologica è accettabile in specifici contesti clinici (malattia polmonare interstiziale correlata a polimiosite-dermatomiosite, tossicità da farmaci), ma può anche essere di valore clinico nei casi ad eziologia ignota [57]. RB è facil-

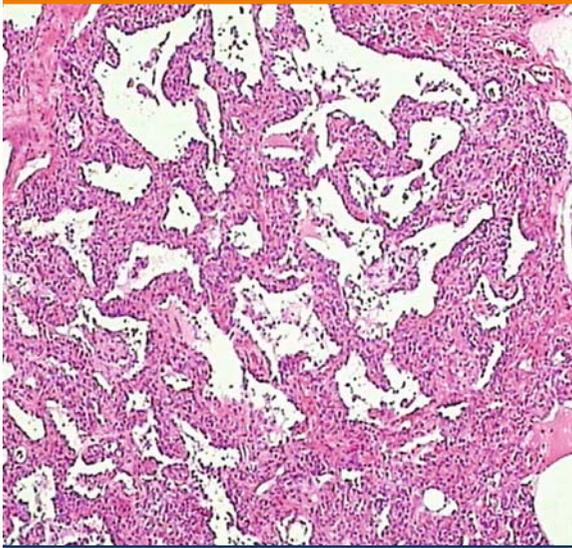


Fig. 9. Frammento bioptico transbronchiale. L'architettura parenchimale è conservata ed i setti interalveolari sono infiltrati da cellule mononucleate (pattern NSIP variante cellulata, ematossilina-eosina)

mente riconoscibile nei campioni TBB (Fig. 10) e oggi giorno l'utilità della biopsia polmonare chirurgica nella diagnosi di malattia interstiziale polmonare associata a RB è discutibile e probabilmente eticamente non corretta. Per la diagnosi di pattern UIP (*usual interstitial pneumonia*) sono al momento necessarie biopsie chirurgiche; tuttavia, del tutto recentemente, Berbesku et al. [58] hanno riportato che una “*patchwork fibrosis*” associata a focolai fibroblastici e/o *honeycomb lung* è presente nel 32% dei soggetti con IPF sottoposti a TBB.

Il ruolo del numero dei campioni ottenuti e della grandezza delle pinze non è stato valutato in dettaglio nella letteratura. Descombes et al. [54] hanno rivisto i dati clinici e istologici di 530 TBB consecutive effettuate in 516 pazienti immunocompetenti, che presentavano o infiltrati polmonari diffusi cronici, o una lesione periferica polmonare o adenopatie ilari. Gli autori hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta tra il numero di campioni ottenuti attraverso TBB e la probabilità diagnostica globale (es. 38% con 1-3 frammenti vs 69% con 6-10 frammenti, $p < 0,01$). Essi raccomandano che debbano essere prelevati cinque o sei campioni, essendo comunque il numero ottimale di campioni da sette a dieci. Curley et al. [59] hanno riportato che prelievi bioptici più grandi contenevano più probabilmente tessuto diagnostico ($r=0,29$,

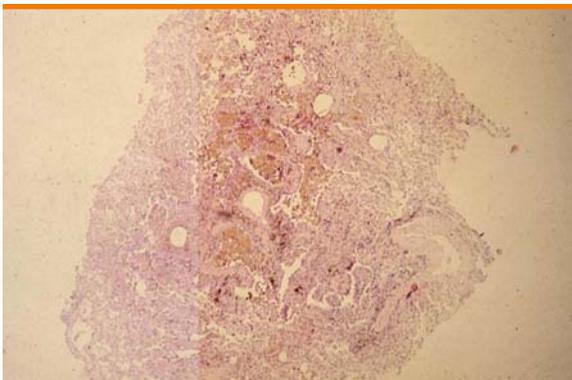


Fig. 10. Biopsia polmonare transbronchiale. Un bronchiolo respiratorio con la adiacente arteria polmonare (sul lato destro) presenta il lume irregolare e in parte occupato da macrofagi con pigmento brunoastro. I macrofagi sono numerosi anche negli spazi aerei centrolobulari. Reperti tipici di “*bronchiolite respiratoria*” (ematossilina-eosina)

$p=0,001$). Le pinze a coppa recuperavano frammenti di tessuto più piccoli ($p=0,007$) ed erano meno idonee a ottenere tessuto diagnostico ($p=0,06$). Campioni che galleggiavano erano meno probabilmente diagnostici o anormali rispetto a quelli che affondavano ($p<0,05$). Loube et al. [60] hanno confrontato prospetticamente la resa diagnostica delle biopsie transbronchiali usando pinze larghe e piccole. Le pinze grandi hanno ottenuto più tessuto di quelle piccole in maniera significativa (20 su 27 pazienti, 74%, vs 5 su 27 pazienti, 19%, $p<0,005$). Inoltre le pinze grandi hanno ottenuto significativamente più tessuto alveolare rispetto a quelle piccole (16 su 22 pazienti, 73%, vs 6 su 22, 27%, $p<0,05$ con 5 pazienti in cui non è stato ottenuto tessuto alveolare). Se le pinze più grandi non vengono chiuse attraverso il canale operativo, possono essere evitati artefatti da lacerazione. Becker et al. [61] e Casoni et al. [32] hanno riportato una significativa resa diagnostica e/o una miglior conservazione dei campioni quando le TBB sono eseguite in anestesia generale utilizzando pinze più grandi e senza tirarle fuori dal canale bioptico (Fig. 11). Una tec-



Fig. 11. Alla sinistra pinze di maggiori dimensioni in commercio per fibrobroncoscopi con canale operativo di 3,2 mm di diametro con frammento bioptico ottenuto. Alla destra pinza bioptica di dimensioni maggiori ottenuta modificando quelle in commercio per duodenoscopi e frammento bioptico ottenuto utilizzandola

nica simile (la cosiddetta tecnica *non-pull-through*) è stata descritta da Mullins et al. [62] nei bambini. Utilizzando un catetere a suzione di plastica come canale operativo attraverso cui le pinze bioptiche vengono introdotte e un fibrobroncoscopio flessibile ultrasottile (2,2 mm) per guidare il catetere visivamente all'interno del segmento polmonare desiderato, gli autori hanno ottenuto tessuto adeguato in otto su nove interventi (89%). I prelievi ottenuti da TBB possono essere sezionati serialmente e indagini immunoistochimiche devono essere incrementate: istiocitosi a cellule di Langherans, linfangioleiomiomatosi, sarcoidosi, metastasi carcinomatosa o da neoplasie dei tessuti molli e disordini linfoproliferativi sono meglio definiti utilizzando specifici anticorpi monoclonali (espressione immunoistochimica di CD1a, Langerin, HMB-45, CD68, TTF-1 o CDX-2). Nel prossimo futuro probabilmente nuovi marker, identificati sulla base di nuove ipotesi patogenetiche, saranno utili nell'identificazioni di lesioni patologiche in piccoli frammenti [63]. L'agoaspirato transbronchiale flessibile, una procedura diagnostica broncoscopica minimamente invasiva utilizzata in maniera sempre maggiore nella diagnosi e nello staging del tumore del polmone, e recentemente effettuata dopo ispezione endobronchiale ultrasonografica, ha un ruolo nella diagnosi delle malattie diffuse del polmone quando esse coinvolgono i linfonodi mediastinici all'esordio o lungo il corso della malattia (sarcoidosi, micobatteriosi, disordini linfoproliferativi) [36, 64]. Si possono effettuare biopsie con pinze flessibili nei linfonodi sottocarenali dopo aver perforato la mucosa bronchiale con un ago 19 Gauge ottenendo così frammenti utili per la diagnosi (Fig. 12). La biopsia polmonare chirurgica può essere effettuata attraverso una minitoracotomia o durante una VATS. La seconda opzione è oggi

preferita a causa della maggiore quantità di tessuto ottenuta e per la possibilità di effettuare prelievi biotici in più di un sito [65, 66]. Riduce anche il tempo di permanenza del tubo di drenaggio toracico e del ricovero ospedaliero. Comunque non è praticabile in presenza di molteplici aderenze pleuriche o di uno spazio pleurico oblitterato o in pazienti che non siano in grado di tollerare la ventilazione monopolmonare. Sembra che la biopsia polmonare a cielo aperto per

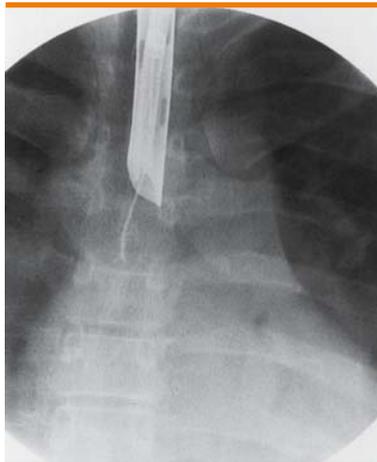


Fig. 12. Biopsia con pinze flessibili da prelievo transbronchiale di linfonodo sottocarenale (durante esame condotto in sedazione profonda e intubazione con broncoscopio rigido)

la diagnosi di malattia polmonare diffusa non deteriori la funzionalità polmonare se eseguita attraverso una procedura a cielo aperto o minimamente invasiva [67].

Le regole da applicare quando una biopsia chirurgica sia ritenuta necessaria sono:

1. Il sito della biopsia deve essere scelto tenendo conto delle caratteristiche HRCT. Gaensler e Carrington [68] hanno affermato che la lingula e l'apice del lobo medio devono essere evitate per il fatto che spesso mostrano fibrosi non specifica. Tale questione è ancora controversa; due recenti studi che hanno indagato specificatamente questo quesito non hanno trovato alcuna ragione per cui debba essere evitata la biopsia della lingula e del lobo medio [69, 70]. Oggi i punti su cui occorre insistere sono l'ausilio dell'HRCT nella scelta del sito da biopsiare e che gli apici dei lobi devono essere evitati perché possono mostrare alterazioni fibrotiche o infiammatorie non specifiche. Due campioni devono essere prelevati da due differenti lobi; uno da un'area di evidente, ma moderata anomalia, e uno da un'area che appare quasi normale. Zone con fibrosi grave (pattern *honeycombing* all'HRCT) non dovrebbero essere biopsiate poiché le lesioni trovate non sono utili per la diagnosi differenziale.
2. I prelievi da biopsia chirurgica dovrebbero essere fissati in insufflazione.
3. Per assicurarsi che il massimo di informazioni diagnostiche sia ottenuto, una parte della biopsia polmonare dovrebbe essere inviato al laboratorio di microbiologia per colture e colorazioni.

Una biopsia chirurgica è necessaria per una diagnosi certa di IPF/polmonite interstiziale usuale in casi con reperti HRCT atipici, di pattern NSIP o di polmonite interstiziale desquamativa, in casi di polmonite interstiziale linfocitaria idiopatica, per confermare una diagnosi di bronchiolite costrittiva idiopatica e iperplasia cellulare neuroendocrina, o in rari casi di malattia infiltrativa diffusa del polmone quando altre procedure non abbiano reso possibile una diagnosi definitiva [11]. La mediastinoscopia è attualmente raramente utilizzata nel *work-up* diagnostico delle malattie infiltrative diffuse del polmone e una diagnosi di sarcoidosi in stadio I e/o II solo con mediastinoscopia senza prima avere provato un approccio meno invasivo può essere criticabile. Sono richiesti chirurghi esperti per risultati ottimali. La morbilità e la mortalità sono basse, ma non trascurabili. Soprattutto nei pazienti con sospetto clinico di fase accelerata di IPF le biopsie chirurgiche andrebbero evitate poiché associate a elevato rischio di mortalità. La esecuzione della biopsia polmonare chirurgica può altresì essere il fattore scatenante una insufficienza respiratoria acuta. Kondoh et al. [71], in uno studio retrospettivo dal 1989 al 2000, identificarono 236 pazienti con polmonite interstiziale idiopatica in cui fu eseguita per la

diagnosi una biopsia polmonare chirurgica; cinque di essi svilupparono una esacerbazione acuta della malattia interstiziale (IPF 3; NSIP 1; COP 1) nel decorso postoperatorio (1-18 giorni). Due dei tre soggetti con IPF morirono a causa della complicanza.

CONCLUSIONI

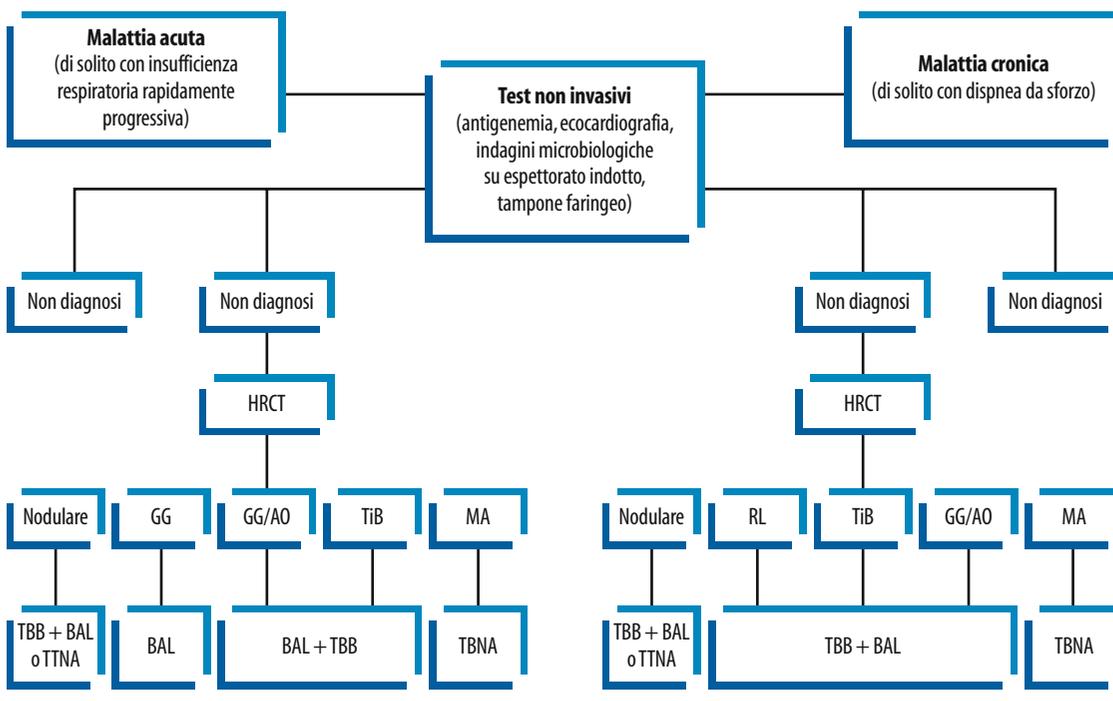
Le procedure invasive praticabili nel *work-up* diagnostico delle malattie infiltrative diffuse del polmone sono numerose. Esistono ancora controversie sul ruolo di queste differenti procedure e sul *timing* del loro utilizzo. Comunque, dopo l'introduzione dell'HRCT nella pratica clinica, la valutazione dei pattern di imaging, unitamente allo stato immunologico del paziente e al decorso clinico della malattia (acuto vs cronico) sembra cruciale per risolvere il problema sopra menzionato. Nella Tabella 2 sono riportati i punti che riassumono il ruolo del BAL e della biopsia polmonare transbronchiale nella diagnosi delle pneumopatie diffuse infiltrative. Un algoritmo utile per l'approccio pratico ai pazienti con sospetta malattia infiltrativa diffusa del polmone è rappresentato nella Figura 13 [72]. Nuove prospettive sono ipotizzabili in base a recenti studi genetici e ai nuovi concetti patogenetici [73-75].

Tabella 2. I punti chiave delle procedure broncoscopiche nelle pneumopatie diffuse infiltrative

- Il lavaggio broncoalveolare (BAL) deve essere eseguito con almeno 100 ml di soluzione fisiologica; un recupero superiore al 40% del liquido istillato è ritenuto rappresentare la cellularità del distretto parenchimale polmonare.
- Recuperi inferiori permettono solo una diagnosi attendibile quando si evidenzino cellule neoplastiche o microrganismi sicuramente patogeni.
- La metodica può essere eseguita in soggetti con grave ipossia, ventilati meccanicamente e piastrinopenici (anche con valori di piastrine < 10000). Rischi relativi di complicanze sono presenti in soggetti con aritmie instabili sia dal punto di vista emodinamico che elettrofisiologico, nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica o diastolica o con FEV₁ < 60% del valore predetto.
- Il BAL è metodica diagnostica fondamentale nelle pneumopatie diffuse in soggetti immunodepressi
- Il BAL può essere diagnostico nelle seguenti patologie (con percentuali diverse di rendimento diagnostico): polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, tubercolosi, proteinosi alveolare, polmonite lipoidea esogena, emorragia alveolare, polmonite eosinofila, granulomatosi a cellule di Langerhans, MALT linfoma polmonare primitivo, linfangite carcinomatosa o metastasi polmonari disseminate e altre patologie rare (microlitiasi, sindrome da Gaucher o di Nieman Pick)
- Il BAL può essere diagnostico nelle seguenti patologie (con percentuali diverse di rendimento diagnostico): polmoniti infettive (in cui l'agente causale possa avere teoricamente anche il ruolo di semplice commensale come polmoniti virali, micobatteriosi, VAP, etc.), polmonite eosinofila acuta, danno alveolare diffuso (DAD), capillarite, sarcoidosi, polmonite in via di organizzazione criptogenetica, embolia grassosa.
- Il BAL è procedura necessaria nell'iter diagnostico delle seguenti patologie: IPF, NSIP, RB-ILD/DIP; LIP; polmoniti da farmaci e/o radiazioni; lingangioleiomiomatosi; ipertensione polmonare (malattia veno-occlusiva); altre malattie polmonari rare.
- Il BAL è particolarmente utile come elemento diagnostico nelle patologie polmonari con pattern HRCT di tipo alveolare e/o *ground-glass*.
- Il BAL e la biopsia transbronchiale devono essere eseguiti comunque durante la medesima indagine broncoscopia in caso di patologia polmonare diffusa: quando il pattern è *ground glass*. Negli altri casi non vi sono in letteratura dati dirimenti.
- Il BAL deve essere analizzato da laboratori specializzati.
- Il BAL non ha valore nel monitoraggio delle patologie polmonari diffuse.

Tabella 2. continua

- La TBLB può essere considerata sempre di più una procedura di prima scelta nei pazienti immunocompetenti affetti da pneumopatie infiltrative diffuse in particolare quando si riesca ad ottenere un numero elevato di frammenti ed utilizzando pinze di più grandi dimensioni. L'utilizzo del broncoscopio rigido può essere di ausilio per queste finalità.
- I quadri HRCT compatibili con un elevato rendimento diagnostico della procedura TBLB sono: consolidazioni, *ground-glass*, *tree-in-bud*, nodulazioni, ispessimento dei setti interlobulari (pattern "perilinfatico") addensamenti scavati, presenza del "bronchus sign".
- L'uso della radioscopia, anche se è tuttora discusso, può essere indicata di routine durante l'esecuzione della TBLB attraverso il broncoscopio flessibile/rigido.
- L'analisi di frammenti biotici può fornire elementi morfologici di per sé diagnostici (linfangite carcinomatosa, micobatteriosi e altre infezioni quando siano riconoscibili nel tessuto i microrganismi in causa, granulomatosi a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, proteinosi alveolare, etc.) o mettere in evidenze patterns non specifici che vanno messi in correlazione con le ipotesi diagnostiche formulabili in base ai dati clinici e radiologici (organizzazione endoalveolare, granulomi nonnecrotizzanti, polmonite interstiziale cellulata, bronchiolite respiratoria, etc.).
- La dimensione del nodulo polmonare (in particolare se questo è <2 cm) rappresenta il fattore limitante del rendimento diagnostico della procedura TBLB in corso di fibrobroncosopia. Tuttavia l'ausilio dell'ecografia per via endoscopica (EBUS) migliora sensibilmente il rendimento diagnostico della TBLB in presenza di un nodulo polmonare periferico con diametro inferiore a 3 cm. Pertanto tale ausilio può essere suggerito.
- Al fine di una soddisfacente resa diagnostica della procedura TBLB è ragionevole effettuare più di 7-8 prelievi (frammenti di tessuto validi!) per esame. Può essere necessario un maggior numero di biopsie se una parte del tessuto deve essere inviata per le colture o studi speciali.

Fig. 13. Algoritmo in cui sono presentate le metodiche diagnostiche invasive in rapporto allo stato immunitario e ai patterns della HRCT

BIBLIOGRAFIA

1. Poletti V, Messina M, Chilosi M (2006) Le pneumopatie diffuse infiltrative. In: Monsignore G, Bellia V (eds) *Malattie dell'apparato respiratorio*. 3° Ed. Mac Graw Hill, Milano, pp 389-444
2. Colby TV, Swensen SJ (1996) Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT. *J Thorac Imaging* 1:1-26
3. Cazzato S, Zompatori M, Burzi M et al (1999) Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground-glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:115-119
4. Zompatori M, Sverzellati N, Poletti V et al (2005) High-resolution CT in diagnosis of diffuse infiltrative lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 26:332-347
5. Muller NL (2002) Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future. *Eur Respir J* 35[Suppl]:3s-12s
6. Souza CA, Muller NL, Flint J et al (2005) Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 185:1531-1539
7. Remy-Jardin M, Philippe D, Remy J (2003) High-resolution computed tomography techniques in diffuse parenchymal lung disease and their application to clinical practice. *Semin Respir Crit Care Med* 24:333-346
8. Wells A (2003) High-resolution computed tomography in the diagnosis of diffuse lung disease. A clinical perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 24:347-356
9. Poletti V, Costabel U, Semenzato G (2005) Pulmonary complications in patients with haematological disorders: pathobiological bases and practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* 26:439-444
10. Poletti V, Trisolini R, Tura S (2002) Pulmonary disease in patients with hematologic malignancies. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 19:29-45
11. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ (2002) Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc* 77:1221-1227
12. Pechkam D, Elliott MW (2002) Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. *Thorax* 57[Suppl 2]:II3-II7
13. Bach PB, Schrag D, Nierman DM et al (2001) Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 98:3234-3240
14. Shorr AF, Kollef MH (2002) The quick and the dead. *Chest* 122:9-12
15. Turner D, Schwarz Y, Yust I (2003) Induced sputum for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: new data, new issues. *Eur Respir J* 21:204-208
16. Bell D, Leckie V, McKendrick M (2003) The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Infect* 47:317-321
17. Santamauro JT, Mangino DA, Stover DE (1999) The lung in immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 66:481-490
18. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE et al (1999) Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood-stem cell transplant patients: Use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 17:796-805
19. Danes C, Gonzalez-Martin J, Pumarola T et al (2002) Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: Analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol* 40:2134-2140
20. Rano A, Agusti C, Jimenez P et al (2001) Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: A diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56:379-387
21. Pisani RJ, Wright AJ (1992) Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 67:221-227
22. Costabel U, Guzman J (2001) Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7:255-261
23. Soubani AO, Qureshi MA, Baynes RD (2001) Flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates following autologous peripheral stem cell transplantation for advanced breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 28:981-985
24. Trisolini R, Stanzani M, Lazzari Agli L et al (2001) Delayed non-infectious lung disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18:75-84
25. Palmas A, Tefferi A, Myers JL et al (1998) Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 100:680-687
26. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E et al (1994) Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 149:788-794
27. Shah S, Mehta P, Stallard NJ (2001) Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxemic immunosuppressed patients. *Crit Care Med* 29:1848-1849

28. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al (2001) Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxic immunosuppressed patients. *Crit Care Med* 29:2492-2495
29. Nussbaum E (2002) Pediatric fiberoptic bronchoscopy: clinical experience with 2,836 bronchoscopies. *Pediatr Crit Care Med* 3:171-176
30. Rottoli P, Bargagli E (2003) Is bronchoalveolar lavage obsolete in the diagnosis of interstitial lung disease? *Curr Opin Pulm Med* 9:418-425
31. Haussinger K, Kohlauffl MJ, Bolliger CT (2003) Diagnostic bronchoscopy. In Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds) *Respiratory medicine*. Elsevier Sciences, Amsterdam, pp 415-430
32. Olivieri D, du Bois RM (2000) Interstitial lung diseases. *Eur Respir Monograph* 5:1-288
33. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L et al (2003) Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 21:489-494
34. Katzenstein AL (1997) Transbronchial lung biopsy. In: Katzenstein A-LA, Askin FB, Katzenstein A-L, Day L (eds) *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Saunders, Philadelphia, pp 442-459
35. Wong PW, Stefanec T, Brown K, White DA (2002) Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 121:527-532
36. Cetinkaya E, Yildiz P, Kadakal F et al (2003) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. *Respiration* 69:335-338
37. White DA, Wong PW, Downey R (2000) The utility of open lung biopsy in hematologic patients with pulmonary infiltrates. *Am J Respir Crit Care Med* 161:723-729
38. Mayaud C, Cadranet J (2000) A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 55:511-517
39. Rano A, Agusti C, Benito N et al (2002) Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 122:253-261
40. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G (1995) Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 107:101-106
41. Cadranet J, Gillet-Juvin K, Antoine M et al (1995) Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1103-1106
42. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D et al (1997) Safety and yield of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 25:440-446
43. Fireman E (2001) Induced sputum: opening a new window to the lung. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18:263-271
44. Olivieri D, D'Ippolito R, Chetta A (2000) Induced sputum: diagnostic value in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 6:411-414
45. Poletti V, Romagna M, Allen KA et al (1995) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors. *Acta Cytol* 39:472-477
46. Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M et al (2003) Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J* 21:187-191
47. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M et al (2003) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 22:821-826
48. Carson KF, Williams CA, Rosenthal DL et al (1994) Bronchoalveolar lavage in a girl with Gaucher's disease. A case report. *Acta Cytol* 38:597-600
49. White DA, Smith GJ, Cooper JA Jr et al (1984) Hermansky-Pudlak syndrome and interstitial lung disease: report of a case with lavage findings. *Am Rev Respir Dis* 130:138-141
50. Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr (1965) Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Dis Chest* 48:187-192
51. Poletti V, Patelli M, Ferracini R et al (1998) Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis* 5:43-50
52. Coleman A, Colby TV (1988) Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 12:514-518
53. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y (1997) Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 112:1459-1465
54. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P (1997) Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis* 52:324-329
55. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N et al (1996) The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 9:2513-2516

56. Drent M, Du Bois RM, Poletti V (2003) Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 9:411-417
57. Watanabe K, Higuchi K, Ninomiya K et al (2002) Steroid treatment based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 20:1213-1219
58. Berbesku EA, Katzenstein AL, Snow JL et al (2006) Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 129:1126-1131
59. Curley FJ, Johal JS, Burke ME, Fraire AE (1998) Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest* 113:1037-1041
60. Loube DI, Johnson JE, Wiener D et al (1993) The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 148:1411-1413
61. Becker HD, Shirakawa T, Tanaka F et al (1998) Transbronchial (transbronchoscopic) lung biopsy in immunocompromised patient. In: Strausz J (ed) *Pulmonary endoscopy and biopsy techniques*. *Eur Respir Monogr*, Sheffield, pp 193-208
62. Mullins D, Livne M, Mallory GB Jr, Kemp JS (1995) A new technique for transbronchial biopsy in infants and small children. *Pediatr Pulmonol* 20:253-257
63. Chilosi M, Poletti V, Zamo A et al (2003) Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 162:1495-1502
64. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2003) The value of flexible needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 124:2126-2130
65. Rena O, Casadio C, Leo F et al (1999) Videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 16:624-627
66. Stammberger U, Steinacher C, Hillinger S et al (2000) Early and long-term complaints following video-assisted thoracoscopic surgery: Evaluation in 173 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:7-11
67. Daniil Z, Gilchrist FC, Marciniak SJ et al (2000) The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur Respir J* 16:67-73
68. Gaensler EA, Carrington CB (1980) Open lung biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg* 30:411-425
69. Westein L (1986) Sensitivity and specificity of lingular segmental biopsies of the lung. *Chest* 90:383-386
70. Miller RR, Muller NL, Evans KG, Ostrow DN (1987) Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 44:269-273
71. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M et al (2006) Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* [Epub ahead of print]
72. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D (2004) Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 71:107-119
73. Selman M, Pardo A, Barrera L et al (2006) Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 173:188-198
74. Chilosi M, Murer B, Poletti V (xxxx) Diffuse parenchymal lung diseases. Histopathologic patterns. In press
75. Poletti V, Zompatori M, Vailati P, Chilosi M (2006) Hypersensitivity pneumonitis. In: Laurent GJ, Shapiro D (eds) *Encyclopedia of respiratory medicine Vol II*. Elsevier Ltd, Oxford, pp 433-439

Pneumopatie infiltrative diffuse e agoaspirazione transbronchiale (TBNA)

Marco Patelli, Rocco Trisolini

■ SARCOIDOSI

■ TUBERCOLOSI E MICOBATTERIOSI

L'agoaspirazione transbronchiale (TBNA) è una tecnica estremamente utile e versatile nell'approccio diagnostico non chirurgico alla patologia del mediastino, ma è stata fondamentalmente utilizzata e testata nel setting della patologia neoplastica. In particolare, gran parte dei dati disponibili in letteratura sulla metodica riguarda il suo ottimo rendimento diagnostico ed il suo favorevole spettro di complicanze nella stadiazione mediastinica del cancro del polmone. L'esperienza con la TBNA nelle pneumopatie diffuse e, più in generale, nelle patologie benigne con interessamento del mediastino, è molto più limitata se si eccettuano la sarcoidosi e, più di recente, la tubercolosi. È verosimile che il maggiore ostacolo alla diffusione dell'utilizzo della TBNA nella patologia benigna del mediastino sia rappresentata dal fatto che, per la complessità istologica di queste patologie, una diagnosi di certezza necessita di campioni tissutali che richiedono l'utilizzo di aghi per prelievi istologici (19 gauge, con curva di apprendimento più lunga rispetto a quella degli aghi per prelievi citologici) o addirittura prelievi biotici di tipo chirurgico.

■ SARCOIDOSI

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica che presenta un tropismo elettivo per le strutture linfatiche [1]. Per l'elevatissima frequenza dell'interessamento intra-toracico (polmone e linfonodi) è stata approntata una classificazione radiologica che individua diversi stadi della malattia a seconda del coinvolgimento delle strutture intratoraciche (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione radiologica in stadi della sarcoidosi

Stadio I.	Adenopatie ilari bilaterali simmetriche
Stadio II.	Adenopatie ilari bilaterali simmetriche ed infiltrati polmonari
Stadio III.	Infiltrati polmonari
Stadio IV.	Fibrosi polmonare

La diagnosi richiede la dimostrazione patologica della presenza, in qualsiasi organo o tessuto, di granulomi epitelioidi non necrotizzanti in un setting clinico-radiologico appropriato [1]. Dal momento che le alterazioni istologiche tipiche della malattia si riscontrano frequente-

mente nel polmone anche quando non vi siano dei segni radiologici ad essa attribuibili (stadio I), la biopsia polmonare broncoscopica (TBLB) è stata finora utilizzata come metodica diagnostica di scelta in assenza di alterazioni di sospetta natura sarcoidea in strutture più facilmente biopsizzabili (es. cute, congiuntiva) [1, 2]. I dati della letteratura suggeriscono, tuttavia, che il rendimento della biopsia polmonare broncoscopica non sia del tutto soddisfacente nello stadio I (40%-66%), il più frequente all'esordio della malattia (circa il 50% di tutti i casi) [2-4]. Questo comporta che una percentuale di pazienti compresa tra il 34% ed il 60% con sospetta sarcoidosi in stadio I necessiterebbe di una procedura chirurgica (mediastinoscopia, biopsia polmonare a cielo aperto), con i rischi ed i costi ad essa associati, se fosse sottoposta a scopo diagnostico solo a TBLB [1]. Anche per tentare di ovviare a questo problema, nell'ultimo ventennio diversi centri hanno cercato di utilizzare la TBNA per la diagnosi di sarcoidosi in quegli stadi di malattia in cui vi sia appunto evidenza del coinvolgimento dei linfonodi ilari o mediastinici (stadi I e II) [5-8]. In uno studio retrospettivo sul rendimento diagnostico della TBNA nella sarcoidosi in stadio I, il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che questa metodica broncoscopica ha una sensibilità diagnostica del 72%, sicuramente superiore a quella della biopsia polmonare broncoscopica nello stesso setting [9]. Questo rendimento è sostanzialmente in accordo con quello descritto in letteratura da altri autori e suggerisce l'utilizzo della TBNA in tutti i pazienti che vengano sottoposti a broncoscopia per sospetta sarcoidosi in stadio I (Figg. 1, 2) [5-7]. Curiosamente, una altissima percentuale di prelievi TBNA "adeguati" (rappresentativi della struttura linfonodale) risulta diagnostica, suggerendo l'ipotesi che i linfonodi dei pazienti con sarcoidosi in I stadio presentano una altissima densità di granulomi. Un altro dato interessante emerso dal nostro studio e confermato successivamente da altri studi di letteratura è che, sebbene il materiale istologico ottenuto mediante TBNA garantisca un rendimento diagnostico maggiore e sia probabilmente più affidabile (Fig. 3), i granulomi sarcoidei non necrotizzanti possono essere identificati frequentemente e nitidamente anche nel materiale citologico (Fig. 4) che si ottiene costantemente utilizzando l'ago istologico da TBNA (19 gauge) [10]. È verosimile che la tecnica consistente nello striscio diretto del materiale citologico su vetrino con immediata successiva fissazione possa avere una minore influenza negativa sulla architettura dei granulomi rispetto alla tecnica, precedentemente usata, consistente nella centrifugazione del materiale citologico immerso in soluzione fisiologica [9].

Contrariamente allo stadio I, vi è pochissima esperienza sull'utilizzo della TBNA in pazienti con sospetta sarcoidosi in stadio II, con un unico studio prospettico presente in letteratura sul-



Fig. 1. TC torace con MdC in paziente con sarcoidosi: linfoadenomegalie in stazioni ilare destra e sottocarenale



Fig. 2. TC torace, sezione coronale, in paziente con sarcoidosi: evidenti adenopatie, specie nelle stazioni linfonodali ilari e nella stazione mediastinica sottocarenale

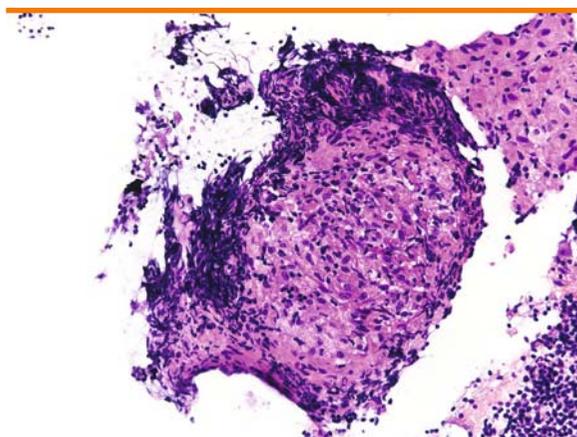


Fig. 3. Preparato istologico da agoaspirazione (TBNA) di linfonodo mediastinico (H&E, 200x): frammenti a tessuto linfoide si osservano granulomi nodulo epitelioidi non necrotizzanti, di compatibile natura sarcoide

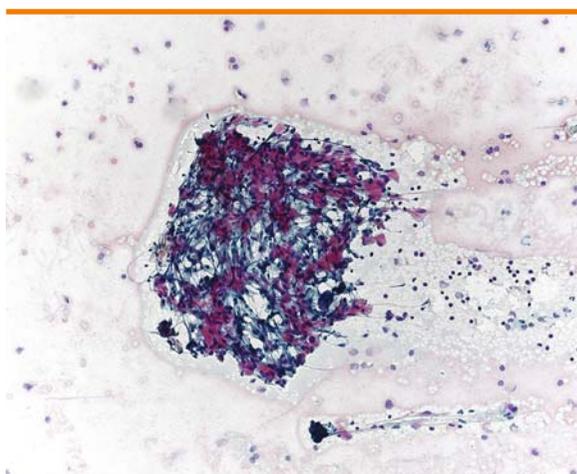


Fig. 4. Preparato citologico da agoaspirazione (TBNA) di linfonodo mediastinico (Papanicolaou, 200x): si apprezza un aggregato nodulare di macrofagi epitelioidi, compatibile con granuloma sarcoide

l'argomento [8]. Quest'unico studio, condotto da Morales et al., ha confrontato il rendimento diagnostico delle due metodiche broncoscopiche disponibili per la diagnosi di sarcoidosi (TBNA e TBLB) in pazienti con sarcoidosi in stadio I e II, ed ha suggerito che l'associazione delle due metodiche garantisce un rendimento diagnostico nettamente superiore a quello delle singole tecniche. Sempre in questo studio, inoltre, il rendimento della TBNA è risultato sostanzialmente omogeneo nei due diversi stadi (I e II) e tendenzialmente basso (53% in stadio I e 48% in stadio II); quest'ultimo dato si spiega con ogni probabilità con il fatto che gli autori considerarono diagnostici solo i prelievi linfonodali istologici, e non quelli citologici, che mostravano la presenza di granulomi.

In uno studio retrospettivo con le stesse finalità di quello di Morales (comparare la resa diagnostica di TBNA e TBLB nella sarcoidosi in stadio I e II), il nostro gruppo ha sostanzialmente confermato il vantaggio associato all'uso di entrambe le metodiche broncoscopiche nel corso dello stesso esame rispetto all'uso di una delle due singole metodiche [11]; tale associazione ha consentito di ottenere una diagnosi nel 93,7% dei pazienti. Si è tuttavia osservato un dato contrastante rispetto allo studio di Morales, e cioè un rendimento nettamente migliore della TBNA nei pazienti con sarcoidosi in stadio I (82,3%) rispetto a quelli in stadio II (46,6%). È auspicabile che futuri studi prospettici verifichino questa differenza di rendimento tra stadio I e II e che, laddove essa fosse confermata, analizzino le due verosimili potenziali cause: 1) diverso rendimento diagnostico della TBNA nei due diversi stadi della malattia tra gli endoscopisti coinvolti nello studio; 2) diverse caratteristiche dell'interessamento linfonodale intratoracico (sede, dimensioni, numero, densità di granulomi) nei due diversi stadi della malattia.

■ TUBERCOLOSI E MICOBATTERIOSI

L'interessamento tubercolare dei linfonodi intratoracici ilari e/o mediastinici può rappresentare un problema diagnostico rilevante, particolarmente in assenza di un concomitante interessamento bronchiale o parenchimale. In quest'ultima evenienza, infatti, la negatività delle colture dell'escreato e del lavaggio bronchiale o bronco-alveolare sono quasi la regola e la positività della reazione cutanea alla tubercolina, specie in paesi ad alta prevalenza di tubercolosi (TBC), è poco affidabile come conferma diagnostica [12]. D'altro canto, la diffusione di ceppi micobatterici multiresistenti a cui stiamo assistendo richiede, per contrastare la diffusione della malattia e limitare morbilità e mortalità, una diagnosi certa e, laddove possibile, microbiologica (con il vantaggio di poter disporre dell'antibiogramma) attraverso la esecuzione di manovre di prelievo dai linfonodi mediastinici interessati [13]. Tale necessità è stata esemplificata, nell'ultimo decennio, dalla comparsa in letteratura di diversi studi in cui sono stati analizzati i risultati della TBNA (sia eseguita con ago per campioni istologici che citologici) come mezzo diagnostico nei casi di sospetta TBC mediastinica, sia in soggetti immunocompetenti [12, 14-16] che immunodepressi [13, 17]. In tutti questi studi, una diagnosi di TBC (o micobatteriosi) su materiale ottenuto da TBNA è stata posta in presenza di almeno una delle seguenti condizioni: 1) dimostrazione, all'esame cito-istologico, della presenza dei granulomi necrotizzanti tipici della malattia; 2) dimostrazione, all'esame cito-istologico, della presenza di bacilli acido-alcool resistenti; 3) coltura positiva per micobatteri sul materiale prelevato. Nello studio con casistica più numerosa (63 pazienti con TBC) e meglio disegnato, condotto su soggetti immunocompetenti, Bilaceroglu et al. hanno dimostrato che sensibilità e specificità della TBNA con ago per campioni istologici in pazienti con TBC mediastinica isolata (e assenza quindi di malattia bronchiale o polmonare radiologicamente evidenti) sono rispettivamente pari all'83% ed al 100% [12]. La TBNA è risultata l'unica metodica diagnostica nel 68% dei casi (52 pazienti) e non ha de-

terminato alcuna complicanza “maggiore”. Il punto debole della metodica in questo setting, analogamente a quanto è stato ampiamente osservato e descritto per l’uso della TBNA nella stadiazione mediastinica del cancro del polmone, si è dimostrato il basso potere predittivo negativo (38%); questo dato suggerisce la necessità di procedere con metodiche diagnostiche più invasive in caso la TBNA sia risultata non diagnostica. Ancora, e sempre analogamente a quanto emerso con l’uso della TBNA nella stadiazione mediastinica del cancro del polmone, i migliori rendimenti diagnostici sono stati osservati nelle stazioni paratracheale destra (91%) e sottocarenale (100%), e le peggiori nella stazione paratracheale sinistra (29%). Curiosamente, infine, gli autori hanno osservato che una percentuale significativa (61%) di pazienti con TBC mediastinica arruolata nello studio presentava, nei linfonodi mediastinici interessati, una caratteristica radiologica consistente nella presenza di una zona centrale a bassa densità circondata da un alone periferico ad alta densità e quindi con significativa captazione di MDC (Fig. 5). Tale caratteristica radiologica, che può essere utile per l’orientamento diagnostico, non è tuttavia specifica di TBC linfonodale essendo stata osservata anche in altre condizioni tra cui le metastasi da neoplasia maligna, e non si associa ad un diverso rendimento diagnostico della TBNA rispetto ad adenopatie che non presentino questo “segno” [12].



Fig. 5. TC torace con MDC in paziente con tubercolosi: linfonomegalia ilare destra in cui si osserva la presenza di una zona centrale a bassa densità circondata da un alone periferico ad alta densità e quindi con significativa captazione di MDC

Harkin et al. hanno pubblicato, invece, lo studio più interessante sul ruolo della TBNA per la diagnosi di tubercolosi e micobatteriosi in pazienti con immunodepressione legata ad infezione da HIV [13]. Utilizzando un ago per campioni istologici, gli autori hanno ottenuto una diagnosi di tubercolosi in 12 pazienti su 15 (resa diagnostica 80%) e di micobatteriosi in 8 pazienti su 8 (100%). LA TBNA è risultata l’unica indagine diagnostica nel 48% dei casi e non ha determinato significative complicanze. Un dato molto interessante emerso da questo studio è stata l’elevata percentuale di colture positive su aspirati mediastinici ottenuti con TBNA (14 su 23 pazienti, 61%), percentuale decisamente superiore a quella osservata negli studi sul rendimento della TBNA nella diagnosi di TBC e micobatteriosi mediastinica negli immunocompetenti, dove non è mai stata descritta una percentuale di colture positive superiore al 27% [12]; questo dato suggerisce che la carica micobatterica nei linfonodi di pazienti immunocompromessi possa essere decisamente superiore oppure che vi siano state importanti differenze metodologiche nella gestione dei campioni per la coltura tra i diversi studi (tali differenze non sono peraltro valutabili in quanto una adeguata descrizione della metodica è disponibile solo nello studio di Bilaceroglu et al. [10]).

Ringraziamenti

Si ringrazia la collega ed amica Alessandra Cancellieri (U.O. Anatomia Patologica Ospedale Maggiore, Bologna) per il prezioso contributo iconografico cito-istologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al (1999) ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:149-173
2. Chapman JT, Mehta AC (2003) Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Curr Opin Pulm Med* 9:402-407
3. Gilman MJ, Wang KP (1980) Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 122:721-724
4. Poe RH, Israel RH, Utel MJ et al (1979) Probability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 139:761-763
5. Pauli G, Pelletier A, Bohner C et al (1984) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 84:571-576
6. Wang KP, Johns CJ, Fuenning C et al (1989) Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:298-300
7. Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O et al (1999) Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:217-223
8. Morales MCF, Patefield AJ, Strollo PJ et al (1994) Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 106:709-711
9. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2003) The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 124:2126-2130
10. Bilaceroglu S, Mehta A, Light R (2004) Transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis. *J Bronchol* 11:54-61
11. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2004) Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 21:147-151
12. Bilaceroglu S, Gunel O, Eris N et al (2004) Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Chest* 126:259-267
13. Harkin TJ, Ciotoli C, Addrizzo-Harris DJ et al (1998) Transbronchial needle aspiration in patients infected with HIV. *AM J Resp Crit Care Med* 157:1913-1918
14. Cetinkaya E, Yildiz P, Kadakal F et al (2002) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. *Respiration* 69:335-338
15. Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, Yilmaz V (2004) Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 125:527-531
16. Sharafkhaneh A, Baaklini W, Gorin AB, Green L (2003) Yield of transbronchial needle aspiration in diagnosis of mediastinal lesions. *Chest* 124:2131-2135
17. Baron K, Aranda CP (1991) Diagnosis of mediastinal mycobacterial lymphadenopathy by transbronchial needle aspiration. *Chest* 100:1723-1724



FBS in UTI e UTIR

Nicola Facciolongo, Angelo Gianni Casalini

■ INTRODUZIONE

■ ALTERAZIONI FISIOPATOLOGICHE DURANTE FBS

■ TECNICA, CONSIGLI PRATICI, MONITORAGGIO

■ INDICAZIONI

- Intubazione endotracheale sotto guida endoscopica: indicazione, tecnica Metodica

- Posizionamento di tubo doppio lume
- FBS nel paziente fortemente ipossiémico non in ventilazione meccanica invasiva
- Atelettasia
- Emottisi

■ INTRODUZIONE

L'utilizzo della broncoscopia nelle terapie intensive generali e più recentemente in quelle pneumologiche ha avuto negli ultimi anni un forte impulso legato alla grande versatilità e utilità che questa metodica offre in molte situazioni critiche. L'importanza di tale metodica è apparsa subito chiara dopo l'introduzione della broncoscopia flessibile nella pratica clinica, nella valutazione e nella gestione delle vie aeree nel paziente critico. L'incremento delle indicazioni e il miglioramento dei presidi tecnici rendono indispensabile che l'endoscopista bronchiale abbia nel proprio bagaglio culturale un'attenta conoscenza del problema derivante da un training completo ormai indispensabile per ogni pneumologo interventista.

■ ALTERAZIONI FISIOPATOLOGICHE DURANTE FBS

L'introduzione di un fibrobroncoscopio (FBS) in un paziente non intubato, in respiro spontaneo, provoca una riduzione del calibro della trachea, a seconda della grandezza dello strumento usato, del 10%-15%. Le pressioni misurate in trachea variano da -5 cmH₂O in inspirazione a +3,5 cmH₂O in espirazione e sono molto simili alle pressioni misurate senza l'inserimento del FBS [1]. Questa rilevazione evidenzia come le alterazioni sulla meccanica respiratoria legate alla introduzione del FBS in queste condizioni sono assolutamente trascurabili [2]. Un tubo endotracheale comporta una riduzione del calibro della trachea, che viene poi ulteriormente ridotto dalla introduzione dello strumento al suo interno. Le pressioni misurate in queste condizioni variano da -10 cmH₂O in inspirazione a +9 cmH₂O in espirazione e se il paziente è connesso a un ventilatore meccanico si possono avere picchi di pressione che possono raggiungere 34 cmH₂O in espirazione [1]. La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) misurata durante l'esame ri-

mane stabilmente elevata intorno a valori di 10-15 cmH₂O; questo è spiegabile con l'aumento delle resistenze all'interno della trachea provocate dalla presenza del tubo endotracheale e del fibrobroncoscopio che determina un incompleto svuotamento del polmone in espirazione. Questo fenomeno può essere ridotto dalla suzione esercitata durante le aspirazioni con FBS. È evidente che la relazione fra il calibro del tubo e quello del broncoscopio acquista un'importanza fondamentale se si considera che un broncoscopio di 5,7 mm occupa il 40% del diametro interno di un tubo endotracheale (ETT) di 9 mm, per cui è importante predisporre tubi e FBS di grandezza adeguata per evitare il rischio di barotrauma.

È stato dimostrato sperimentalmente che usando un tubo da 7 mm di diametro e un FBS da 5,7 mm di diametro esterno la PEEP può arrivare a 35 cmH₂O [3, 4]. Per quanto riguarda la meccanica respiratoria si è osservato un aumento del 30% della capacità funzionale residua e una riduzione del 40% del FEV₁, modificazioni transitorie e che rientrano nella norma appena viene rimosso il FBS [3]. Lo scambio dei gas presenta alcune modificazioni durante l'esame broncoscopico; in un paziente normossiemico, l'introduzione dello strumento provoca una riduzione da 2 a 5 punti percentuali della saturazione di ossigeno dell'emoglobina (Hb) [4, 5] e se si eseguono manovre come il lavaggio bronco alveolare (BAL) questo calo può arrivare anche fino a 15 punti e prolungarsi fino a 2 ore dopo l'esame [6]. La pressione arteriosa di CO₂ (PaCO₂) tende lievemente ad aumentare, a causa della probabile riduzione del *tidal volume* in conseguenza del posizionamento dello strumento nel tubo endotracheale, mentre un ulteriore calo dell'ossigeno e un incremento della PaCO₂ si può determinare con un uso incongruo della aspirazione tramite FBS che sottrae ulteriore quota di volume corrente agli scambi gassosi [7]. È intuitivo che nel paziente critico l'esecuzione di una FBS richieda estrema attenzione in quanto l'ipossiemia potrebbe rappresentare una controindicazione all'esame, ed è pertanto necessario eseguirla con una metodica idonea. La supplementazione di ossigeno durante FBS viene raccomandata allo scopo di mantenere stabilmente la saturazione dell'Hb tra il 90%-95%; è inoltre assolutamente raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali con pulsossimetria, specie in relazione alle condizioni cardio-polmonari di partenza [8].

Gli effetti cardio-vascolari legati alla broncoscopia sono modesti: lieve aumento della frequenza cardiaca, dell'incidenza di aritmie e della pressione sistolica. La gittata cardiaca aumenta del 50% durante l'esame per tornare alla normalità entro 15 minuti dal termine dello stesso, così come l'aumento della pressione polmonare di incuneamento [3-5]. Particolare attenzione va posta nei pazienti con gravi patologie cerebro-vascolari o traumatiche in cui si sospetta la presenza di ipertensione endocranica. È stato dimostrato che l'introduzione del FBS nelle vie aeree di questi pazienti provoca un aumento della pressione endocranica, effetto deleterio in pazienti già ipertesi, per cui è necessario valutare attentamente questo aspetto e, se necessario, curarizzare il paziente per antagonizzare questo effetto [9, 10].

■ TECNICA, CONSIGLI PRATICI, MONITORAGGIO

Quando si deve eseguire una broncoscopia in un paziente intubato bisogna sempre informarsi del calibro del tubo endotracheale in sede, in modo da potersi regolare sul diametro del broncoscopio da usare. È auspicabile che in questi pazienti si usino almeno tubi da 8 mm di diametro interno e broncoscopi al massimo di 5,6 mm di diametro esterno per evitare i noti problemi di barotrauma. In genere con broncoscopi di diametro esterno di 4,9 mm si possono eseguire quasi tutte le manovre necessarie. Il broncoscopio va accuratamente lubrificato per potere scivolare al meglio all'interno del raccordo in gomma e del tubo endotracheale in modo da evitare attriti che potrebbero creare delle lesioni alla guaina esterna del FBS. Il tubo endotracheale va connesso al ventilatore con raccordo a T munito di tappo in gomma con foro per permettere il passaggio dello strumento senza che si creino perdite aeree e continuare a ventilare se necessario il paziente durante la procedura (Fig. 1).



Fig. 1. Fibrobroncoscopio inserito nel tubo tracheale attraverso il raccordo a T "a tenuta"

In questa fase è necessario eliminare la PEEP, se questa è presente nella impostazione del ventilatore, per i motivi già esposti precedentemente.

Una volta inserito il broncoscopio, si procede alla esplorazione dell'albero bronchiale secondo l'abituale tecnica, tenendo conto che non si potrà visualizzare correttamente la parte di trachea che è coperta dal tubo endotracheale posizionato di solito a 1-2 cm dalla carena. Se si devono ricercare sospette lesioni tracheali in un trauma toracico, per poter visualizzare al meglio tutta la trachea sarà necessario tirare il tubo lentamente verso l'alto, stando attenti a non sfilarlo completamente, in modo da poter visualizzare anche quella parte di trachea che altrimenti risulterebbe non esplorabile. Prima di cominciare la procedura è preferibile aumentare la FiO_2 a 1,0 in modo da prevenire l'ipossimemia. Se è vero che l'aspirazione può ridurre l'effetto negativo dell'aumento della PEEP può nel contempo determinare peggioramento della ipossia, per cui è necessario che si pratichino aspirazioni rapide e frequenti in modo da utilizzare al meglio gli effetti positivi di questa manovra e limitare quelli negativi.

Tutte le manovre che abitualmente si eseguono come lavaggio broncoalveolare (BAL), biopsia trans-bronchiale (TBB), biopsia bronchiale (BB) non sono dissimili dalle tecniche classiche per cui si rimanda ai capitoli specifici.

INDICAZIONI

Negli ultimi anni le indicazioni ad eseguire esami in pazienti critici sono notevolmente aumentate e si possono suddividere in due grossi capitoli: procedure a scopo diagnostico e procedure a scopo terapeutico (Tabella 1).

Tabella 1. Indicazioni alla esecuzione di broncoscopia nel paziente critico

Indicazioni diagnostiche	Indicazioni terapeutiche
Patologia infettiva	Ripristino pervietà tracheobronchiale:
Atelettasia	• tappi di muco
Emottisi	• coaguli
Quadri Rx patologici	• corpi estranei
Controllo posizione tubi tracheali	Emottisi
Rimozione cannula trachestomica	Intubazione guidata:
Traumi toracici:	• traumi cranici
• enfisema sottocutaneo	• grave patologia maxillo-facciale
• pneumotorace	• intubazione difficile

L'avvento del broncoscopio flessibile ha notevolmente ampliato le indicazioni diagnostiche all'esame broncoscopico [11, 12]. La versatilità e il calibro di questo strumento permettono di visualizzare ed esplorare diramazioni bronchiali anche molto periferiche. Il broncoscopio rigido date le sue caratteristiche peculiari ha un campo di esplorazione ridotto rispetto al FBS, ma ha la possibilità di poter ventilare il paziente durante l'esame anche in sedazione profonda e dispone di un calibro operativo molto grande, che lo rendono indispensabile per manovre di tipo operativo.

Intubazione endotracheale sotto guida endoscopica: indicazione, tecnica

L'intubazione endotracheale sotto guida endoscopica è una metodica diventata ormai comune nelle sale operatorie e nelle terapie intensive. Le indicazioni sono molteplici, dalle intubazioni difficili o impossibili (Tabella 2) al posizionamento e controllo di tubi a doppio lume, alla sostituzione di tubi tracheali. Le situazioni in cui si possono verificare queste condizioni sono diventate molto frequenti, durante interventi chirurgici di elezione, durante interventi d'urgenza, in rianimazione con una percentuale non trascurabile di incidenza che va dal 3% al 18% a seconda delle casistiche riportate [13].

Tabella 2. Cause di intubazione difficile

Paziente post-chirurgico

- Insufficienza respiratoria acuta
 - Edema laringeo
 - Alterata anatomia delle vie aeree
-

Paziente post-traumatico

- Frattura rachide cervicale
 - Lesioni traumatiche della testa o del collo
 - Frattura delle cartilagini laringee
 - Contratture da ustioni
-

Anomalie congenite delle vie aeree

Posizione fissa del collo

- Da trazione
 - Artrite reumatoide
 - Sclerodermia
-

Impossibile ventilazione "in maschera"

- Grave obesità
 - Mandibola instabile
 - Acromegalia
-

Problemi ai denti

Aumentato rischio di aspirazione

Precedente intubazione difficile

È intuitivo che queste situazioni possono verificarsi senza alcun preavviso, ma molte di esse possono essere previste e programmate [14-16]. La valutazione di difficoltà va sempre fatta preventivamente, utilizzando alcuni semplici e importanti parametri che possono permetterci di predire le difficoltà di intubazione e programmare l'intervento dell'endoscopista. I test

più utilizzati e noti sono rappresentati dalla classificazione in 4 stadi di difficoltà di Cormack e Lehane, dal test di Mallampati, dalla misurazione della distanza tiroide-mento ($vn > 6,5$ cm), dalla misurazione della distanza sterno-mento ($vn > 12,5$ cm), dalla valutazione della capacità di protrusione della mandibola e della capacità di aprire la bocca, e infine dalla valutazione dell'estensione dell'articolazione atlanto-occipitale [17-19].

Metodica

L'intubazione sotto guida endoscopica può essere eseguita attraverso il naso o attraverso la bocca. La via nasale è preferibile perché meglio tollerata dal paziente, il campo operatorio è libero durante la chirurgia facciale o dentale, permette un migliore fissaggio del tubo con un minore stimolo alla secrezione orale e permette una migliore visione del piano glottico. D'altra parte il rischio di sanguinamento dalle alte vie aeree è molto più frequente, è necessario utilizzare tubi più piccoli che nella via orale, e nell'intubazione prolungata il rischio di sinusiti è molto più elevato. Se dalla valutazione del paziente si evidenzia la possibilità di un'intubazione difficile è preferibile passare direttamente alla manovra con FBS senza eseguire tentativi di intubazione con il laringoscopio che provocherebbero delle manipolazioni incongrue delle mucose con edema, sanguinamento e possibile compromissione della visualizzazione del laringe durante la procedura endoscopica.

Almeno nella fase iniziale è preferibile che il paziente sia sveglio in modo da poter essere collaborante e da permettere una migliore visione del piano glottico. In presenza di alterazioni anatomiche o di scarsa visibilità, la sedazione profonda può comportare la caduta della lingua con perdita della visione ottimale e a volte perdita dei punti anatomici di riferimento con impossibilità di visualizzazione delle corde vocali. È quindi consigliata un'iniziale sedazione blanda utilizzando fentanyl o midazolam associata ad anestesia locale delle alte vie aeree. Questa va fatta accuratamente partendo dal naso per tutto il percorso anatomico fino alle corde vocali, utilizzando preferenzialmente lidocaina spray al 2% o 4%. Il paziente va posizionato supino con l'operatore posto alle sue spalle. Si raccomanda l'utilizzo di broncoscopi di calibro congruo, di almeno 4,9 mm, in modo da poter avere a disposizione uno strumento con un campo visivo adeguato e di una certa consistenza da permettere di fungere da mandrino al tubo endotracheale da introdurre. Se l'intubazione avviene dal naso è consigliabile l'utilizzo di tubi di diametro massimo di 7 mm per un adulto previo riscaldamento in soluzione salina sterile per ammorbidirlo. Il fibrobroncoscopio, lubrificato, viene inserito nel tubo lubrificato all'interno e all'esterno. Si inserisce nella narice prescelta e viene spinto fino alle corde vocali. A questo punto il broncoscopio viene fatto passare attraverso le corde vocali e posizionato a livello tracheale, iniettando lidocaina 2%. Una volta sedata la tosse si procede alla narcosi del paziente utilizzando un piccolo bolo di propofol, si spinge dolcemente il tubo facendolo scivolare sul broncoscopio che funge da mandrino fino al posizionamento, sotto visione diretta dello stesso, circa a 2-3 cm al di sopra della carena. Se si riscontra difficoltà nello spingere il tubo è probabile che questo si sia ancorato a livello delle cartilagini aritenoidee o delle corde vocali, per cui basterà eseguire una rotazione di 90° del tubo stesso sul broncoscopio per poterlo sbloccare. Dopo aver cuffiato e fissato il tubo è utile, prima di sfilare lo strumento, ricontrollare il posizionamento della punta dello stesso in modo da essere sicuri che non ci siano stati spostamenti accidentali con relative dislocazioni.

Posizionamento di tubo doppio lume

Nel caso di posizionamento [20-24] di tubo doppio lume (Fig. 2) la tecnica iniziale è praticamente la stessa di quella appena descritta, tenendo conto che, date le dimensioni del tubo, la



Fig. 2. Tubo a "doppio lume"

manovra potrà avvenire solo per via orale. Il broncoscopio, una volta entrato in trachea, viene posizionato nel bronco principale da intubare e funge da mandrino al braccio lungo del tubo che viene fatto scivolare su di esso. Eseguita questa manovra si ritira il broncoscopio e si controlla che il gancio di ancoraggio del tubo sia correttamente posizionato sulla carena tracheale in modo che non possa più dislocarsi. Una volta fatta questa operazione è possibile fissare il tubo e cuffiarlo.

Nel caso di posizionamento di doppio tubo tipo Univent (Fig. 3), la punta del tubo inserito sul broncoscopio viene posizionato a livello della carena e sotto visione diretta si spinge la branca lunga di diametro inferiore posizionandola nel bronco principale che si intende escludere. Eseguita questa manovra si spinge il broncoscopio nel bronco principale per controllare meglio il posizionamento della branca lunga e poter controllare in tempo reale la cuffiatura di quest'ultima. Essendo sicuri di aver posizionato le due branche correttamente e che la cuffiatura è corretta è possibile sfilare il broncoscopio.

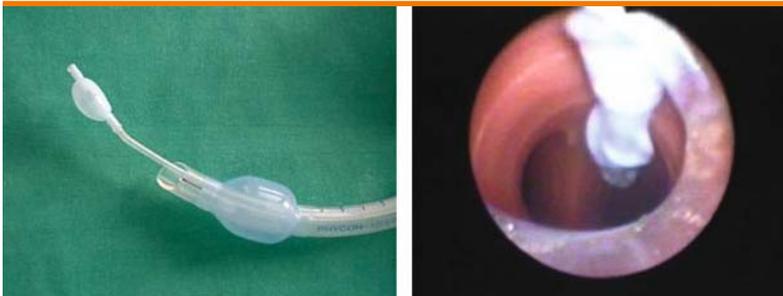


Fig. 3. Tubo "Univent"; il controllo endoscopico consente sotto visione diretta il posizionamento corretto della branca lunga di \varnothing inferiore nel bronco principale da escludere

FBS nel paziente fortemente ipossiemico non in ventilazione meccanica invasiva

L'evenienza di eseguire una esame endoscopico in un paziente fortemente ipossiemico non in ventilazione meccanica in terapia intensiva è molto frequente. Come ben noto fino a poco tempo fa la grave ipossiemia rappresentava una controindicazione relativa alla esecuzione dell'esame specie per alcune metodiche come il BAL [25]. Negli ultimi anni questo concetto è stato ridimensionato tenendo conto delle novità introdotte dalla ventilazione meccanica non invasiva (VMNI). La broncoscopia nel paziente ipossiemico può essere eseguita in diverse modalità, attraverso maschera di ossigeno tipo Venturi a FiO_2 variabile o sotto VMNI attraverso vari dispositivi a maschera [26-28].

Quando si utilizza la maschera di Venturi la tecnica è abbastanza semplice: si introduce il broncoscopio attraverso uno dei fori laterali presenti sulla maschera stessa introducendo lo stesso attraverso il naso. Si imposta il deflussore con FiO_2 adeguata (dal 28% al 60%) in modo da raggiungere una saturazione di Hb di almeno il 95%. Rimangono le raccomandazioni di base già espresse nei paragrafi precedenti di eseguire esami i più brevi possibili utilizzando l'aspirazione in maniera ponderata e il meno possibile per evitare di peggiorare l'ipossiemia. Numerose segnalazioni sono state pubblicate negli ultimi anni in merito alla esecuzione di FBS con utilizzo di ventilazione meccanica non invasiva tramite maschera facciale o elmetto. Tali studi hanno dimostrato un netto vantaggio di questa metodica rispetto alla ossigenazione in maschera, in pazienti fortemente ipossiemici sottoposti a FBS, nel mantenimento di una buona saturazione di Hb [29-31]. La tecnica non è dissimile da quelle già descritte, ma esiste una difficoltà di reperimento di raccordi adeguati da applicare alle maschere per il passaggio del broncoscopio e non su tutte le maschere è possibile applicare tali raccordi (Fig. 4).

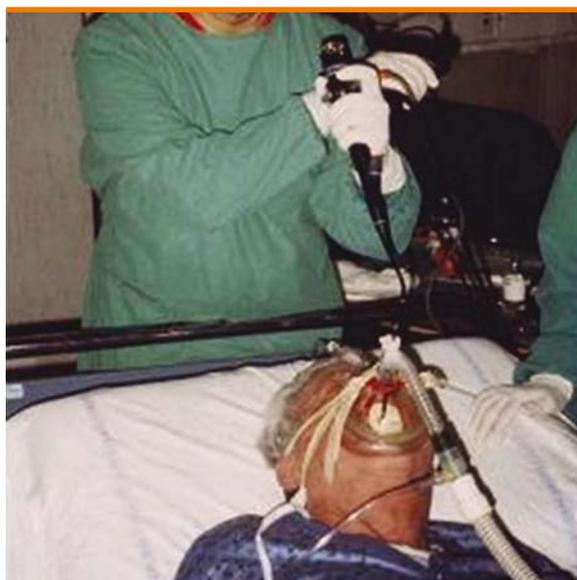


Fig. 4. Fibrobroncoscopia eseguita durante ventilazione in maschera

Atelettasia

La richiesta di broncoscopia in terapia intensiva giustificata dalla presenza di atelettasia insorta recentemente allo scopo di eseguire una riespansione del parenchima è molto frequente. Le cause di atelettasia possono essere varie, dalla ritenzione di secrezioni dense con formazione di tappi di muco che ostruiscono grossi bronchi, a ristagno di secrezioni anche molto periferiche per scarsa *clearance* mucociliare o tosse inefficace da parte del paziente. Se non trattate adeguatamente possono provocare un'alterazione degli scambi gassosi con importanti ipossiemie e aumento del lavoro respiratorio [4]. La broncoscopia viene eseguita allo scopo di eseguire lavaggi ripetuti con rimozione delle secrezioni dense e riespansione del parenchima prima non areato. In letteratura sono comparsi molti lavori su questo argomento che, però non hanno dimostrato la superiorità della broncoscopia rispetto alle tecniche di fisioterapia aggressiva e precoce [32, 33]. In pratica si può consigliare la broncoaspirazione nei casi in cui la atelettasia sia ad insorgenza rapida con alterazione emogasanalitiche, quando comprende segmenti polmonari ampi, quando

insorge in pazienti con tosse inefficace o quando si sospetta la presenza di corpi estranei responsabili del quadro radiologico. Negli altri casi l'indicazione appare dubbia [6, 34].

Emottisi

L'emottisi rappresenta un'importante causa di intervento endoscopico in terapia intensiva sia a scopo diagnostico che terapeutico. Le cause possono essere varie, ma i pazienti in UTI presentano un rischio maggiore di sanguinamento anche determinato da un uso estensivo di terapia anticoagulante a scopo preventivo dell'aumentato rischio embolico. L'intubazione oro-tracheale può essere causa di lesioni traumatiche della trachea con infiammazioni ed emorragie massive. La diagnosi e l'individuazione della provenienza del sanguinamento nel sistema bronchiale sono fondamentali per decidere il tipo di terapia adeguato specie in pazienti in cui non si hanno evidenze radiologiche che possano aiutarci [35, 36]. L'esame endoscopico deve essere eseguito preferibilmente entro 12-18 ore dall'evento [38]. Per le tecniche endoscopiche di trattamento dell'emottisi si rinvia al capitolo specifico.

BIBLIOGRAFIA

1. Joliet P, Chevrolet JC (1992) Bronchoscopy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 18:160-169
2. Lindholm CE, Ollman B, Snyder JV et al (1978) Cardiorespiratory effect of flexible fiberoptic bronchoscopy in critically ill patient. *Chest* 74:362-368
3. Lawson RW, Peters JI, Shelledy DC (2000) Effects of fiberoptic bronchoscopy during mechanical ventilation in a lung model. *Chest* 118:824-831
4. Konrad F, Deller A, Diatzko J et al (1989) Decrease in paO_2 following intratracheal application of a local anesthetic and a 0.9% sodium chloride solution. A prospective study on the use of fiberoptic bronchoscopy in ventilated patients during local anesthesia. *Anaesthesist* 38:174-179
5. Ghows MB, Rosen MJ, Chuang MT et al (1986) Transcutaneous oxygen monitoring during fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 89:543-544
6. Marquette CH, Wermert D, Wallet F et al (1997) Fiberoptic bronchoscopy in the intensive care unit. *Rev Mal Resp* 14:101-111
7. Arai T, Hatano Y, Komatsu K et al (1985) Real-time analysis of the change in arterial oxygen tension during endotracheal suction with a fiberoptic bronchoscope. *Crit Care Med* 13:855-858
8. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society (2001) British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56[Suppl 1]:i1-i21
9. Peerless JR, Snow N, Likavec MJ et al (1995) The effect of fiberoptic bronchoscopy on cerebral hemodynamics in patients with severe head injury. *Chest* 108:962-965
10. Kerwin AJ, Croce MA, Timmons SD et al (2000) Effects of fiberoptic bronchoscopy on intracranial pressure in patients with brain injury: a prospective clinical study. *J Trauma* 48:878-882
11. Liebler JM, Markin CJ (2000) Fiberoptic bronchoscopy for diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 16:83-100
12. Raoof S, Mehrishi S, Prakash UB (2001) Role of bronchoscopy in modern medical intensive care unit. *Clin Chest Med* 22:241-261
13. Weiss YG, Deutschman CS (2000) Managing the airway in the critically ill patient. The role of the FBS in airway management of the critically ill patient. *Crit Care Clin* 16:445-451
14. Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P (1988) Prediction difficult intubation. *Br J Anaesth* 61:211-216
15. Karkouti K, Rose DK, Wigglesworth D (2000) Predicting difficult intubation: a multivariable analysis. *Can J Anaesth* 47:721-724
16. Cattano D, Panicucci E, Paolicchi A et al (2004) Risk factors assessment of the difficult airway: an Italian survey of 1956 patients. *Anesth Analg* 99:1774-1779
17. Cormack RS, Lehane J (1984) Difficult intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 39:1105-1111
18. Ovassapian A (1995) The role of the fiberscope in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 11:29-51

19. Samssoon GL, Joung GR (1987) Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia* 42:487-490
20. Cohen E (2000) Is bronchoscopy necessary for insertion of double-lumen endotracheal tubes? *J Bronchol* 7:72-77
21. Anzueto A, Levine SM, Jenkinson SG (1992) The technique of fiberoptic bronchoscopy. Diagnostic and therapeutic uses in intubated, ventilated patients. *J Crit Illn*. 1992 Oct;7(10):1657-64
22. Dellinger RP (1990) Fiberoptic bronchoscopy in adult airway management. *Crit Care Med* 18:882-887
23. Dellinger RP, Bandi V (1992) Fiberoptic bronchoscopy in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 8:755-772
24. Fuchs G, Schwarz G, Baumgartner A et al (1999) Fiberoptic intubation in 327 neurosurgical patients with lesions of the cervical spine. *Neurosurg Anesthesiol* 11:11-16
25. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al (2001) Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxemic immunosuppressed patients. *Crit Care Med* 29:249-255
26. Maitre B, Jaber S, Maggiore SM et al (2000) Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double-blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1063-1067
27. Da Conceicao M, Genco G, Favier JC et al (2000) Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with chronic obstructive lung disease with hypoxemia and hypercapnia. *Ann Fr Anesth Reanim* 19:231-236
28. Da Conceicao M, Favier JC, Bidallier I et al (2002) Fiberoptic intubation with non-invasive ventilation with an endoscopic facial mask. *Ann Fr Anesth Reanim* 21:256-262
29. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (2002) Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest* 121:1149-1154
30. Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU (1996) Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 110:724-728
31. Antonelli M, Pennisi MA, Conti G et al (2003) Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet. *Intensive Care Med* 29:126-129
32. Marini JJ, Pierson DJ, Hudson LD (1979) Acute lobar atelectasis: a prospective comparison of fiberoptic bronchoscopy and respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis* 119:971-978
33. Raoof S, Chowdhrey N, Raoof S et al (1999) Effect of combined kinetic therapy and percussion therapy of the resolution of atelectasis in critically ill patients. *Chest* 115:1658-1666
34. Kreider ME, Lipson DA (2003) Bronchoscopy for atelectasis in the ICU: a case report and review of the literature. *Chest* 124:344-350
35. Cahill BC, Ingbar DH (1994) Massive hemoptysis. Assessment and management. *Clin Chest Med* 15:147-167
36. Poe RH, Israel RH, Marin MG et al (1988) Utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a nonlocalizing chest roentgenogram. *Chest* 93:70-75
37. Karmy-Jones R, Cuschieri J, Vallieres E (2001) Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Chest Surg Clin N Am* 11:873-906

La polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) è una infiammazione del parenchima polmonare causata da agenti infettivi non presenti o non in incubazione al tempo di inizio della ventilazione meccanica stessa [1, 2]. L'incidenza della condizione varia tra l'8% ed il 28% e la mortalità varia tra il 26% ed il 50% [1, 2]. Dal momento che numerosi studi hanno dimostrato che un trattamento antibiotico appropriato di pazienti con VAP garantisce un significativo miglioramento dell'outcome, la rapida identificazione di pazienti con vera infezione (vi sono numerose potenziali cause non infettive di addensamenti polmonari e febbre in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica) ed una accurata selezione della terapia antibiotica rappresentano gli elementi chiave nella gestione di questi malati [1, 2]. L'approccio diagnostico può seguire due diverse strategie, note come gestione "clinica" e gestione "batteriologicala" [1, 2].

La strategia "clinica" prevede che il sospetto di VAP venga posto su base clinico-radiologica, laddove cioè siano presenti un infiltrato polmonare radiologico di nuova comparsa o in peggioramento, ed uno dei seguenti tre criteri: febbre >38°C, leucocitosi o leucopenia, presenza di secrezioni purulente [1, 2]. Una terapia antibiotica empirica viene impostata in questo caso precocemente, al momento stesso in cui sia stato posto il sospetto clinico di VAP, sulla base delle seguenti condizioni: 1) fattori di rischio per infezione da specifici patogeni presenti in quel dato paziente; 2) pattern locale di resistenza agli antibiotici; 3) prevalenza locale di determinati patogeni [1, 2]. La ricerca eziologia dell'agente infettivo responsabile si basa invece sull'utilizzo dell'esame microscopico diretto (dopo colorazione di gram) e su colture qualitative o semi-quantitative eseguite sull'aspirato tracheale; i risultati di queste indagini microbiologiche vengono utilizzati per modificare, eventualmente, la terapia antibiotica empirica già impostata. Il razionale per l'uso della strategia clinica è l'aumento di mortalità che è stato osservato in numerosi studi in cui la terapia antibiotica iniziale sia stata ritardata in attesa dei risultati delle indagini diagnostiche microbiologiche mirate [3-5]. Il grosso limite di questo approccio, invece, è che sia i criteri diagnostici clinici che quelli microbiologici utilizzati sono poco specifici (benché molto sensibili) e questo porta ad un utilizzo eccessivo di antibiotici ed al rischio di trattare per infezione una condizione patologica non-infettiva (ARDS, emorragia alveolare, reazione polmonare a farmaci, atelettasia, embolia polmonare, scompenso cardiaco, etc.) o una semplice colonizzazione [1, 2]. Nel tentativo di migliorare la specificità della strategia clinica è stata proposta l'introduzione del *Clinical Pulmonary Infection Score*, che ingloba in un singolo numero i risultati di un insieme di dati clinici, radiologici, microbiologici e funzionali (PaO₂/FiO₂). Il gruppo che per primo utilizzò il CPIS dimostrò che quando esso era >6 vi era una buona correlazione con la presenza di VAP diagnosticata microbiologicamente con colture quantitative di campioni ottenuti con metodiche broncoscopiche o non broncoscopiche [6]. Uno studio successivo in cui, tuttavia, i risultati ottenuti con il CPIS sono stati analizzati alla luce dei risultati di biopsie polmonari e colture quantitative eseguite nell'immediato post-mortem, hanno dimostrato una specificità per il CPIS pari al 42% [7].

La strategia "batteriologica" ha come cardine l'ottenimento, in pazienti con sospetto clinico-radiologico di VAP, di colture quantitative di secrezioni ottenute dalle basse vie aeree e recuperate mediante metodiche non broncoscopiche (quasi sempre l'aspirato endotracheale) o broncoscopiche (BAL, *brushing* protetto), al fine di confermare il sospetto clinico e di individuare l'agente eziologico specifico [1, 2]. Il significato chiave dell'uso di colture quantitative è quello di cercare di distinguere tra colonizzazioni e vere infezioni respiratorie, e conseguentemente quello di trattare le sole infezioni riducendo così il rischio di over-trattamento antibiotico che rappresenta un problema molto serio in UTI [1, 2]. In effetti, in quegli studi in cui la strategia "clinica" e quella "batteriologica" sono state comparate, i pazienti sottoposti ad una gestione diagnostica invasiva sono stati trattati meno frequentemente con antibiotici ed hanno ricevuto antibiotici con uno spettro decisamente più ristretto [8, 9]. I limiti più rilevanti della strategia "batteriologica" sono i prelievi falsamente negativi (il rischio quindi di non trattare una VAP realmente presente sulla base di una coltura falsamente negativa) e la non sempre ottimale riproducibilità dei risultati ottenuti con le metodiche di prelievo disponibili [10-12]. La causa più frequentemente responsabile di prelievi microbiologici falsamente negativi è l'inizio o la modifica recenti (specie nelle prime 24 ore, ma fino a 72 ore) di un trattamento antibiotico [13, 14]. Idealmente i prelievi di secrezioni respiratorie in pazienti con sospetta VAP andrebbero eseguiti prima dell'impostazione di una terapia antibiotica o, quanto meno, essendo certi che una eventuale terapia antibiotica in atto non sia stata modificata nelle ultime 72 ore [2]. Per il BAL è stato addirittura proposto di usare un cut-off quantitativo delle colture di 10 volte più basso in pazienti in cui sia stata iniziata o modificata la terapia antibiotica nelle 72 ore precedenti l'esecuzione della manovra [14]. Una interessante e recente meta-analisi ha analizzato i problemi metodologici alla base di risultati inattendibili in pazienti sottoposti a gestione diagnostica batteriologica per sospetta VAP [15].

Nel momento in cui si decida per la strategia batteriologica nella gestione del sospetto clinico di VAP, la scelta sull'utilizzo di metodiche non broncoscopiche o broncoscopiche dipende da diverse considerazioni, non ultima la disponibilità locale di risorse. Tra le metodiche non broncoscopiche, l'aspirato endotracheale è la metodica di gran lunga più usata in quanto semplice e ripetibile, ma essa ha due importanti limiti concettuali: 1) isolare un agente patogeno in trachea non vuol dire necessariamente aver individuato l'agente responsabile di una infezione del parenchima polmonare; 2) l'interpretazione dei cut-off quantitativi delle colture per discernere tra colonizzazione ed infezione è molto difficile, ed in particolare si rischia di scambiare per vere infezioni delle semplici colonizzazioni (riduzione della specificità del test) se si usano cut-off troppo bassi ($<10^3$ ufc/ml), o al contrario di non riconoscere vere infezioni (riduzione della sensibilità del test) se si usano cut-off troppo alti ($>10^6$ ufc/ml). Questi limiti sono emersi chiaramente in uno studio comparativo condotto da Jourdain et al. [16], in cui 59 episodi di sospetta VAP in 39 pazienti furono contemporaneamente sottoposti ad una gestione diagnostica invasiva (con BAL o PSB e colture quantitative) e non invasiva (aspirato tracheale ed interpretazione delle colture quantitative secondo tutti i cut-off compresi tra 10^3 e 10^7 ufc/ml). Per l'aspirato endotracheale, il primo importante dato interessante che emerse da questo studio fu che il miglior cut-off interpretativo delle colture (quello cioè che consentiva il miglior bilancio tra sensibilità e specificità) era 10^6 ufc/ml e che, anche utilizzando questo valore, la sensibilità della metodica era inferiore al 70% (almeno 1/3 dei casi di vera VAP non venne quindi diagnosticata da questa metodica). Il secondo dato che emerse dallo studio fu la scarsa concordanza dei risultati delle colture tra aspirato tracheale e metodiche broncoscopiche di prelievo, in particolare PSB; solo in un 40% dei casi, infatti, le colture di aspirato tracheale e PSB diedero luogo alla crescita dello stesso patogeno.

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno dimostrato che le metodiche broncoscopiche di

prelievo, segnatamente BAL e PSB, hanno una sensibilità e specificità superiori a quelle dell'aspirato endotracheale [1]. In una *evidence-based review* dei risultati del PSB (utilizzando 10^3 ufc/ml come cut-off interpretativo delle colture quantitative) nella diagnosi microbiologica di sospetta VAP su 18 studi (per un totale di 795 malati), sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente pari a 89% e 94% [1]. In una analoga analisi effettuata per il BAL (utilizzando 10^4 ufc/ml come cut-off interpretativo delle colture quantitative) su 23 studi (per un totale di 957 malati), sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente pari a 73% ($\pm 18\%$) e 82% ($\pm 19\%$) [1]. Sebbene BAL e PSB siano entrambe altamente accurate per la conferma microbiologica di VAP, la metodica più largamente utilizzata è il BAL per diversi motivi (Tabella 1) [1, 2]. Anzitutto, studi istologici post mortem hanno dimostrato che la VAP è una broncopolmonite a focolai multipli con aree più o meno colpite e verosimilmente con diversa carica batterica tra diverse aree; tale dato spinge a pensare che il BAL, con la sua capacità di campionare una vastissima area del compartimento alveolare, possa avere maggiori possibilità diagnostiche del PSB, il quale campiona da un territorio alveolare di estensione molto più limitata. In secondo luogo, l'analisi rapida del BAL dopo colorazione di gram può fornire indicazioni di massima in grado di guidare la scelta della antibiotico-terapia empirica da preferirsi in attesa dei risultati delle colture quantitative. Ancora, l'analisi citologica del BAL dopo appropriate colorazioni, può fornire un valido aiuto nella diagnostica differenziale di patologie non infettive che mimino da un punto di vista clinico e radiologico la VAP (es. danno alveolare diffuso, emorragia alveolare, embolia grassosa, reazione polmonare a farmaci, etc.). Infine, il BAL ha basso costo ed una accettabile morbilità, anche in pazienti con scambi gassosi molto compromessi. Le due condizioni in cui sarebbe invece da preferire decisamente il PSB al BAL sono lo scompenso acuto di cuore (condizione ad altissimo rischio per la esecuzione del BAL) e la spiccata malacia bronchiale (che determina uno scarso recupero delle aliquote instillate).

Tabella 1. Principali limiti e vantaggi del lavaggio alveolare e del *brushing* protetto

BAL	PSB
Vantaggi	
Basso costo	Bassa morbilità
Bassa morbilità	Campione non contaminato
Vasta area di superficie alveolare campionata	Campione proveniente direttamente dall'area affetta
Aiuta nella selezione corretta della antibiotico-terapia empirica iniziale	Non è influenzato dalla malacia bronchiale
Aiuta nella diagnosi differenziale di cause non infettive	Basso rischio nello scompenso di cuore
Limiti	
Aiuta nella diagnosi differenziale di cause non infettive	Costo maggiore
Rischio di contaminazione del campione	Rischio di "sampling error"
Alto rischio nello scompenso cardiaco	Processazione del campione più complicata
Rischio di scarso recupero in caso di malacia bronchiale	Maggiore influenza negativa sul campione di eventuale terapia antibiotica
	Non fornisce indicazioni utili per la scelta dell'antibiotico terapia empirica iniziale

Nonostante i dati di letteratura indichino che le metodiche broncoscopiche siano più accurate delle metodiche non broncoscopiche per la conferma microbiologica del sospetto di VAP, non vi è ancora una risposta univoca al quesito se i costi ed i rischi legati all'utilizzo di queste

metodiche invasive siano controbilanciate da vantaggi clinici evidenti (in termini, ad esempio di riduzione di mortalità o di minore durata della degenza ospedaliera). Solo cinque studi (quattro prospettici ed uno retrospettivo) hanno finora tentato di dare risposta al quesito di cui sopra [8, 17-20]. In tre studi prospettici, randomizzati, monocentrici, non fu osservata nessuna differenza di sopravvivenza tra pazienti sottoposti a gestione diagnostica "batteriológica" (BAL o PSB con colture quantitative) o "clinica" (aspirato tracheale e colture semiquantitative o quantitative) del sospetto clinico di VAP [18-20]. Questi tre studi, tuttavia, sono stati molto criticati per il basso numero di pazienti arruolati (meno di 100) e, soprattutto, per il fatto che la terapia antibiotica in corso veniva proseguita anche in pazienti con colture negative (il che riduceva o annullava uno dei principali potenziali vantaggi della strategia batteriológica, ossia la possibilità di interrompere -senza ricadute negative- la antibiotico-terapia in pazienti con colture negative). Più recentemente è stato pubblicato uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico (fu condotto in 31 rianimazioni francesi) su più di 400 malati con sospetta VAP [8]. I pazienti arruolati in questo studio furono randomizzati per ricevere una gestione diagnostica invasiva (con metodiche broncoscopiche e colture quantitative dei prelievi) o non invasiva (aspirato tracheale e colture qualitative sui prelievi). Tale studio, sicuramente il meglio "disegnato" tra quelli disponibili in letteratura sulla comparazione tra strategie clinica e batteriológica, dimostrò un significativo vantaggio clinico per il braccio sottoposto a gestione diagnostica invasiva in termini di minore mortalità (valutata al giorno 14), in termine più precoce attenuazione dell'entità del coinvolgimento di organi extrapolmonari (valutato ai giorni 3 e 7), in termini di minor uso di antibiotici [8].

■ BIBLIOGRAFIA

1. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867-893
2. ATS 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
3. Iregui M, Ward S, Sherman G et al (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262-268
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676-685
5. Alvarez-Lerma F, ICU-acquired Pneumonia Study Group (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 22:387-394
6. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al (1991) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 143:1121-1129
7. Fabregas N, Ewig S, Torres A et al (1999) Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited. Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 54:867-873
8. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al (2000) Invasive and non-invasive strategies for management of ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 132:621-630
9. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588-2598
10. Niederman MS, Torres A, Summer V (1994) Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150:565-569
11. Marquette CH, Chopin MC, Wallet F et al (1995) Diagnostic test for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1878-1888
12. Wermert D, Marquette CH, Chopin MC et al (1998) Influence of pulmonary bacteriology and histology in the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 158:139-147

13. Souweine B, Veber B, Bedos JP et al (1998) Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 26:236-244
14. Baker AM, Bowton DL, Haponik EF (1995) Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic culture. *Chest* 107:85-95
15. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S (2002) Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1320-1325
16. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML et al (1995) Role of quantitative cultures of endotracheal aspirate in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:241-246
17. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J et al (1999) Canadian Critical Care Trials Group. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 115:1076-1084
18. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F et al (1998) Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371-376
19. Ruiz M, Torres A, Ewig S et al (2000) Noninvasive vs invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:119-125
20. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB et al (2000) Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 28:2737-2741

30 Quadri clinici:

Broncoscopia in UTI e UTIR: ALI/ARDS

Rocco Trisolini

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è una condizione clinica devastante, relativamente comune, che può colpire sia pazienti “medici” che “chirurgici” [1, 2]. La definizione ed i criteri diagnostici attualmente accettati (Tabella 1), proposti nel 1994 nel corso di una consensus conference americano-europea, hanno introdotto significativi vantaggi tra cui la semplificazione della diagnosi clinica, ed il fatto che venga riconosciuta e specificata l'esistenza di due stadi di gravità della sindrome sulla base dello stato degli scambi gassosi [3]. Nella forma più “lieve”, definita *acute lung injury* (ALI), la ipossiemia tipica della sindrome è meno severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tra 300 e 200) che nella vera e propria ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) [3].

Tabella 1. Criteri diagnostici raccomandati per ALI ed ARDS

	Timing di esordio	Scambi gassosi	Rx torace	Pressione arteriosa polmonare di incuneamento
ALI	Acuto	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tra 300 e 200	Infiltrati bilaterali	≤ 18 mmHg o non evidenza clinica di ipertensione striale destra
ARDS	Acuto	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$	Infiltrati bilaterali	≤ 18 mmHg o non evidenza clinica di ipertensione striale destra

I principali campi di applicazione potenziale della broncoscopia nel setting dell'ALI/ARDS sono la gestione diagnostica invasiva della polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) e il tentativo di identificazione, per quanto possibile precoce, della condizione patologica sottostante l'insorgenza della sindrome.

Per quanto attiene alla VAP, essa rappresenta un problema di grande rilevanza in pazienti con ALI/ARDS per diversi motivi, in particolare la sua elevata incidenza e la sua difficoltà diagnostica [4, 5]. Da una recente review sulla VAP si evince che l'incidenza della condizione in pazienti con ALI/ARDS (15%-60%) è significativamente superiore a quella riscontrata in pazienti ventilati per altre condizioni patologiche (8%-28%), a patto che si prendano in considerazione studi in cui la diagnosi di VAP sia stata ottenuta in modo affidabile, e cioè con la conferma microbiologica del sospetto clinico [6]. La necessità di non accontentarsi di una diagnosi “clinica” di VAP, ma tentare di perseguire una conferma “microbiologica” è particolarmente importante nel setting della ALI/ARDS in quanto i criteri normalmente utilizzati per la diagnosi clinica di infezione (ossia febbre, leucocitosi o leucopenia, secrezioni tracheali purulente, peggioramento di infiltrati parenchimali alla radiografia del torace) hanno una bassissima specificità in pazienti con ALI/ARDS potendo essere presenti in relazione a numerose e diverse condizioni non infettive (es. embolia grassosa, atelettasia, emorragia polmonare, reazione polmonare a farmaci, etc.) [4-8]. In effetti, tutti gli studi di letteratura che hanno affrontato il problema del-

la VAP nel setting di ALI/ARDS dal 1995 ad oggi, sono stati “disegnati” per ottenere una diagnosi microbiologica attraverso l'impiego di metodiche broncoscopiche (e colture quantitative dei campioni prelevati) ed hanno consentito di farci comprendere alcune nozioni di grande importanza nella dinamica dell'insorgenza della VAP in questi malati [9-13]. Si è visto, ad esempio, che sebbene la funzione di difesa dei neutrofili in pazienti con ALI/ARDS sia significativamente più compromessa che in pazienti ventilati per altre condizioni patologiche, il vero motivo per cui l'incidenza della VAP nei pazienti con ALI/ARDS è maggiore è la maggiore durata della ventilazione meccanica in questi ultimi [14, 15]; in sostanza, l'incidenza della VAP è fondamentalmente in funzione della durata della ventilazione meccanica [9-13].

Una seconda interessante osservazione emersa dagli studi di cui sopra è quella per cui l'insorgenza della VAP nei pazienti con ALI/ARDS è mediamente più tardiva che in pazienti ventilati per altre condizioni patologiche, verificandosi solitamente dopo la prima settimana dall'inizio della ventilazione meccanica. Si ritiene che questo dato sia spiegabile con il fatto che, per la gravità delle condizioni cliniche generali di questi pazienti, essi sono sottoposti alla somministrazione precoce e spesso massiccia di antibiotici; tale pratica da un lato ritarda l'insorgenza della VAP, dall'altro fa sì che quando si verifica essa sia spesso di tipo polimicrobico e/o causata da germi resistenti a più categorie di antibiotici [9-13]. Una seconda plausibile spiegazione è che, dopo alcuni giorni di ventilazione meccanica, entrino in gioco meccanismi quali la microaspirazione di materiale gastrico (a questo punto non più sterile) e la traslocazione di patogeni dall'intestino nel polmone [2, 9-13].

Nessuno degli studi di cui sopra è stato invece in grado di dimostrare con chiarezza, in pazienti con ARDS, un aumento della mortalità associato all'insorgenza della VAP come complicanza. La altissima mortalità intrinseca della ARDS rende, tuttavia, estremamente difficile quantificare il possibile contributo della VAP alla mortalità e sarebbero auspicabili e necessari studi caso-controllo per indagare meglio questo contributo [2, 9-13].

Da un punto di vista tecnico e pratico, le considerazioni riguardanti le metodiche broncoscopiche da utilizzare al fine di ottenere campioni per una conferma microbiologica del sospetto clinico di VAP sono del tutto analoghe a quelle fatte per pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per qualsiasi altra condizione patologica (si rimanda pertanto al capitolo precedente per un approfondimento), ma può essere utile fare alcune considerazioni sul lavaggio broncoalveolare (BAL). In effetti, per i vantaggi in termini di diagnosi differenziale possibili attraverso l'esame citologico, il BAL viene dai più preferito in questi pazienti, i quali possono frequentemente manifestare complicanze polmonari alternative (es. emorragia alveolare, atelettasia, reazione polmonare a farmaci) o concomitanti (es. infezioni opportunistiche) ad una VAP ad eziologia batterica (Fig. 1) [1, 2, 8]. D'altro canto, nonostante la grave compromissione degli scambi gassosi insita nei criteri diagnostici propri della sindrome, diversi studi -uno dei quali compiuto su pazienti con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ - hanno dimostrato come il lavaggio broncoalveolare sia una procedura “sicura” anche in pazienti con quadro respiratorio così compromesso [16].

Il secondo campo potenziale di applicazione della broncoscopia all'ARDS, controverso, ma molto affascinante, riguarda il tentativo di identificare l'agente o la condizione patologica responsabile dell'insorgenza della sindrome nei casi dubbi o complessi. Uno dei punti deboli ormai riconosciuti dei criteri diagnostici attualmente accettati di ARDS è rappresentato proprio dal fatto che non è più richiesta l'identificazione della causa sottostante l'insorgenza della sindrome [3]. Tale identificazione sarebbe importante in realtà per diversi motivi [1, 2]: 1) alcune delle cause responsabili della insorgenza dell'ARDS sono potenzialmente trattabili (un esempio tipico è l'ARDS associato ad infezioni batteriche od opportunistiche) ed una diagnosi ed un trattamento precoci potrebbero in linea di principio migliorare l'outcome; 2) l'identificazione

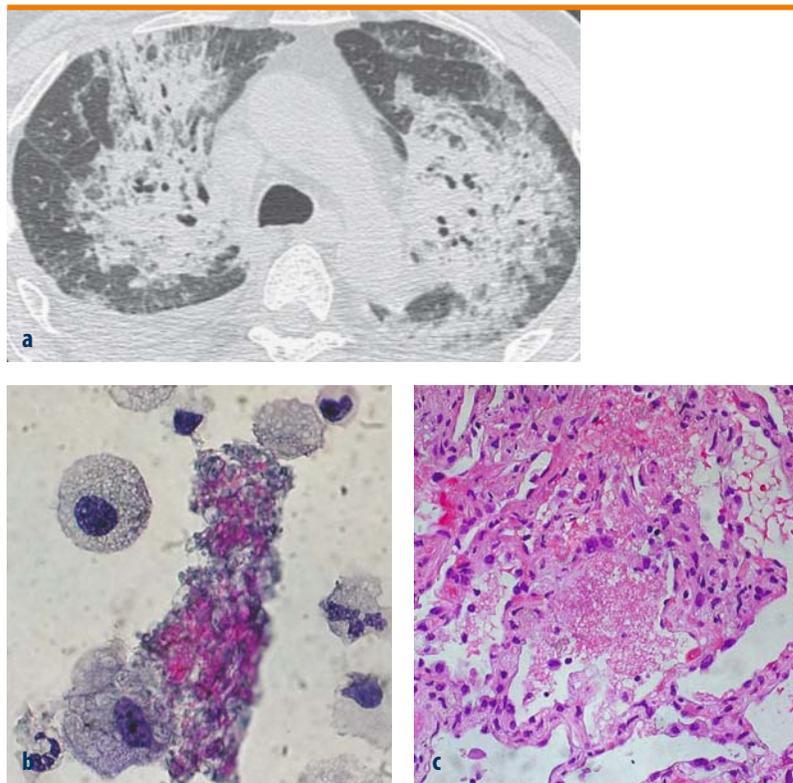


Fig. 1 a-c. Paziente con VAP da *P. aeruginosa* e co-infezione da *P. carinii*. **(a)** TC torace: consolidamenti alveolari diffusi ad entrambi i lobo superiori. **(b)** Lavaggio broncoalveolare (Papanicolaou, 1000x): un aggregato di cisti di *P. carinii* frammista a macrofagi alveolari e granulociti neutrofili. **(c)** Preparato istologico da biopsia polmonare transbronchiale (H&E 200x): negli alveoli si osservano colonie di *P. carinii*; i pneumociti mostrano atipie compatibili con la diagnosi di danno alveolare diffuso

della causa sarebbe importante per la definizione della prognosi dal momento che vi sono alcune condizioni predisponenti responsabili dell'insorgenza di ARDS (es. sepsi, aspirazione di contenuto gastrico) le quali si associano mediamente ad un quadro più severo ed a una prognosi peggiore; 3) l'identificazione di condizioni predisponenti associate ad una alta incidenza di ARDS è importante perché si possa "disegnare" in modo appropriato trial clinici, specie quelli che abbiano come scopo quello di testare terapie dirette nei confronti di specifiche condizioni predisponenti.

Dal 1980 ad oggi, solo 3 studi prospettici sono stati completati con lo scopo di valutare l'incidenza di ARDS in pazienti esposti a condizioni di rischio ritenute tra quelle più frequentemente associate all'insorgenza della sindrome [17-19]. In realtà, gli investigatori coinvolti in questi studi dovettero verificare con una certa sorpresa che le condizioni di rischio prese in esame (una decina circa per studio) furono in grado di spiegare "solo" il 50%-79% dei casi di ARDS che si verificarono nel periodo in cui i trials erano in corso; in altre parole, una percentuale di casi di ARDS compresa tra il 21% ed il 50% non era associata alle condizioni predisponenti prese in esame. I dati emersi da questi tre studi non sono più considerati una sorpresa in quanto si sa ormai che il numero di agenti/condizioni patologiche in grado di causare danno alveolare diffuso (DAD), ossia l'alterazione istologica che si rileva nel polmone di pazienti con la sindrome clinica nota come ALI/ARDS, è vicino a cento [20]. Il DAD è una reazione istologica, stereotipata e devastante (è stata paragonata ad una esplosione biologica), a tutta una serie di condizioni patologiche che agiscono acutamente sul polmone e coinvolge tutte le sue componenti, ossia endotelio, epitelio ed interstizio alveolare [20]. Esso progredisce attraverso tre fasi. Nella prima fase, detta essudativa, si verifica una necrosi significativa di cellule endoteliali e

pneumociti (prevalentemente pneumociti di I tipo) nonché una essudazione interstiziale e soprattutto endoalveolare, ricca in proteine. La membrana basale alveolare, “denudata” a causa della necrosi dei pneumociti di I tipo, funge da superficie di attacco per fibrina e membrane ialine. Nella seconda fase, detta organizzativa (o proliferativa), l'essudato interstiziale ed endoalveolare tende ad organizzarsi e si assiste ad una imponente proliferazione di fibroblasti (prevalentemente nell'interstizio settale) e di pneumociti di II tipo. Questi ultimi proliferano fino a ripitelizzare la membrana basale del setto alveolare danneggiato: tale rapida e disordinata proliferazione può associarsi ad evidenti atipie citologiche e comportare la “desquamazione” di tali cellule (cosiddette cellule del DAD) nello spazio alveolare. I fibroblasti e miofibroblasti sono responsabili della organizzazione dell'essudato (sia interstiziale che endoalveolare) sotto forma di tessuto di granulazione (fibrosi lassa), che può essere successivamente riassorbito (con ripristino della normale architettura polmonare) o può evolvere in fibrosi collagena densa, irreversibile, propria della terza fase (detta fibrotica).

Da un punto di vista diagnostico, la broncoscopia con le sue metodiche di prelievo (BAL e biopsie polmonari transbronchiali) può avere la duplice funzione di proporre la diagnosi di DAD e, eventualmente, di suggerire una causa laddove non vi sia una condizione predisponente evidente o certa (Fig. 2). È ormai noto, in effetti, che una diagnosi di DAD può essere proposta anche sul BAL attraverso la dimostrazione della presenza quei pneumociti di II tipo iperplastici/displastici (noti come “cellule del DAD”) che possono “desquamare” nello spazio alveolare nella fase organizzativa del DAD (Fig. 3) [21, 22].

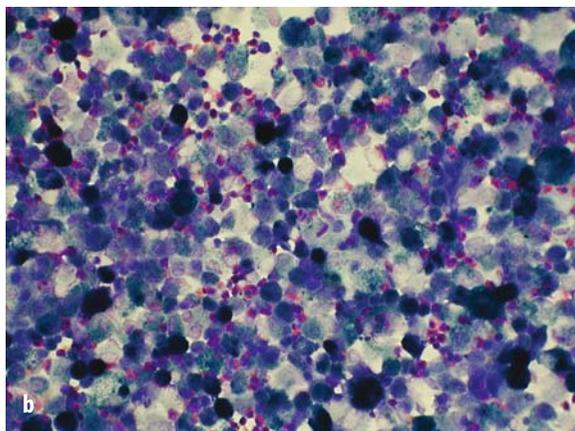


Fig. 2 a,b. Paziente con ALI da polmonite eosinofila acuta. **(a)** TC torace: addensamenti a vetro smerigliato diffusi in entrambi i lobi superiori e versamento pleurico bilaterale. **(b)** Lavaggio broncoalveolare (MGG, 400x): frammenti ai macrofagi alveolari si osservano assai numerosi granulociti eosinofili

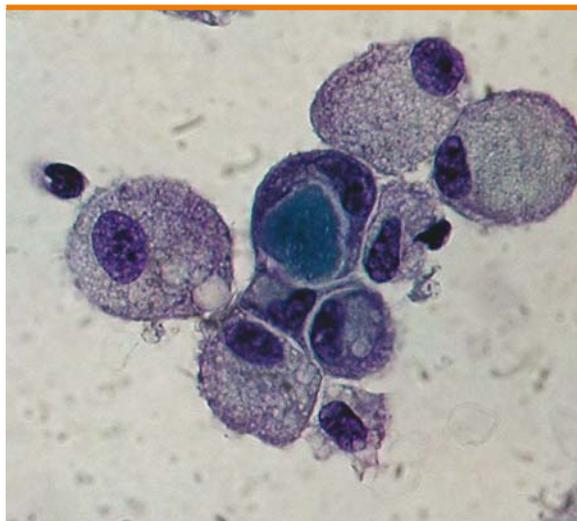


Fig. 3. Lavaggio broncoalveolare in paziente con danno alveolare diffuso (Papanicolaou, 1000x): al centro della foto si osserva una cellula del DAD con nucleo ipercromico e fibrina intracitoplasmatica

Sono diversi i setting clinici in cui una broncoscopia con le metodiche di prelievo appena descritte può aiutare a dirimere il dubbio diagnostico ed eventualmente a guidare la terapia (Tabella 2), ma tra questi il più importante è quello associato ad una sospetta infezione polmonare per diversi motivi che di seguito riportiamo. Anzitutto, non sono rare le volte in cui la broncoscopia permette di escludere un'infezione polmonare, per quanto forte fosse il sospetto clinico, attraverso la dimostrazione di una causa alternativa di tipo non infettivo (Fig. 2) [23]. In secondo luogo, la broncoscopia può permettere di diagnosticare il ruolo spesso inatteso di agenti opportunisti (come unici agenti responsabili o come co-infettanti) nel setting di un ALI/ARDS di sospetta natura infettiva (Fig. 1). Peraltro, anche quando il sospetto clinico di infezione batterica come causa di ALI/ARDS venga confermato, l'analisi citologica e/o istologica può mostrare reperti interessanti che possono aiutare dal punto di vista diagnostico-terapeutico. In questo senso, il nostro gruppo ha di recente descritto il pattern citologico osservato nel BAL di alcuni pazienti con polmonite di comunità severa da *Legionella pneumophila* sierotipo I, pattern caratterizzato dalla presenza di un incremento significativo della quota neutrofila (tipico della vasta maggioranza delle polmoniti batteriche) e dalla presenza di una quota variabile di linfociti attivati, spesso di aspetto blastico; la conoscenza di questo pattern potrebbe essere utile a sospettare una infezione da *Legionella pneumophila* sierotipo I, specie nei primi giorni dopo l'esordio clinico, quando la sensibilità della determinazione dell'antigene urinario (molto sensibile dopo la prima settimana) non è ancora completamente affidabile [24-26]. Infine, le metodiche broncoscopiche (specie il BAL) possono essere utili ad escludere la presenza di una sovrainfezione in casi di ALI/ARDS da causa evidente (es. politrasfusioni, embolia grassosa nel setting di un trauma maggiore) ma in cui compaiano segni (es. febbre, leucocitosi) che possano far pensare appunto ad una sovrainfezione.

Tabella 2. ALI/ARDS all'esordio: principali indicazioni alla broncoscopia diagnostica

ALI/ARDS senza nessuna causa evidente (AIP, *acute interstitial pneumonitis*?)

ALI/ARDS in pazienti con sospetta infezione polmonare

ALI/ARDS in pazienti con malattia collagene-vascolare

ALI/ARDS in pazienti con sospetta reazione a farmaci

ALI/ARDS in pazienti con trauma maggiore (in presenza di dubbia diagnosi differenziale tra infezione ed embolia gassosa)

Ringraziamenti

Si ringrazia la collega ed amica Alessandra Cancellieri (U.O. Anatomia Patologica Ospedale Maggiore, Bologna) per il prezioso contributo iconografico cito-istologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334-1349
2. Atabai K, Matthay MA (2002) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 57:452-458
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818-824
4. Bauer TT, Torres A (1999) Acute respiratory distress syndrome and nosocomial pneumonia. *Thorax* 54:1036-1040
5. Fagon JY, Chastre J (2003) Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J Suppl* 22:77s-83s
6. Fagon JY, Chastre J (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867-893
7. American Thoracic Society documents (2005) Guidelines on management of hospital-acquire, ventilator-associated, and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388-416
8. Meduri GU, Muldin GL, Wunderink KG et al (1994) Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of VAP. *Chest* 106:221-235
9. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ et al (1995) Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152:550-556
10. Chastre J, Trouillet LJ, Vuagnat A et al (1998) Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1165-1172
11. Delclaux C, Roupie E, Blot F et al (1997) Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1092-1098
12. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K et al (2000) Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1942-1948
13. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F (1998) Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 158:870-875
14. Chollet-Martin S, Jourdain B, Gibert C et al (1996) Interactions between neutrophils and in blood and alveolar spaces during ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 153:594-601
15. Martin TR, Pistoresse BP, Hudson LT et al (1991) The function of lung and blood neutrophils in patients with adult respiratory distress syndrome. Implication for the pathogenesis of lung infection. *Am Rev Resp Dis* 144:254-262
16. Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ et al (1993) Safety of bronchoalveolar lavage in patients with ARDS. *Am Rev Resp Dis* 148:556-561
17. Pepe PE, Potkin RT, Holtman-Reus D et al (1982) Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 144:124-130
18. Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al (1983) Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 98:593-597
19. Hidson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ (1995) Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:293-301
20. Travis WD, Colby TV, Koss MN et al (2002) Diffuse alveolar damage and acute interstitial pneumonia. In: Travis WD, Colby TV (eds) *Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract*. AFIP and ARP, Washington, pp 89-106
21. Beskow CO, Drachenberg CB, Bourquin PM et al (2000) Diffuse alveolar damage. Morphological features in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol* 44:640-646
22. Linssen KC, Jacob JA, Poletti V et al (2004) Reactive type II pneumocytes in BAL fluid. *Acta Cytol* 48:497-454
23. Trisolini R, Cancellieri A, Bonaccorsi A, Poletti V (2001) Bronchoalveolar lavage suggesting diffuse alveolar damage in a patient with acute eosinophilic pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18:311-312
24. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2004) Bronchoalveolar lavage findings in severe community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1. *Respir Med* 98:1222-1226
25. Waterer GW, Baselski WS, Wunderink RG (2001) Legionella and community acquired pneumonia: a review of the current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 104:41-48
26. Bernader S, Gastrin B, Loeffgren S, Olinfer-Nielsen A (1994) Legionella urinary antigen in early disease. *Scand J Infect Dis* 26:777-778



Problemi clinici comuni

31 Emottisi

Marco Nosenzo, Claudio Simonassi

■ EZIOLOGIA
■ DIAGNOSI
■ TERAPIA

■ TERAPIA BRONCOSCOPICA
■ TERAPIE NON ENDOSCOPICHE
■ CONCLUSIONI

L'emottisi, termine che indica l'espettorazione di sangue proveniente dall'albero tracheo-bronchiale e/o dal parenchima polmonare, rappresenta uno dei sintomi più frequenti in pneumologia. Esso costituisce il motivo di visita nel 6,8% dei pazienti inviati ai centri specialistici e determina il 8,8% dei ricoveri [1]. Di fronte ad un paziente che riferisce l'emissione di sangue dalla bocca è necessario stabilire la reale entità dell'emorragia; a tale proposito va ricordato che il fenomeno, anche quando non assume dimensioni considerevoli, è responsabile di uno stato d'ansia che può portare ad una sovrastima dell'evento stesso. È necessario inoltre distinguere l'emottisi dalla pseudoemottisi, cioè un'emorragia che origina dal cavo orale e/o dal tubo digerente. Nella Tabella 1 vengono riportate quelle caratteristiche che consentono al clinico di effettuare una diagnosi differenziale [2].

Tabella 1. Classificazione dell'emottisi e diagnosi clinica differenziale

	Emottisi	Pseudoemottisi
Tosse	Presente	Assente o scarsa
Caratteristiche del sangue	Schiumoso	pH acido
	Rosso vivo	Rosso scuro
	Presenza di macrofagi	Presenza di frammenti alimentari

■ EZIOLOGIA

Le fonti anatomiche che possono rappresentare la sede emorragica sono: arterie bronchiali, arterie polmonari, vene polmonari e capillari polmonari. In alcuni casi, peraltro drammatici, la sorgente può essere rappresentata da un grosso vaso intratoracico, in particolare l'aorta [3]. Il circolo bronchiale rappresenta la più frequente sede di sanguinamento e spesso, per l'elevata pressione intravascolare, ha un'esordio improvviso.

Le cause di emottisi, riportate nella Tabella 2, sono moltissime e la loro incidenza varia a seconda dell'area geografica esaminata. Va comunque sottolineato che la tubercolosi attiva e non, i tumori, le bronchiectasie e la broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresentano le patologie più frequentemente responsabili (alla bronchite cronica spetta il 25% dei casi di emottisi lieve) [4-6].

Tabella 2. Cause di emottisi

Idiopatiche
Neoplasie benigne
Neoplasie maligne
Infettive (virali, batteriche, tubercolari, fungine e parassitarie)
Vasculiti e collagenopatie
Coagulopatie
Diatesi emorragiche (coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale)
Iatrogene (farmaci anticoagulanti, broncoscopia e tecniche di prelievo, cateterismo cardiaco, incannulazione arteria succlavia, interventi chirurgici, radioterapia)
Emodinamiche
Traumi
Miscellanea

■ DIAGNOSI

Per un iniziale inquadramento del paziente è ovvio ricordare l'importanza di un'accurata anamnesi associata ad un'attenta valutazione clinica. Un contributo fondamentale ai fini diagnostici è dato dall'imaging toracico: oltre alla radiografia standard, importanti informazioni (soprattutto sulla sede) sono fornite dalla tomografia computerizzata, da effettuare possibilmente prima della fibrobroncoscopia. Le scansioni ad alta risoluzione consentono d'individuare la presenza di bronchiectasie [7]. L'angioTC permette di isolare non solo la sede ma anche il vaso responsabile dell'emorragia. Lo studio arteriografico del polmone evidenzia la presenza di malformazioni artero-venose e fistole polmonari. Altre indagini strumentali possono essere di aiuto nell'inquadramento eziologico: ad es. l'ecocardiografia utile nella diagnosi di patologie talvolta accompagnate da emorragie quali stenosi mitralica, disfunzione ventricolare sinistra ed embolia polmonare.

L'esame diagnostico fondamentale è la broncoscopia per una migliore definizione della causa eziologica e per l'individuazione della sede del sanguinamento. Quest'ultimo aumenta eseguendo l'indagine entro le 48 ore dalla manifestazione clinica dell'emottisi (34% vs 11%) [8-10]; la sede della fonte emorragica non si ottiene comunque in almeno il 60% dei pazienti [6, 11]. Il ricorso all'indagine non va considerato in maniera mandatoria poiché in determinate situazioni, soprattutto dove la causa dell'emorragia è già individuata (stenosi mitralica, sindrome di Goodpasture, LES, vasculiti, assunzione di farmaci anticoagulanti, etc.) e non vi sono sostanziali modifiche clinico-radiologiche, è poco probabile che essa fornisca ulteriori informazioni [8].

L'indicazione all'esame endoscopico in un paziente con emottisi e radiografia del torace negativa rappresenta un grosso motivo di discussione. Alcuni autori [12-14] suggeriscono che essa vada effettuata sempre, mentre altri ritengono che la scelta vada orientata in base alla presenza di fattori di rischio per patologia neoplastica: età, sesso e tabagismo [15-21].

■ TERAPIA

Se dal punto di vista diagnostico, indipendentemente dalla loro severità, le emottisi meritano la stessa considerazione, nel settore terapeutico l'impegno del clinico è rivolto quasi esclusivamente alla gestione delle forme massive [22]. Queste ultime rappresentano il 4%-10% dei casi [23] e sono accompagnate da un elevato tasso di mortalità [24], soprattutto nei pazienti neoplastici dove si raggiungono valori variabili dal 59% al 100% [25].

L'emorragia viene definita massiva quando la quantità di sangue emesso supera un determinato volume. A tale proposito è necessario ricordare che, oltre ad esistere un'indubbia difficoltà nella determinazione quantitativa dell'evento, il valore discriminante non risulta standardizzato ed in letteratura sono riportati dati variabili tra 100 e 1000 ml [26-29]. Alcuni autori utilizzano nella valutazione del fenomeno la velocità di sanguinamento definendo anemizzante il valore soglia di 150 ml/h quando superiore a 1000 ml. Nella definizione di emottisi massiva, deve essere inoltre considerato il rischio della insufficienza respiratoria acuta da aspirazione e ostruzione delle vie aeree (asfissia).

In linea generale riteniamo che sia opportuno affrontare l'evento emorragico in una struttura dove, oltre a mettere in atto i provvedimenti utili a contenere e quindi arrestare il fenomeno, sia possibile instaurare tutte le misure necessarie alla stabilizzazione cardio-respiratoria del paziente (monitoraggio, intubazione ed assistenza ventilatoria). Nella gestione dell'emorragia massiva il trattamento diretto può essere di tipo broncoscopico e non; tale distinzione è valida soltanto ai fini descrittivi, nella pratica clinica una strategia terapeutica non deve considerarsi alternativa ma complementare all'altra.

■ TERAPIA BRONCOSCOPICA

Di fronte ad un'emottisi massiva in atto o ad un paziente in cui l'evento risulta essere ad elevata probabilità (soprattutto come conseguenza di manovre endoscopiche) è opportuno l'utilizzo del broncoscopio rigido (anestesia generale) che ci consente, oltre ad un migliore controllo delle vie aeree, di effettuare manovre atte ad arrestare il sanguinamento come la semplice compressione della lesione purché visibile. Nel caso ciò non sia possibile si deve ricorrere ad un fibrobroncoscopio con grande canale operativo (eventualmente alternato all'uso di un sondino per aspirazione di grosso calibro) da inserire attraverso il tubo tracheale preventivamente posizionato. L'aspirazione continua mantiene la pervietà delle vie aeree evitando la formazione di coaguli; la manovra inoltre determina un collasso bronchiale e ciò, quando la fonte è periferica, favorisce l'emostasi. Se non si raggiunge l'effetto desiderato, si può instillare soluzione fisiologica (4°C, <15 ml, in diverse frazioni) [30] oppure sostanze vasoattive quali: l'adrenalina (1:10000 fino a 3 ml) e la vasopressina [31, 32]; tali farmaci possono essere introdotti direttamente, attraverso il sondino d'aspirazione o il canale operativo del fibroscopio, oppure con garze imbevute e posizionate con pinze da rigido.

Altre sostanze, oltre alla soluzione fisiologica ed ai farmaci vasoattivi, possono essere introdotti nell'albero bronchiale per tamponare l'emorragia. Alcuni autori [33, 34] hanno utilizzato fibrina o suoi precursori: i risultati ottenuti, nei diversi centri dove la tecnica è stata adottata, non sono uniformi [8]; va inoltre sottolineato che la metodica presenta notevoli difficoltà legate al posizionamento e permanenza della sostanza in corso di emorragia vivace.

Recentemente è stato proposto il tamponamento con una miscela di cellulosa [35, 36], tale sostanza ovviamente non può essere utilizzata quando la sede dell'emorragia è tracheale e/o nei pazienti che non tollerano funzionalmente l'esclusione di una zona estesa di parenchima.

Se queste procedure non consentono il controllo del sanguinamento si può ricorrere al tamponamento con palloncino [37-39]. A tale proposito vengono utilizzati vari tipi di cateteri, in particolare ricordiamo il Foley ed il Fogarty [40]. Il primo presenta un posizionamento difficoltoso che richiede l'uso del broncoscopio rigido oppure di un tubo tracheale (correttamente posizionato previa controllo endoscopico); il secondo non consente l'estrazione del fibroscopio e pertanto deve essere rimosso a breve. Per ovviare a questo inconveniente sono stati introdotti in commercio degli otturatori bronchiali che possono essere posizionati anche con strumento

flessibile e lasciati in sede per alcuni giorni [41, 42], ciò è molto importante in quanto consente di adottare nel frattempo altre misure non endoscopiche atte ad arrestare l'emorragia. La metodica comporta alcune critiche: il posizionamento nei bronchi lobari superiori non sempre è agevole per la discreta rigidità del catetere ed inoltre, con i colpi di tosse e la presenza di secrezioni, la sua dislocazione è possibile.

Un'altra metodica endoscopica, considerata come ultima ratio, è l'esclusione dell'emisistema sede dell'emorragia. A tale scopo possono essere utilizzati i classici tubi a doppio lume (Carlens, Robertshaw) oppure il più recente tubo Univent provvisto di catetere bloccante [43].

Nel caso di lesioni centrali vanno inoltre ricordate altre tecniche (laser, elettrocauterio, crioterapia ed argon-plasma) la cui descrizione verrà effettuata in altri capitoli.

■ TERAPIE NON ENDOSCOPICHE

Nella gestione delle emottisi massive, accanto alle terapie endoscopiche, vi sono quelle non endoscopiche. Pur non essendo queste ultime specifico argomento di trattazione, dobbiamo citare con particolare attenzione l'embolizzazione arteriosa. Nel 1973 Remy et al. [44] hanno descritto questa importante metodica che ha aperto un ampio settore nell'ambito della radiologia interventistica. La percentuale di successi è di circa il 85%, mentre le complicanze sono poco frequenti (le più importanti sono quelle neurologiche legate all'embolizzazione delle arterie spinali) [45-48]. Evitando pericolose perdite di tempo, nel caso di lesioni ben localizzate e che non abbiano risposto ai trattamenti precedentemente descritti, è opportuno prendere in considerazione l'intervento chirurgico [49-51]. Vanno considerati operabili quei pazienti che, oltre a possedere una lesione ben individuata, non sono portatori di un carcinoma metastatico, non presentano un interessamento dei vasi mediastinici e la loro situazione cardio-respiratoria è tale da consentire l'intervento di exeresi. La mortalità nei pazienti trattati chirurgicamente va dal 1% al 25% con una media del 17% [52, 53].

■ CONCLUSIONI

Da quanto sopraesposto risulta che molte sono le possibili scelte da adottare nella gestione di un paziente emorragico.

Nel 2000 Haponik et al. [10] hanno pubblicato i risultati di un interessante indagine sulla gestione delle forme massive svoltasi nel 1998 a Toronto in occasione dell'annuale assemblea dell'ACCP. Da questa ricerca sono emersi alcuni dati importanti: il 95% dei rispondenti preferiva il ricovero in ICU, il 85% la precoce intubazione tracheale ed il 57% di questi utilizzava un tubo a lume singolo e di grande calibro, la maggior parte dei clinici (79%) utilizzava il fibrobroncoscopio (nel 1988 lo strumento flessibile era utilizzato soltanto dal 43%), in genere entro le 24 ore dall'esordio del sintomo, il 77% aveva esperienza con i trattamenti endoscopici ma solo il 14% li considerava efficaci nel tempo, il 55% riteneva utile la HTC ai fini diagnostici mentre per il trattamento il 50% degli intervistati ricorreva all'embolizzazione arteriosa. Diverse sono le considerazioni che derivano dall'analisi di questi dati: in particolare dall'indagine emerge che, per una maggiore familiarità tecnologica, il fibrobroncoscopio viene sempre più preferito allo strumento rigido, nonostante gli indiscutibili vantaggi di quest'ultimo. Risulta inoltre che, nel trattamento dell'evento, un numero crescente di clinici ricorre all'embolizzazione arteriosa, metodica utilizzata secondo l'indagine del 1988 soltanto dal 23% degli intervistati. Altre deduzioni potrebbero nascere dalla valutazione dei dati forniti, tuttavia a noi interessa sottolineare

che l'indagine endoscopica mantiene un ruolo fondamentale sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico e che la scelta degli strumenti e delle metodiche, anche se influenzata dalla tipologia organizzativo-strutturale del centro e dall'esperienza dell'operatore, dovrebbe essere legata soprattutto a criteri tecnico-operativi. Per tale motivo è auspicabile la riacquisizione di una maggiore familiarità nei confronti dello strumento rigido in modo da applicare le varie tecniche endoscopiche al massimo della loro potenzialità. Riteniamo inoltre che l'emottisi, per le possibili conseguenze che intervengono quando assume una notevole entità, vada gestita dallo pneumologo in un ambiente adeguato (Fig. 1) ed in stretta collaborazione con altre figure professionali quali l'anestesista, il radiologo interventista ed il chirurgo toracico.

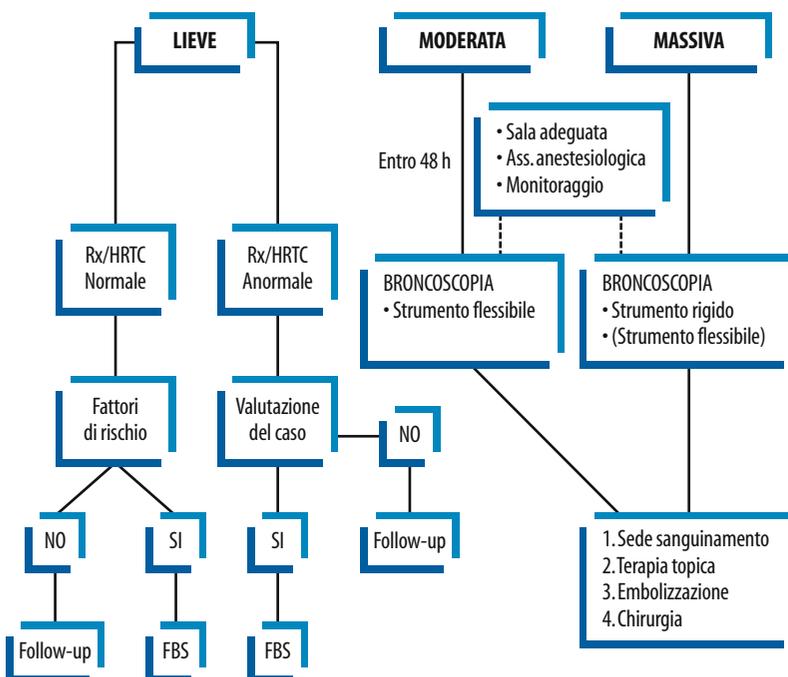


Fig. 1. Proposta di percorso diagnostico-terapeutico

BIBLIOGRAFIA

1. Cremaschi P (1999) Emottisi: inquadramento del sintomo. Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica: la broncoscopia rigida. 2° Consensus Conference Nazionale. Bologna 16-17 aprile
2. Fischman Alfred P (1988) Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill, Columbus
3. Dickman PS, Nussbaum E, Finkelstein JZ (1989) Arteriotracheal fistula in patients treated for lymphoma. *Pediatr Pathol* 9:329-336
4. Conlan AA, Hurwitz SS, Nicolaou N, Pool R (1983) Massive hemoptysis. Review on 123 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:120-124
5. Middleton JR, Pernendu S, Lange M et al (1977) Death-producing hemoptysis in tuberculosis. *Chest* 72:601-604
6. Mc Guinness G, Beacher JR, Harkin TJ et al (1994) Hemoptysis: prospective high-resolution CT/bronchoscopic correlation. *Chest* 105:1155-1162
7. Millar AB, Boothroyd AE, Edwards D, Hetzel MR (1992) The role of computer tomography (CT) in the investigation of unexplained hemoptysis. *Resp Med* 86:39-44
8. Prakash UBS, Freitag L (1995) Emottisi ed emorragie da broncoscopia. In: Prakash UBS (ed) *Broncoscopia*. Raven Press Ltd, New York, pp 227-251

9. Gong H Jr, Salvatierra C (1981) Clinical efficacy of early and delayed fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis. *Am Rev Resp Dis* 124:221-225
10. Haponik EF, Fein A, Chin R (2000) Managing life-threatening hemoptysis. *Chest* 118:1431-1435
11. Saumench J, Escarrabill J, Padro L et al (1989) Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of the bleeding site of hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 48:272-274
12. Santiago SM, Lehrman S, William AJ (1987) Bronchoscopy in patients with hemoptysis and normal chest roentgenogram. *Br J Dis Chest* 81:186-188
13. Jindal SK, Gilhotra R, Behera D (1990) Fiberoptic bronchoendoscopy examination in patients with hemoptysis and normal chest roentgenogram. *India Phis Ass J* 38:548-549
14. Milani GF, Leporini C, Pivrotto F (1999) Emottisi: il ruolo della broncoscopia nella diagnosi e terapia. Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. 2° Consensus Conference Nazionale. Bologna 16-17 Aprile
15. O'Neil KM, Lazarus AA (1991) Hemoptysis: indications for bronchoscopy. *Arch Intern Med* 151:171-174
16. Berger R, Rhem SR (1991) Bronchoscopy for hemoptysis. *Chest* 99:1553-1554
17. Jackson CV, Savage PJ, Quinn DL (1987) Role of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a normal chest roentgenogram. *Chest* 81:186-188
18. Poe RH, Israel RH, Marin MG et al (1988) Utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a non localizing chest roentgenogram. *Chest* 93:70-75
19. Sharma SK, Dey AB, Pande LN, Verma K (1991) Fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and normal chest roentgenograms. *Indian J Chest Dis and Allied Sci* 33:15-18
20. Heimer D, Bar-Ziv J, Scharf SM (1985) Fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and nonlocalizing chest roentgenograms. *Arch Intern Med* 145:1427-1428
21. Simonassi C, De Pascale E, Pruzzo M et al (1994) Utilità diagnostica della fibrobroncoscopia nell'emottisi in pazienti con radiografia del torace negativa. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 9:101-103
22. Thompson AB, Tescheler H, Rennard SI (1992) Pathogenesis, evaluation and therapy for massive hemoptysis. *Clin Chest Med* 13:69-82
23. Carette MF, Grivaux M, Bigot JM (1996) Hemoptysies: principales étiologies et conduite à tenir. *Encycl Med Chir, Pneumologie, &-090-A-10*
24. Strange C, Shan SA (1997) Massive hemoptysis. In: Bonc RC (ed) *Pulmonary and critical care medicine*. Mosby, Chicago, p 234
25. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS (2003) Palliative care. *Chest* 123:2845-3115
26. Amirana M, Frater R, Tirschwell P et al (1968) An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patient with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 97:187-192
27. Bobrowitz JD, Ramakrishana S, Shin YS (1983) Comparison of medical vs surgical treatment of major hemoptysis. *Arch Intern Med* 143:1343-1346
28. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS et al (1968) Massive hemoptysis. *Arch Intern Med* 495-498
29. Corey R, Hla RM (1987) Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci* 294:294-301
30. Conlan AA, Hurwitz SS (1980) Management of massive hemoptysis with the rigid bronchoscope and colt saline lavage. *Thorax* 35:901-904
31. Worth H, Breuer HW, Charchut S et al (1987) Endobronchial versus intravenous application of glypressin for the therapy and prevention of lung bleeding during bronchoscopy. *Am Rev Resp Dis* 135:A108
32. Breuer HW, Charchut S, Worth H et al (1989) Endobronchial versus intravenous application of the vasopressin derivative glypressin during diagnostic bronchoscopy. *Eur Respir J* 2:225-228
33. Tsukamoto T, Sasaki H, Nakamura H (1989) Treatment of hemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Chest* 96:473-476
34. Bense L (1989) Intrabronchial selective coagulative treatment of hemoptysis. Report of three cases. *Chest* 96:456-457
35. Valipour A, Kreuzer A, Koller H et al (2005) Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis. *Chest* 127:2113-2118
36. Reisz G (2005) Topical hemostatic tamponade. Another tool in the treatment of massive hemoptysis. *Chest* 127:1888-1889
37. Hiebert CA (1974) Ballon catheter control of life-threatening hemoptysis. *Chest* 66:308-309
38. Gottlieb LS, Hillberg R (1975) Endobronchial tamponade therapy for intractable hemoptysis. *Chest* 67:482-483
39. Saw EC, Gottlieb LS, Yokahama Lee BC et al (1976) Flexible fiberoptic bronchoscopy and endobronchial tamponade in the management of hemoptysis. *Chest* 70:589-581

40. Desnos J, Cavellat M (1983) Hemostase endo-bronchique par sonde de Fogarty. *Press Med* 12:297-298
41. Freitag L (1993) Development of a new ballon catheter for management of hemoptysis with bronchofiberscope. *Chest* 103:593
42. Freitag L (1994) Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis. *Eur Respir J* 7:2033-2037
43. Shivaram U, Finch P, Nowak P (1987) Plastic endobronchial tubes in the management of life-threatening hemoptysis. *Chest* 92:1108-1110
44. White RI (1999) Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis. Analysis of outcome. *Chest* 115:912-915
45. Uflacker R, Kaemmerer A, Picon PD et al (1985) Bronchial artery embolization in the management of hemoptysis: technical aspects and long term results. *Radiology* 157:637-644
46. Ferris EJ (1981) Pulmonary hemorrhage: vascular evaluation and interventional therapy. *Chest* 80:710-714
47. Wholey MH, Chamorro HA, Rao G et al (1977) Bronchial artery embolization of the bronchial arteries. *Radiology* 122:33-37
48. Muthuswamy PP, Akbik F, Franklin C et al (1987) Management of major or massive hemoptysis in active pulmonary tuberculosis by bronchial arterial embolization. *Chest* 92:77-82
49. Mc Collum WB, Mattox KL, Guinn GA (1975) Immediate operative treatment for massive hemoptysis. *Chest* 67:152-155
50. Garzon AA, Gourin A (1978) Surgical management of massive hemoptysis. *Ann Surg* 187:267
51. Gourin A, Garzon AA (1975) Control of hemorrhage in emergency pulmonary resection for massive hemoptysis. *Chest* 68:120-121
52. Crocco JA, Rooney JJ, Rankushen DS et al (1968) Massive hemoptysis. *Arch Intern Med* 121:495-498
53. Sehhat S, Oreizie M, Moinedine K (1978) Massive pulmonary hemorrhage: surgical approach as choice of treatment. *Ann Thor Surg* 25:12

32 La broncoscopia nel paziente tracheostomizzato

Luigi Fecci

■ COMPLICANZE DELLE VIE AEREE

- Alterazione della pervietà sopra la cannula
- Trattamento
- Complicanze della cannula

La tracheotomia è stata praticata per migliaia di anni per salvare la vita a persone con ostruzione grave della laringe. Per secoli è stata considerata un intervento rischiosissimo perché gravato da un'elevata mortalità, in parte dovuto alla tecnica grossolana e, in parte perché praticato in extremis, quando le possibilità di salvezza erano molto ridotte. Questa impostazione si protrasse fino alla fine del 1800 quando ricevette un forte impulso da Trusseau, che riuscì a salvare molte vite perfezionando la tecnica e praticandola in fase precoce nelle persone colpite da difterite [1]. Gli anni successivi videro un ulteriore miglioramento della tecnica e degli strumenti impiegati. Fino a pochi anni fa la tecnica è rimasta quasi invariata ed era utilizzata per creare una connessione diretta fra trachea e l'esterno in caso di emergenza o nelle laringectomie totali.

Da qualche anno sono cambiate completamente sia le indicazioni che le tecniche (Tabella 1).

Mentre prima si trattava soprattutto di interventi definitivi (tracheostomie), cioè praticati in modo da evitare la chiusura spontanea dello stoma, la stragrande maggioranza di quelle attuali è temporanea (tracheotomie), perché necessita della costante presenza di una cannula per evitare la chiusura dello stoma. Mentre la tracheotomia definitiva non richiede un impegno gestionale particolare, perché lo stoma rimane aperto anche senza cannula e la maggior parte di questi pazienti non presenta, di solito, altri gravi problemi clinici, quella temporanea impegna familiari e personale sanitario a risolvere problemi spesso importanti legati alle condizioni generali dei pazienti, affetti da patologie multiple, e a quelle dovute alla tracheotomia.

La tecnica chirurgica è stata affiancata e superata, come numero di interventi, da quella percutanea che è caratterizzata dall'utilizzo di strumenti dilatatori per divaricare i fasci tissutali invece di sezionarli.

Tabella 1. Indicazioni e tecniche tracheotomiche

Tracheotomie		Indicazioni alla tracheotomia	
Chirurgica	Percutanea	Permanente	Temporanea
	<ul style="list-style-type: none">• Ciaglia• Fantoni• Griggs• Percu twist• Blue Rhino	<ul style="list-style-type: none">• Laringectomia totale	<ul style="list-style-type: none">• Ostruzione delle vie aeree alte (angioedema, traumi facciali, infezioni, stenosi)• Prolungata ventilazione mediante tubo endotracheale• Necessità di frequenti aspirazioni• Ventilazione continua in pazienti con insufficienza respiratoria cronica• Pazienti con inalazione ricorrente

Senza voler entrare nei particolari, molto brevemente, la prima tecnica entrata nella pratica clinica è quella classica di Ciaglia che utilizza dilatatori conici di grandezza progressiva, introdotti dall'esterno attraverso una piccola incisione cutanea, e con la guida di un filo metallico inserito in trachea attraverso un ago. La tecnica successiva in ordine cronologico è quella di Fantoni che prevede l'inserimento del divaricatore dall'interno della trachea verso l'esterno. Le altre tecniche utilizzate sono simili a quella di Ciaglia, cambia solo la forma dello strumento per dilatare: il metodo di Griggs utilizza una pinza curva modificata, quello di Frova (Percu twist) una vite a forma di cono e la Blu Rino, una Ciaglia modificata, un unico dilatatore a forma di un lungo cono curvo, come il corno di un rinoceronte.

La tracheotomia percutanea non necessita più di una sala operatoria ma può essere praticata al letto del paziente, nelle sale di terapia intensiva, da personale medico non necessariamente chirurgico.

Anche le indicazioni sono cambiate. Sono sottoposti a questo intervento i pazienti ventilati che prevedono un tempo d'intubazione tracheale superiore alle 2 settimane, per evitare i danni da intubazione, lesioni nasali, laringee, tracheali, quelli che necessitano di frequenti aspirazioni tracheobronchiali, quelli affetti da insufficienza respiratoria cronica con necessità di supporto ventilatorio continuo [2].

Tutto ciò ha comportato un netto aumento del numero delle tracheotomie e del personale coinvolto nell'assistenza: familiari, medici di famiglia, medici e infermieri dei reparti di medicina, di pneumologia e di riabilitazione, fisioterapisti.

È, quindi, indispensabile conoscere i problemi, a volte molto delicati, che s'incontrano nella gestione di questi pazienti per poterli prevenire e trattare correttamente.

■ COMPLICANZE DELLE VIE AEREE

I problemi più gravi che si possono presentare sono quelli causati da stenosi o ostruzione delle alte vie aeree e che necessitano di interventi diagnostici e terapeutici molto rapidi.

Alterazione della pervietà sopra la cannula

Nei pazienti con problemi neurologici che non hanno il controllo della deglutizione si può spesso riscontrare un edema, più o meno grave, delle strutture laringee, favorito dalla presenza di sondino naso-gastrico o dal reflusso gastro esofageo. È importante evidenziarlo prima della decannulazione perché potrebbe essere la causa di soffocamento. Si corregge con un'accurata igiene del cavo orale associata a terapia antibiotica, antiflogistica e al trattamento del reflusso.

Un'altra causa di soffocamento, che può insorgere in modo acuto, è la presenza di pseudomembrane adese alla parete tracheale e che aggettano nel lume della trachea (Fig. 1).



Fig. 1. Pseudomembrane. Immagine endoscopica

Sono aggregati di tessuto necrotico misto a fibrina che possono diventare pericolosi quando occupano tutto il lume tracheale. Possono formarsi dopo poche ore da un'intubazione prolungata fino a qualche giorno e sono causate dall'ischemia della parete prodotta da un'eccessiva pressione della cuffia [3, 4]. Possono essere il primo stadio di lesioni più gravi.

Non è possibile asportarle con la pinza del fibroscopio, perché di consistenza friabile, ma è necessario il broncoscopio rigido. Può capitare d'intervenire d'urgenza, quando ostruiscono quasi completamente la trachea, in tal caso si può usare la punta del fibroscopio o di un tubo endotracheale per aprire un varco temporaneo in attesa di un trattamento definitivo.

La maggior parte delle lesioni stenosanti si trova sulla parete anteriore della trachea, in corrispondenza dello stoma tracheale. Di frequente riscontro è un lembo di parete sporgente nel lume, causato dalla curva della cannula che spinge verso il basso il bordo interno prossimale dello stoma (Fig. 2). Di solito non crea problemi e, quando si toglie la cannula, la parete torna nella posizione normale. Altre volte, quando la tracheostomia dura da molto tempo può stabilizzarsi e addirittura calcificare, in questi casi non ritorna spontaneamente in sede e necessita di riduzione chirurgica [5].

Altre lesioni stenosanti di gravità crescente sono i granulomi (Fig. 3), le cicatrici e la tracheomalacia.

I granulomi sono costituiti da tessuto flogistico, e si possono trovare nella parete anteriore della trachea cervicale, sopra lo stoma, nella parete posteriore, spesso prodotte dal traumatismo delle cannule fenestrate o in corrispondenza della punta distale della cannula [5].

Possono essere singoli o multipli e associati ad altre lesioni tracheali: flogosi, cicatrici, malacia. Quando sono di grandi dimensioni, possono ostruire anche completamente il lume tracheale e passare inosservati se si trovano nella trachea cervicale sopra lo stoma e provocare pericolose crisi asfittiche dopo la decannulazione.

Le cicatrici sono il risultato della trasformazione fibrotica dei granulomi e delle lesioni tracheali. Si distinguono in *semplici* o *a diaframma* (Fig. 4), quando la loro lunghezza non supera il centimetro e la lesione non interessa la componente cartilaginea, *complesse* (Fig. 5) quando la loro lunghezza supera il centimetro e la lesione interessa la parete a tutto spessore alterando anche la parte cartilaginea [3]. La sostituzione della parte cartilaginea con tessuto fibrotico causa un cedimento della parete con formazione di un tratto più o meno lungo di *tracheo-*



Fig. 2. Sporgenza della parete tracheale all'interno del lume



Fig. 3. Granuloma tracheale

malacia. Possono interessare solo la cricoide, *sottoglottiche*, solo la trachea, *tracheali*, oppure entrambe, *crico-tracheali* [5].

I fattori che concorrono alla formazione di queste lesioni non sono completamente documentati ma possono essere diversi.

- *Traumatismo della parete tracheale dovuto all'intervento chirurgico* eseguito in modo poco corretto. La tracheotomia, sia chirurgica che percutanea, quando eseguita scorrettamente può determinare delle lesioni della parete che possono essere l'inizio delle successive trasformazioni flogistiche e fibrotiche (Fig. 6) [5-7].
- *Ischemia della parete* causata dalla cuffia del tubo endotracheale troppo gonfia. La sede della tracheotomia corrisponde spesso alla sede della cuffia del tubo endotracheale che, se gonfiata in modo scorretto, può aver determinato una lesione ischemica della parete. Se la pressione della cuffia supera la pressione del circolo tracheale, determina un'ischemia che può interessare prima solo la mucosa e successivamente anche la cartilagine. Per evitare ciò occorre mantenere la pressione della cuffia fra i 20 e 30 mmHg però, a volte, non basta perché un calo della pressione sistemica può essere causa di ischemia [5].
- *Traumatismo dovuto ai movimenti della cannula*. Nei pazienti con collo corto e tozzo e in quelli collegati ad un respiratore, i movimenti del collo durante gli atti respiratori e

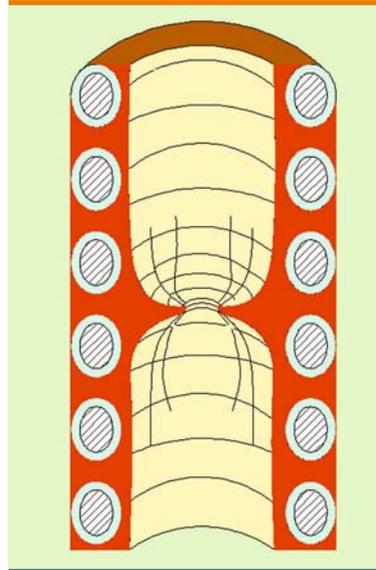


Fig. 4. Stenosi semplice

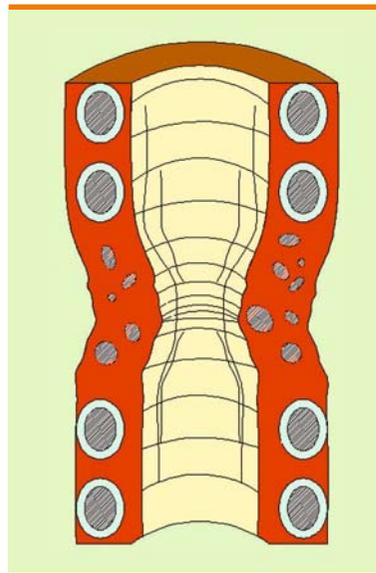


Fig. 5. Stenosi complessa



Fig. 6. Lesione della parete da tracheotomia percutanea

la deglutizione sono asincroni con quelli della cannula per cui, ai movimenti verso l'alto o verso il basso del collo si contrappongono dei movimenti contrari della cannula, trattenuta dal tubo di connessione al respiratore o dal mento dei pazienti con collo corto in posizione seduta [8-10].

- *Ristagno di secrezioni.* Nei pazienti con problemi neurologici, traumi cranici, SLA etc., la mancanza del controllo della deglutizione determina un continuo ristagno di secrezioni e saliva sopra la cuffia facilitando la flogosi e l'infezione delle vie aeree sopra lo stoma [8].
- *Reflusso gastroesofageo.* È ben documentato nei bambini come causa di stenosi nei pazienti tracheostomizzati e, senza dubbio, riveste un ruolo molto importante anche nell'adulto nel determinare quadri di flogosi intensa e persistente che interessa laringe e trachea cervicale, con successivo sviluppo di tessuto di granulazione e di fibrosi con stenosi tracheali complete (Fig. 7) [11].
- *Infezione.* La colonizzazione della trachea è un evento comune nei pazienti tracheostomizzati e può trovare un fertile terreno di sviluppo nelle lesioni della parete tracheale diffondendosi successivamente anche allo stoma e alle basse vie aeree [12, 13].

La prevenzione si basa sull'applicazione di una corretta tecnica tracheotomica, sul trattamento del reflusso gastro-esofageo, sulla prevenzione e trattamento delle secrezioni e delle infezioni. In questi casi possono essere utili le cannule che permettono l'aspirazione dei secreti ristagnanti sopra la cuffia (Figg. 8, 9).

L'asincronia dei movimenti della cannula è spesso presente in colli corti e tozzi o in pazienti collegati al respiratore, in questi casi occorre cercare di ridurlo al minimo fissando la cannula e il tubo del respiratore in modo corretto.



Fig. 7. Stenosi sottoglottica completa



Fig. 8. Cannula con possibilità di aspirazione tracheale sopra la cuffia

Le lesioni distali allo stoma sono meno frequenti delle altre e possono essere sia granulomateose sia cicatriziali e il danno è quasi sempre legato alla eccessiva pressione della cuffia o al traumatismo della punta della cannula.

La prevenzione si basa sull'utilizzo di cannule di misura

adeguata, sul controllo della pressione della cuffia con manometro e sul frequente controllo endoscopico. La pressione della cuffia dovrebbe essere compresa fra 20 e 30 [14].



Fig. 9. Particolare della cannula

Trattamento

Molto spesso il trattamento delle stenosi tracheali è richiesto in emergenza perché tale condizione può essere facilmente misconosciuta perché, soprattutto nei pazienti allettati, può manifestarsi solo quando supera il 50%-70% del lume tracheale. Una situazione molto pericolosa è il riscontro di una stenosi tracheale o laringea dopo decannulazione, quando lo stoma è già chiuso. In questi casi spesso non c'è il tempo per disostruire la trachea e l'unica possibilità per salvare la vita è di praticare una nuova tracheotomia.

I granulomi quando sono piccoli possono essere asportati con la pinza del fibroscopio e con quella del broncoscopio rigido, se sono grandi devono essere trattati con il broncoscopio rigido e fotocoagulati con il laser o altro sistema di coagulazione (Fig. 10).



Fig. 10. Flogosi tracheale con tessuto di granulazione

Le stenosi semplici a diaframma devono necessariamente essere trattate con il laser praticando delle incisioni radiali e dilatate con il broncoscopio rigido [15]. L'area sottoposta a fotocoagulazione deve essere ridotta al minimo indispensabile perché stimolo flogistico e causa di ulteriore fibrosi.

Nelle stenosi complesse il tratto di trachea compromesso supera il centimetro di lunghezza e il tessuto cicatriziale coinvolge uno o più anelli cartilaginei collassati. Possono richiedere un trattamento laser per la componente fibrotica, ma più importante è la dilatazione con il broncoscopio rigido e il posizionamento di protesi, per sostenere la parete tracheale, che devono rimanere in sede per almeno dodici o diciotto mesi.

Le protesi più utilizzate sono le Dumon (Fig. 11) e le Montgo-

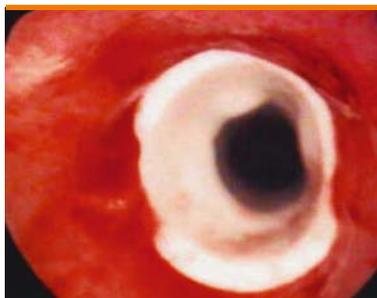


Fig. 11. Protesi di Dumon

mery (Figg. 12, 13). Nelle stenosi che interessano il passaggio crico-tracheale sono indicate le protesi di Montgomery perché le Dumon scivolano facilmente verso il basso, mentre sono più adatte per il resto della trachea. Dopo aver asportato la protesi, se permane una situazione di tracheomalacia, si deve valutare l'opportunità di un intervento chirurgico, per asportare il tratto stenotico, oppure di ripristinare la tracheotomia.

L'emorragia è una complicanza abbastanza frequente nei tracheostomizzati e può manifestarsi precocemente o tardivamente.

L'emorragia precoce è spesso dovuta a perdite ematiche di vasi dello stoma non perfettamente cauterizzati e che insorgono in occasione di crisi ipertensive, ma anche alla lacerazione di vasi anomali o dell'istmo della tiroide durante l'introduzione della cannula. Può richiedere la correzione chirurgica [16].

Quella tardiva è la più grave e, per fortuna, la più rara ma con conseguenze spesso fatali [17, 18]. È causata da una fistola tracheo-arteriosa, che coinvolge l'arteria anonima in posizione alta, provocata dal trauma della punta della cannula contro la parete tracheale (Fig. 14). Spesso si manifesta con un'emorragia sentinella che precede di qualche giorno quella massiva.

Può essere conseguenza di tracheotomie praticate più in basso dello secondo spazio cartilagineo o della presenza di vasi anomali [19, 20] Prevenzione: controlli frequenti endoscopici e, soprattutto in caso di sanguinamento anche banale.



Fig. 12. Protesi di Montgomery



Fig. 13. Protesi di Montgomery posizionata



Fig. 14. Rapporti fra cuffia e arteria anonima in sede alta

La tracheite emorragica è la più frequente ed è causata da un'intensa flogosi della mucosa con sanguinamenti spontanei, di scarsa entità ma persistente, con formazione di coaguli, misti a muco, che possono ostruire la trachea o la cannula (Fig. 15). La prevenzione si basa sulla terapia antibiotica, antiflogistica e idratante.



Fig. 15. Trachea completamente ostruita da coaguli misti a muco

La colonizzazione della trachea è un evento abituale nel tracheostomizzato e può causare infezione dello stoma. Si manifesta con secrezioni giallo verdastre, talora maleodoranti, intorno alla cannula. Se non trattata adeguatamente può causare la formazione di granulomi intrastomali, la diffusione dell'infezione alle basse vie aeree o, in casi più rari, al mediastino. Si previene con un'accurata igiene dello stoma e della cannula, con sostituzione frequente della cannula e con il trattamento antibiotico.

L'infezione delle basse vie aeree è un evento molto frequente ed è facilitato dalla respirazione attraverso la cannula, che salta il filtro delle prime vie, dalla colonizzazione tracheobronchiale, dall'inalazione. Si previene con l'aspirazione delle secrezioni, l'accurata igiene e la sostituzione frequente della cannula, il trattamento del ristagno sopra la cuffia, utilizzando cannule cuffiate e con la possibilità di aspirazione nella trachea sopra la cuffia.

Il trattamento è quello delle infezioni bronchiali.

La tracheostomia può essere complicata dall'enfisema sottocutaneo, dal pneumomediastino e dal pneumotorace, talvolta presenti contemporaneamente (Figg. 16, 17).

La patogenesi non sempre è chiara però sembra che intervengano diversi fattori [21].



Fig. 16. Pneumotorace bilaterale, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo

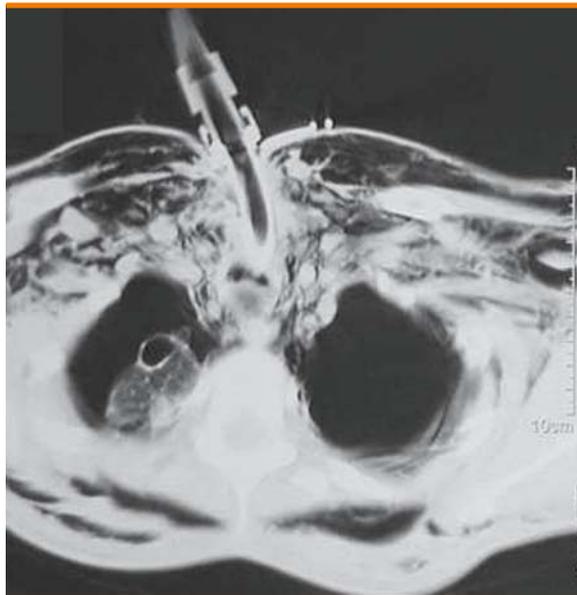


Fig. 17. Pneumotorace bilaterale, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo

La perforazione della parete posteriore della trachea con l'agocannula, con il mandrino o con il divaricatore, durante le manovre di tracheotomia, può provocare il pneumomediastino e/o l'enfisema sottocutaneo [22, 23].

Nei bambini e talvolta nell'adulto, quando la pleura si estende nello spazio retro tracheale, si può perforare la pleura con formazione di pneumotorace.

La concomitanza di una stenosi glottica o sottoglottica con una cannula cuffiata troppo aderente allo stoma e fissata con punti di sutura fa sì che l'aria, non potendo fuoriuscire attraverso lo stoma, penetri nel mediastino, nel tessuto sottocutaneo e, quando raggiunge pressioni elevate, superi la pleura viscerale, nei punti di minor resistenza, causando un pneumotorace che può essere anche bilaterale.

L'enfisema sottocutaneo e mediastinico possono essere evitati eseguendo le tracheotomie percutanee sotto controllo endoscopico e senza ripetute punture della parete tracheale. Quando si usano cannule cuffiate con stenosi glottica è necessario lasciare la possibilità all'aria di passare fra la cannula e lo stoma per evitare il rischio di enfisema e di pneumotorace.

Il trattamento si basa nel drenaggio dello pneumotorace, se presente, e nella sostituzione della cannula con una più piccola.

La fistola tracheo esofagea (Figg. 18, 19) si forma per la concomitante pressione sulla parete posteriore della trachea della cuffia e del sondino naso-gastrico che provoca la necrosi ischemica e la soluzione di continuo del tessuto. Si presenta con margini ampi e regolari. Per prevenirla occorre controllare la pressione della cuffia con il manometro e utilizzare sondini morbidi. Il tratta-



Fig. 18. Fistola tracheo-esofagea

mento è chirurgico [24, 25].

La lacerazione tracheale può essere causata dalle manovre d'introduzione della cannula e interessa la parete posteriore della trachea [23]. Si previene non forzando mai quando s'introduce la cannula e, se possibile, utilizzare guide morbide come sonde. La terapia è conservativa quando non è a tutto spessore e chirurgica negli altri casi [26, 27].



Fig. 19. Fistola tracheo-esofagea. Immagine TC

Complicanze della cannula

La cannula tracheale è spesso causa di diversi problemi anche seri.

Può essere facilmente ostruita da secrezioni o da coaguli con conseguente dispnea, ipossiemia e difficoltà a ventilare il paziente.

L'utilizzo di cannule con controcannula, l'umidificazione e i frequenti controlli endoscopici quando ci sono molte secrezioni evitano l'ostruzione. La fibroscopia permette di porre la diagnosi di certezza e al tempo stesso la disostruzione. La sostituzione frequente della cannula, soprattutto quando ci sono molte secrezioni, riduce i fenomeni ostruttivi e le infezioni.

La cannula può, a volte, assumere posizioni scorrette che possono danneggiare la trachea e ostacolare la ventilazione e l'aspirazione delle secrezioni. La punta della cannula urta contro la parete posteriore della trachea (Fig. 20) quando lo spessore del collo è eccessivo e quando è spinta in basso dal peso del tubo di connessione al respiratore o dal mento nei colli corti e nelle cifosi. Il caso opposto capita in persone con collo lungo e magro, in questi casi lo stoma è corto e la cannula può risultare relativamente lunga e urtare contro la parete anteriore della trachea (Fig. 21). In questi casi gran parte dell'apertura della cannula è ostruita dalla mucosa tracheale sollevata in una piega, con conseguente difficoltà respiratoria,

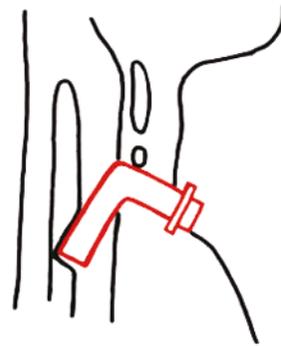


Fig. 20. Cannula che appoggia sulla parete posteriore della trachea

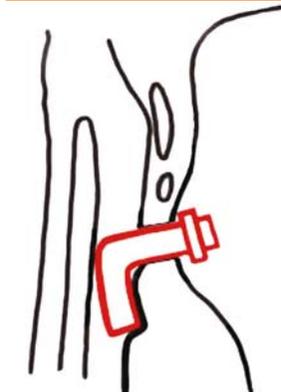


Fig. 21. Cannula che appoggia sulla parete anteriore della trachea

aumento di pressione di ventilazione, riduzione dei volumi e ostruzione all'aspirazione [6]. Il controllo fibroscopico permette di valutare la situazione e di correggere la posizione: fissare il tubo correttamente, estendere il capo, quando possibile, in altri casi può essere utile una cannula a flangia regolabile che meglio si adatta alle diverse misure del collo (Fig. 22).

Può essere molto utile quando la lunghezza deve essere adattata alle caratteristiche del paziente come in caso di collo corto e tozzo.

La decannulazione accidentale, nei pazienti con tracheotomia temporanea, è un evento dalle conseguenze spesso spiacevoli perché può risultare difficile o impossibile riposizionarla per il disassamento degli strati tissutali. Per evitarla bisogna fissare con cura la flangia al collo con gli appositi lacci o con punti di sutura. Un'attenzione particolare meritano i pazienti ventilati e senza autonomia respiratoria nei quali una decannulazione accidentale può risultare fatale se non si riesce a riposizionarla o ad intubarli rapidamente.

Anche la sostituzione della cannula comporta dei problemi in merito ai tempi, ai tipi di cannule e alle modalità. Si sostituisce una cannula con una diversa quando sono cambiate le esigenze (cannula cuffiata con una senza cuffia o viceversa, a flangia fissa con flangia regolabile, etc.) oppure quando quella in sede appare alterata da incrostazioni e quando è presente un'infezione dello stoma o delle vie aeree. I tempi di sostituzione sono molto variabili e dipendono dalla presenza o meno di secrezioni purulente, infezione o lesioni da decubito della trachea.

La sostituzione della cannula può essere una manovra rischiosa quando il paziente è collegato ad un respiratore e non ha autonomia respiratoria. In questi casi occorre mantenere sempre il controllo delle vie aeree per poterlo ventilare anche nel caso che non si riesca ad introdurre la cannula. È prudente tenere a disposizione un tubo endotracheale piccolo e una cannula di minori dimensioni che possano essere inseriti in trachea con minor difficoltà. Prima di sfilare la cannula è meglio introdurre in essa un tubo di minori dimensioni che permetta la somministrazione di ossigeno e serva da mandrino per la cannula che si deve inserire. Questo è molto importante quando la tracheotomia è recente o è stata praticata con tec-



Fig. 22. Cannula a flangia regolabile



Fig. 23. Protesi per mantenere pervio lo stoma tracheale (stoma stent)

nica percutanea perché i vari strati tissutali possono disassarsi e chiudere lo stoma.

Se non si riesce ad introdurre la cannula e non è possibile intubarlo perché le alte vie aeree non sono pervie la situazione diventa drammatica.

Quando si decide di togliere la cannula è bene controllare la pervietà laringea e tracheale, il controllo della deglutizione, la quantità di secrezioni bronchiali. Se si hanno dei dubbi si può tenere aperto lo stoma con una cannula più piccola oppure con uno stoma stent per valutare, per alcuni giorni, la funzionalità respiratoria con la cannula chiusa (Figg. 23, 24).

Durante la sostituzione di una cannula, soprattutto in tracheotomie percutanee o chirurgiche recenti, può capitare di creare una falsa strada per il disassamento degli tessuti intorno allo stoma. La cannula finisce nel mediastino, davanti alla trachea (Figg. 25, 26) con ovvi problemi per la respirazione e con il rischio di lacerare dei vasi o altri organi. L'introduzione della cannula in trachea non deve mai essere praticata con forza e, quando possibile, è meglio utilizzare una guida (sondini, sonde o fibroscopio) inserita nello stoma attraverso la cannula prima di asportarla e lasciata in sede come mandrino per la successiva.

In conclusione, il ruolo dell'endoscopia nella gestione del paziente portatore di cannula tracheale è di primaria importanza per evitare le complicanze durante l'esecuzione della PDA, nel controllo della pervietà delle vie aeree sopra e sotto lo stoma prima della decannulazione, per disostruire la cannula e le vie aeree quando sono ostruite da secrezioni e nel trattamento dei granulomi e delle stenosi cicatriziali.



Fig. 24. Stoma stent in sede



Fig. 25. Falsa strada. Visione laterale

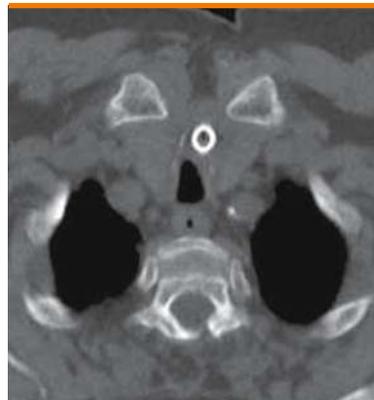


Fig. 26. Falsa strada

BIBLIOGRAFIA

1. Colombo E (2001) Le tracheotomie. Quaderni monografici di aggiornamento a cura dell'Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani. Edizioni Tor Graf, Galatina, LE
2. Bourjeily G, Habr F, Supinski G (2002) Review of tracheostomy usage: types and indications. Part I. *Clin Pulm Med* 9:267-272
3. Bricchet A, Ramon P, Marquette CH (2002) Sténoses et complications trachéales postintubation. *Réanimation* 11:1-10
4. Deslee G, Bricchet A, Marquette CH et al (2000) Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane. A potentially fatal complication of tracheal intubation. *Am J Resp Crit Care Med* 162:1169-1171
5. Grillo H (2004) Surgery of the trachea and Bronchi. BC Decker Inc Hamilton, London
6. Steven J, Trottier R (2002) Percutaneous tracheostomy tube obstruction. *Chest* 122:1377-1381
7. Hottchkiss KS, Mc Caffrey JC (2003) Laryngotracheal injury after percutaneous dilational tracheostomy in cadaver specimens. *Laryngoscope* 113:16-20
8. Friedman Y (1997) Airway obstruction with percutaneous tracheostomy. *Chest* 111:1468
9. Freeman BD, Isabella K, Perren CJ (2000) A prospective randomized study comparing percutaneous with surgical tracheostomy in critically ill patients. *Crit Care Med* 29:926-930
10. Bourjeily G, Habr F (2002) Review of tracheostomy usage: complications and decannulation procedures. Part II. *Clin Pulm Med* 9:273-278
11. Yellon RF (2000) Totally obstructing tracheostomy-associated suprastomal granulation tissue. *Int J Pediatric Otorhin* 53:49-55
12. Niederman MS, Ferranti RD, Zeigler A et al (1984) Respiratory infection complicating long term tracheostomy: the implication of persistent Gram negative tracheobronchial colonization. *Chest* 85:29-44
13. Squire R, Brodsky L, Rossman J (1990) The role of infection in the pathogenesis of acquired tracheal stenosis. *Laryngoscope* 100:765-770
14. Yaremchuk K (2003) Regular tracheostomy tube changes to prevent formation of granulation tissue. *Laryngoscope* 113:1-10
15. Metha AC, Lee FY, Cordasco EM et al (1993) Concentric tracheal and subglottic stenosis. Management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest* 104:673-677
16. Shlugman D, Saty A, Krishna R, Loh L (2003) Acute fatal haemorrhage during percutaneous dilational tracheostomy. *Brit J Anaesth* 90:510-520
17. Van Heurn LW, Goei R, Ploeg I et al (1996) Late complications of percutaneous dilational tracheostomy. *Chest* 110:1572-1576
18. Norwood S, Vallina VL, Short K et al (2000) Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg Card Tor* 232:233-241
19. Muhammad JK, Mayor E, Wood A (2000) Percutaneous dilatational tracheostomy: haemorrhagic complications and the vascular anatomy of the anterior neck. A review based on 497 cases. *Int J Maxillofac Surg* 29:217-222
20. Farmery AD, Shlugman D, Anslow P (2003) How high do the subclavian arteries ascend into the neck? A population study using magnetic resonance imaging. *Br J Anaesth* 90:452-456
21. Fikkers BG (2004) Emphysema and pneumothorax after percutaneous tracheostomy. *Chest* 125:1805-1814
22. Van Heurn LV, Welten RJ, Brink PR (1996) A complication of percutaneous dilational tracheostomy: mediastinal emphysema. *Anaesthesia* 51:60-65
23. Trottier SJ, Hazard PB, Sakab SA (1999) Posterior tracheal wall perforation during percutaneous dilational tracheostomy. An investigation into mechanism and prevention. *Chest* 115:1383-1389
24. Kumar PD, Rainey J, Kotton B (2001) Tracheoesophageal fistula and massive pneumoperitoneum after prolonged mechanical ventilation. *South Med J* 94:1027-1029
25. Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC et al (1991) Management of acquired nonmalignant tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 52:759-765
26. Arunabh T, Mayerhoff R, London D et al (2004) Conservative management of tracheal rupture after endotracheal intubation. *J Bronchol* 11:22-26
27. Choure AJ, Gildea TR, Murthy S (2004) Tracheal tear. *J Bronchol* 11:52-53

Lilia Ferrari, Sergio Harari

-
- | | |
|---|---|
| ■ SCELTA DEL DONATORE | ■ DIAGNOSI E TERAPIA DI INFEZIONI E RIGETTO |
| ■ SELEZIONE DEI CANDIDATI AL TRAPIANTO POLMONARE | ■ RIGETTO ACUTO E CRONICO |
| ■ GESTIONE E FOLLOW-UP DEL PAZIENTE TRAPIANTATO | ■ INFEZIONI |
| ■ CONTROLLO DELL'ANASTOMOSI BRONCHIALE E BRONCOSCOPIA OPERATIVA | ■ COMPLICANZE TARDIVE |
-

Il primo trapianto di polmone, eseguito con successo clinico nel 1981, fu il trapianto del blocco cuore-polmone, solo in seguito fu proposto il trapianto monopolmonare (1983), bipolmonare in blocco (1986) ora pressoché abbandonato per le complicanze dell'anastomosi tracheale e bipolmonare sequenziale (1988) con due anastomosi bronchiali in successione temporale durante lo stesso intervento. Così, dalle iniziali indicazioni del trapianto del blocco cuore-polmone, si è passati, negli anni '90, alla prevalenza della procedura mono- e bilaterale per patologie respiratorie senza disfunzione cardiaca sinistra (la cui presenza è oggi la sola indicazione al trapianto cuore-polmoni).

A distanza di 20 anni dal primo trapianto polmonare è possibile affermare che esso costituisce una valida opzione terapeutica per pazienti con patologia polmonare ostruttiva, restrittiva, vascolare, giunta all'ultimo stadio funzionale senza possibilità di migliorare con terapia medica, riabilitativa o chirurgica conservativa e con una aspettativa di vita non superiore a 2-3 anni.

Il registro della Società Internazionale di trapianto cardiaco e polmonare (ISHLT) che documenta nel suo database più 19300 trapianti polmonari eseguiti nel mondo, con 1700 nuovi trapianti registrati ogni anno, mostra risultati incoraggianti: mortalità perioperatoria <10%, sopravvivenza a 1 anno >80% ed a 5 anni 50%, risultati funzionali ottimi e duraturi, notevole miglioramento della qualità di vita nei pazienti trapiantati (22° Annual Report 2005) [1]. Anche il Centro Nazionale trapianti italiano mostra un trend in miglioramento con 82 trapianti di polmone eseguiti nel 2004 ed un totale di trapianti polmonari eseguiti in Italia dal 1992 al 2004 di circa 750.

Rimangono tuttavia alcuni problemi irrisolti.

Primo fra tutti la scarsa disponibilità di donatori idonei: solo il 10%-20% dei donatori multiorgano rientra infatti nei criteri ottimali di accettazione per il trapianto polmonare, con l'effetto di allungare le liste di attesa ed incrementare la mortalità in lista (nel 2004 l'Italia con 21,1 donatori per milione di popolazione è risultata al 2° posto in Europa dopo la Spagna).

Possibili soluzioni sembrano essere l'accettazione di donatori marginali per patologie ed interventi idonei [2], così come l'impiego di trapianti lobari da donatori viventi, la suddivisione lobare di un polmone di grossa taglia da donatore in stato di morte cerebrale e l'uso di organi da donatori non a cuore battente [3-5]; probabilmente però solo l'utilizzo di xenotrapianti potrà garantire una riserva illimitata di organi.

Altro problema è l'edema polmonare da riperfusione o danno polmonare acuto (DAD) che insorge precocemente, entro le 72 ore, nel post-operatorio ed è causa di insufficienza primaria del graft (*primary lung graft dysfunction*, PGD), di prolungata permanenza del paziente in terapia intensiva, nonché di elevata successiva morbilità e mortalità. Un modo per prevenirlo è migliorare la gestione del potenziale donatore, in Rianimazione prima dell'espianto e la ricerca di nuove soluzioni di preservazione del polmone espantato, il tutto finalizzato a proteggere la delicata e labile struttura polmonare [2, 6, 7]. Recentemente si è costituito nell'ambito della ISHLT un gruppo di lavoro che si interessa di PGD e che ha recentemente pubblicato le linee guida su questo difficile argomento [8].

Ultimo problema, ma non il meno importante, è la insorgenza della BOS (*bronchiolitis obliterans syndrome*): termine usato per descrivere una tardiva, progressiva ed irreversibile disfunzione cronica del polmone trapiantato espressa dal declino del FEV₁ e principale causa di morte tardiva dei pazienti trapiantati. La lesione anatomico-patologica è una bronchiolite obliterante, espressione, in parte, di danno immunologico e proliferazione fibroblastica sregolata (rigetto cronico) e sulla cui complessa eziopatogenesi (rigetti acuti ripetuti, flogosi bronchiolare linfocitaria persistente, infezioni virali ricorrenti, reflusso gastro-esofageo) bisogna puntare per sviluppare una valida strategia terapeutica che consenta di migliorare i risultati del trapianto polmonare a lungo termine.

Sono stati fatti passi avanti significativi invece nelle tecniche chirurgiche e nella soluzione delle complicanze ad esse correlate (specie le complicanze a livello dell'anastomosi bronchiale), così come nell'identificazione e nel trattamento del rigetto acuto e delle infezioni polmonari, che pure costituiscono ricorrenti minacce da fronteggiare.

Tutti i problemi considerati vedono nella broncoscopia uno strumento diagnostico fondamentale e nella broncoscopia operativa una metodica terapeutica indispensabile, tanto da poter affermare che la broncoscopia ha contribuito significativamente al successo del trapianto polmonare.

La broncoscopia è dunque uno strumento chiave:

- nella decisione di idoneità del potenziale donatore;
- nella valutazione del paziente candidato al trapianto polmonare;
- nella gestione e follow-up del paziente trapiantato.

■ SCELTA DEL DONATORE

L'esame broncoscopico nel potenziale donatore non è ritenuto strettamente indispensabile quando sono presenti i criteri standard di accettazione per il trapianto polmonare (età <55anni, non fumatore o <20 pacchetti/anno, assenza di addensamenti alla radiografia del torace, PO₂>300 mmHg in O₂ al 100% con 5 cmH₂O di PEEP, assenza di secrezioni bronchiali purulente).

Purtroppo però un potenziale donatore multiorgano è un paziente in stato di morte cerebrale, ventilato in modo invasivo e presenta spesso problemi polmonari legati sia alla causa di morte che alle manovre rianimatorie: atelettasie, contusioni, pneumotorace, inalazione, edema, polmoniti, che lo rendono inidoneo o comunque marginale rispetto ai criteri standard per la donazione polmonare.

Con la broncoscopia è possibile recuperare pazienti alla donazione polmonare: esplorando l'albero bronchiale per escludere la presenza di lesioni neoplastiche in soggetti fumatori, aspirando secrezioni dense causa di atelettasia con risoluzione della stessa e miglioramento degli scambi gassosi, consentendo indagini infettivologiche, citologiche, chimico-fisiche sulle secrezioni o lavaggio bronchiale al fine di impostare una terapia mirata nel donatore o, in seguito, nel ricevente.

La decisione di idoneità finale alla donazione polmonare deriva quindi dalla oculata integrazione tra indagini radiologiche, funzionali, broncoscopiche e l'attenta ispezione macroscopica del polmone da parte dei chirurghi incaricati dell'espianto (Tabella 1) [2].

Tabella 1. Controindicazioni assolute nell'accettazione di un potenziale donatore

Incompatibilità ABO tra donatore e ricevente

Donatore HIV positivo

Anamnesi positiva per neoplasia (eccetto neoplasia cerebrale e cutanea diversa dal melanoma)

Epatite virale attiva

■ SELEZIONE DEI CANDIDATI AL TRAPIANTO POLMONARE

Linee guida specifiche per patologie eleggibili al trapianto polmonare vengono applicate nella selezione dei candidati e nella identificazione della cosiddetta "finestra del trapianto" per l'inserimento in lista d'attesa [9-11]. Il fine del trapianto è di migliorare l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti, perciò la selezione di soggetti sufficientemente compromessi, ma con buone probabilità di superare l'intervento, è la difficile strategia per assicurare la migliore sopravvivenza prima e dopo il trapianto, considerando anche l'allungamento dei tempi in lista d'attesa oltre i 24 mesi (Tabella 2).

Tabella 2. Patologie eleggibili al trapianto polmonare

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Fibrosi polmonare idiopatica

Fibrosi cistica

Enfisema da deficit di alfa 1 AT

Ipertensione polmonare primitiva

Sarcoidosi

Bronchiectasie

LAM

Patologia cardiaca congenita (sindrome di Eisenmenger)

Ritrapianto (per OB o altra causa)

OB (non ritrapianto)

Istiocitosi X

Neoplasia polmonare (carcinoma bronchiolo alveolare)

Altre

Gli accertamenti diagnostici pre-trapianto prevedono uno studio completo delle condizioni respiratorie e generali, con particolare attenzione all'individuazione di lesioni extra-polmonari in organi bersaglio o co-morbidità che potrebbero compromettere i risultati a breve e lungo termine.

La broncoscopia ha avuto sicuramente un ruolo nella diagnosi e nella gestione evolutiva di tutte le patologie eleggibili e ancora lo mantiene nella fase pre-trapianto.

Uno studio macroscopico dell'albero bronchiale è indispensabile per escludere la presenza di lesioni la cui identificazione potrebbe controindicare la procedura.

Fondamentale poi lo studio infettivologico su broncoaspirato o BAL mirato specialmente nelle patologie settiche (bronchiectasie, fibrosi cistica), dove l'isolamento di germi multiresistenti può costituire una controindicazione all'intervento, nonostante queste patologie pretendano comunque un trapianto bilaterale.

Ancora, indagini broncoscopiche diagnostiche potrebbero rendersi necessarie durante il periodo di attesa in lista qualora problemi emersi durante i controlli periodici richiedano una rivalutazione della idoneità al trapianto.

■ GESTIONE E FOLLOW-UP DEL PAZIENTE TRAPIANTATO

Dopo il trapianto polmonare le indicazioni ad eseguire indagini broncoscopiche sono:

1. visualizzazione dell'anastomosi bronchiale nell'immediato post-operatorio e nei controlli successivi di sorveglianza;
2. TBB e BAL diagnostici e di follow-up per rigetto acuto ed infezioni;
3. TBB e BAL di sorveglianza di routine;
4. broncoscopia operativa per rimozione di punti di sutura, dilatazione bronchiale, laserterapia o posizionamento di stent endobronchiali.

Nel paziente trapiantato la FBS viene eseguita in regime ambulatoriale, con o senza pre-medicazione con atropina, in anestesia locale: minore però è la necessità di anestetico locale, perché il polmone trapiantato è denervato e non presenta riflesso tussigeno a valle dell'anastomosi bronchiale.

Particolarmente importante invece è una buona sedazione (benzodiazepine ad emivita breve e/o fentanyl o propofol) che renderà la procedura più accettabile in soggetti che dovranno sottoporvisi ripetutamente. L'anestesia generale viene riservata solo alla broncoscopia operativa con broncoscopio rigido [12].

I monitoraggi di routine durante l'esame (pressione arteriosa sistemica, ECG, saturimetria cutanea) e le metodiche diagnostiche (TBB e BAL) sono praticati come nei pazienti non trapiantati, così l'eventuale supplemento di ossigeno per mantenere una saturazione ossiemoglobinica superiore al 90%.

■ CONTROLLO DELL'ANASTOMOSI BRONCHIALE E BRONCOSCOPIA OPERATIVA

Il primo controllo endoscopico dell'anastomosi bronchiale viene effettuato in sala operatoria alla fine dell'intervento chirurgico o all'arrivo in terapia intensiva, altri controlli vengono programmati nei primi giorni dopo l'intervento ed alla dimissione; in seguito si faranno se insorgono sintomi o segni funzionali patologici e durante le broncoscopie di sorveglianza.

Le prime settimane presentano un elevato rischio di complicanze dell'anastomosi bronchiale perché le arterie bronchiali del donatore non sono preservate e l'irrorazione delle vie aeree dipende esclusivamente dal circolo polmonare: l'ischemia è dunque la causa principale delle complicanze dell'anastomosi bronchiale. Meno a rischio è invece l'anastomosi tracheale nel trapianto cuore-polmoni per la presenza di rami arteriosi anastomotici tra circolo coronarico e bronchiale che irrorano il tratto terminale della trachea.

Il miglioramento della tecnica chirurgica (anastomosi bronchiale telescopica con omento o tessuto mediastinico avvolto intorno), la sorveglianza broncoscopica precoce e ripetuta, la diagnosi ed il trattamento tempestivo di eventuali infezioni o rigetto acuto, lavaggi bronchiali specie perianastomotici per diagnosi infettivologiche locali, l'aspirazione delicata di secrezioni perianastomotiche senza rimuovere frammenti di mucosa, sono tutte strategie volte a favorire la guarigione dell'anastomosi bronchiale, tanto che oggi l'insorgenza di complicanze più tardive in Centri di provata esperienza è solo del 4% (incidenza generale dal 7% al 14%) [12].

Le complicanze sono: deiscenza, stenosi e malacia bronchiale che possono essere trattate in maniera conservativa per via endoscopica con buoni risultati a lungo termine [13].

Si ritiene significativa una ostruzione del lume bronchiale >50%, trattabile mediante dilatazione con palloncino attraverso il broncoscopio flessibile, dilatazione con broncoscopio rigido o mediante laserterapia od elettrocauterio se presenta tessuto di granulazione oppure un diaframma fibroso. Importante poi è la lunghezza del tratto stenotico o la malacia del bronco che spesso richiedono il posizionamento di una protesi a volte solo temporaneamente, in altri casi permanentemente (Fig. 1) [13].

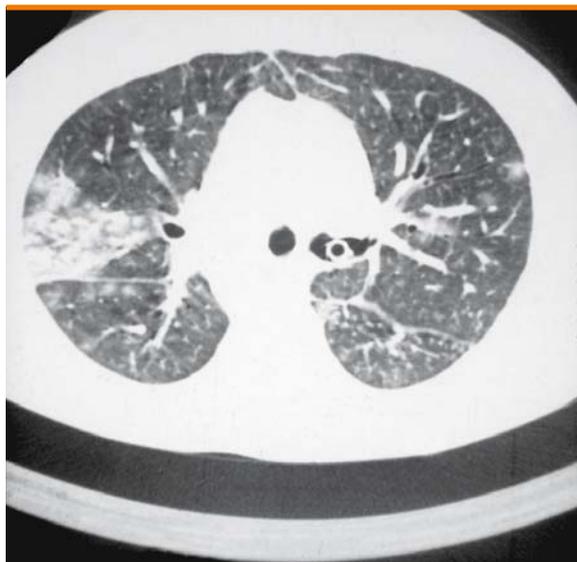


Fig. 1. Esiti di trapianto bipolmonare *en-bloc* con anastomosi bibronchiale. Stent endobronchiale a livello del bronco principale sinistro. Polmonite bilaterale da CMV ed aspergillo

L'inserimento di protesi endobronchiale in un paziente trapiantato può a sua volta causare complicanze: formazione di tessuto di granulazione, stenosi e raccolta di secrezioni alle estremità (ogni Centro trapianti ha la propria esperienza a seconda dei tipi di protesi), migrazione dello stent in caso di diametro piccolo rispetto al lume bronchiale. La deiscenza dell'anastomosi è un evento molto raro e solitamente catastrofico, le strategie di intervento vanno scelte tempestivamente caso per caso (stent, ripresa chirurgica, etc.).

■ DIAGNOSI E TERAPIA DI INFEZIONI E RIGETTO

Le infezioni polmonari ed il rigetto acuto costituiscono i problemi ricorrenti che devono essere diagnosticati e trattati precocemente o meglio ancora prevenuti per evitare nel tempo un danno irreversibile del polmone trapiantato (BOS/OB).

La sintomatologia (tosse, febbre, dispnea, astenia), l'obiettività clinica, le indagini radiologiche (addensamenti polmonari con eventuale reazione pleurica) e funzionali (peggioramento degli esami spirometrici ed emogasanalisi) non consentono una diagnosi differenziale tra rigetto acuto ed infezione. Bisogna perciò ricorrere all'esame broncoscopico con BAL e TBB per una diagnosi di certezza [12]. Queste indagini invasive vengono programmate in caso di sintomatologia e con cadenza regolare nei primi 6-12 mesi post-trapianto anche in pazienti asintomatici o paucisintomatici a causa dell'elevato rischio di rigetto acuto ed infezioni in questo periodo (broncoscopie di sorveglianza). Molto importanti sono inoltre i controlli di follow-up a distanza ravvicinata da un episodio di rigetto acuto o di infezione trattati, per essere certi di una completa risoluzione.

Si discute invece sulla utilità di mantenerli negli anni come sorveglianza di routine in pazienti stabili (ogni Centro Trapianti segue protocolli validati dall'esperienza) [14].

■ RIGETTO ACUTO E CRONICO

Il rigetto iperacuto, mediato da anticorpi, è stato debellato grazie allo screening pre-trapianto per allo-anticorpi preesistenti nel ricevente (PRA test, *panel reactive antibodies*).

Il rigetto acuto, mediato da linfociti T, è oggi raramente fatale grazie alla terapia steroidea ad alte dosi aggiunta per tempi brevi alla immunosoppressione di base o modificata. Rigetti acuti asintomatici o di grado lieve (A1) possono risolversi spontaneamente, ma il ricorrere e la gravità del rigetto acuto sono stati ripetutamente identificati come i principali fattori di rischio per lo sviluppo della OB o rigetto cronico. Circa il 55%-75% dei pazienti trapiantati presenta almeno un episodio di rigetto acuto entro il primo anno [15, 16].

Nei primi anni '80, quando iniziò l'era del trapianto cuore-polmoni si pensò che la biopsia endomiocardica (usata nella diagnostica del rigetto cardiaco) potesse essere impiegata anche nel trapianto cuore-polmoni per diagnosticare il rigetto acuto in entrambi gli organi. Ben presto ci si rese conto che in questi pazienti il rigetto cardiaco aveva una bassa incidenza rispetto a quello polmonare e la diagnosi di rigetto acuto doveva essere fatta su tessuto polmonare. La biopsia polmonare per via endoscopica transbronchiale (TBB) divenne così il "gold standard" per la diagnosi di rigetto acuto nel trapianto cuore-polmoni e polmonare.

Nel 1990 e successivamente nel 1996 grazie al Lung Rejection Study Group (LRSJ) furono fissati i criteri istologici su TBB di diagnosi e di gravità del rigetto polmonare acuto con particolare enfasi per gli infiltrati perivascolari ed interstiziali di cellule mononucleari: grado A (A0-4) e per coesistente flogosi bronchiale/bronchiolare linfocitaria: grado B [17, 18].

Secondo il LRSJ le TBB devono essere ottenute sotto guida fluoroscopica, dopo aver eseguito il BAL per escludere infezioni, in zone polmonari che mostrano alterazioni alle indagini radiologiche, da tutti i lobi polmonari in numero complessivo di 10-12 e da un solo lato in caso di trapianto bipolmonare.

Le complicanze della TBB sono soprattutto il sanguinamento e lo pneumotorace. Il rischio di sanguinamento in corso di TBB è maggiore nel trapianto polmonare per la facilità di produrre lacerazioni del parenchima polmonare considerato l'elevato numero di biopsie da eseguire ogni volta.

La resa diagnostica della TBB nel rigetto cronico (OB) è invece bassa, perciò non è indispensabile avere un dato istologico di conferma. Viene accettata una diagnosi funzionale (BOS) di limitazione al flusso aereo che insorge tardivamente con dispnea e tosse (nella maggior parte dei casi la diagnosi viene posta tra i 18 ed i 36 mesi dopo il trapianto, ma può insorgere già dopo 6 mesi dal trapianto), è lentamente progressiva, irreversibile, scarsamente responsiva al-

la terapia immunosoppressiva e non è causata da rigetto acuto o infezione in atto o complicanze a livello dell'anastomosi bronchiale (Figg. 2, 3). Il FEV₁ è l'indice funzionale di riferimento e sono state fissate le percentuali di declino, rispetto ai valori basali del soggetto, che definiscono la predittività (BOS 0p) e la gravità della BOS (stadio 1-3) [6, 19]. Sensibili nella diagnosi sono risultati anche il declino del FEF 25-75 e lo studio delle resistenze delle vie aeree. Particolarmente interessante è lo studio di pazienti sottoposti al trapianto di polmone singolo perché i suddetti indici spirometrici sono influenzati anche dalla persistenza della patologia del polmone nativo [19]. In corso di OB il paziente può andare incontro allo sviluppo di bronchiectasie che possono essere colonizzate cronicamente da microrganismi quali *Pseudomonas aeruginosa*. La radiografia del torace è scarsamente significativa, mentre la HRCT documenta "air trapping" in espirazione nella maggior parte dei casi e bronchiectasie da trazione.

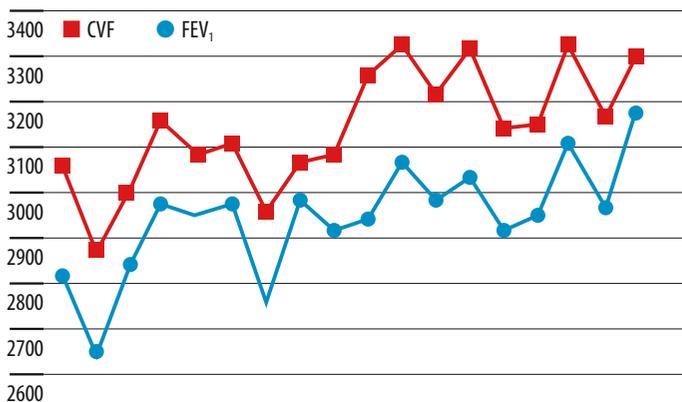


Fig. 2. Il grafico mostra il progressivo miglioramento, nel primo anno post trapianto, dei parametri ventilatori in una paziente sottoposta a trapianto polmonare bilaterale sequenziale senza complicanze infettive, né episodi di rigetto acuto

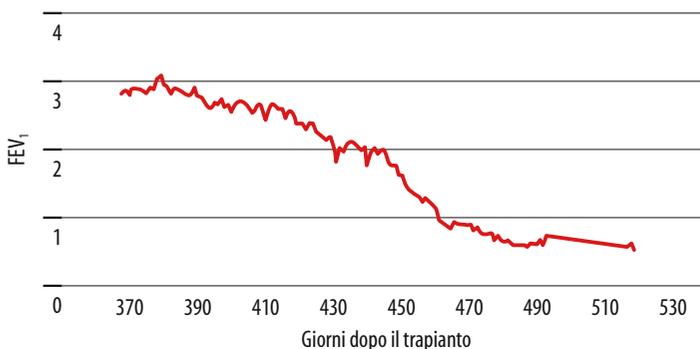


Fig. 3. Il grafico mostra l'andamento del FEV₁ registrato quotidianamente in un paziente di 35 anni sottoposto a trapianto cardio-polmonare, che sviluppò una OB diagnosticata mediante biopsia polmonare toracotomica 15 mesi dopo il trapianto. A 20 mesi dal trapianto venne effettuato un trapianto di singolo polmone per arrestare il progressivo deterioramento della funzione respiratoria

Il rigetto polmonare cronico rappresenta la principale causa di mortalità tardiva, 30% dei pazienti trapiantati; a 5 anni dal trapianto ne è affetto quasi il 50% ed il tasso di mortalità a due anni dalla diagnosi è del 40% [1].

Attualmente la prevenzione ed il trattamento della BOS si basa sull'incremento dell'immunosoppressione e sull'impiego di nuovi farmaci e schemi immunosoppressivi al fine di controllare il rigetto acuto riconosciuto come principale fattore di rischio per lo sviluppo di BOS [20]. I risultati sono però deludenti ed hanno ottenuto solo un temporaneo controllo del declino

dei parametri funzionali respiratori [21]. Recentemente sono stati pubblicati lavori scientifici che hanno mostrato come la terapia con macrolidi (azitromicina) abbia migliorato il FEV₁ nel 50% dei pazienti trattati affetti da BOS in diversi stadi di gravità [22-25]. Il meccanismo d'azione non è noto, probabilmente si tratta di un effetto anti-infiammatorio del farmaco. Uno studio multicentrico randomizzato potrebbe essere utile per chiarire il problema.

■ INFEZIONI

Dopo trapianto polmonare le infezioni rappresentano la causa principale di morbilità e mortalità precoce e tardiva. Colpiscono prevalentemente il polmone trapiantato, ma anche il polmone nativo in caso di trapianto monopolmonare.

Il polmone trapiantato non ha drenaggio linfatico, è denervato, manca del riflesso della tosse e presenta una clearance muco-ciliare depressa; se a questo si aggiunge l'immunosoppressione antirigetto, la continua esposizione del trapianto all'ambiente esterno ed il sito di minore resistenza rappresentato dall'anastomosi bronchiale, si spiega la grande suscettibilità alle infezioni. In aggiunta queste sembrano a loro volta responsabili di processi infiammatori cronici bronchiali e bronchiolari che portano alla persistenza ed all'amplificazione di risposte immunitarie contro alloantigeni e quindi possono così diventare fattori di rischio per lo sviluppo di OB. Gli agenti patogeni in causa ed i tempi di insorgenza delle infezioni dopo il trapianto sono tipici e noti, ma solo le indagini broncoscopiche con broncoscoaspirato, BAL e TBB potranno consentire una diagnosi di certezza [6, 26].

Nella diagnostica infettivologica il BAL presenta una elevata sensibilità e specificità grazie alle indagini microbiologiche, citologiche, immunologiche e molecolari eseguibili sul liquido di lavaggio per l'identificazione dell'agente patogeno.

Nelle prime settimane post-trapianto si osservano polmoniti batteriche, da germi nosocomiali oppure già presenti nel polmone trapiantato o nei seni paranasali del ricevente o nel polmone nativo rimasto in sede. I germi in causa sono principalmente gram negativi (al primo posto le specie di *Pseudomonas* nei pazienti con fibrosi cistica e le *Enterobacteriacee*), ma anche gram positivi (*Staphylococcus aureus* anche meticillino-resistente) ed anaerobi (polmoniti da aspirazione). Vi è quindi indicazione al mantenimento, nell'immediato post-trapianto, di una terapia antibiotica profilattica ad ampio spettro che sarà eventualmente modulata sui dati microbiologici ricavati dalle indagini broncoscopiche. Frequenti sono pure le infezioni, spesso fungine, localizzate sull'anastomosi bronchiale in via di cicatrizzazione e causa di complicanze anastomotiche temibili (Fig. 4) [1, 6].



Fig. 4. Esiti recenti di trapianto monopolmonare destro (X giornata p.o.) per fibrosi polmonare idiopatica. Stenosi del bronco principale con atelettasia segmentaria (ricanalizzazione mediante posizionamento di stent endobronchiale Gianturco). Sovrainfezione da Herpes simplex e *Staphylococcus aureus*

Dal 2° al 6° mese post-trapianto, quando l'immunosoppressione è mantenuta a livelli alti, sono frequenti anche le infezioni causate da virus (*Herpes simplex*, VZV, CMV, EBV, virus respiratori comunitari: *adenovirus*, *virus respiratorio sinciziale*, *virus influenzale A e B*, *parainfluenzale 1-2-3*), funghi (*Candida*, *aspergillo*, *criptococco*, *Pneumocystis carinii*). In particolare si ritiene che le infezioni virali respiratorie possano aumentare il rischio di rigetto cronico stimolando una risposta immunitaria con target sull'epitelio bronchiolare.

Dopo il 6° mese invece, con la stabilizzazione della funzione polmonare e la possibilità di ridurre l'immunosoppressione, prevalgono quelle batteriche acquisite in comunità e gli agenti più frequentemente identificati sono: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*.

Nei soggetti però che presentano ricorrenti episodi di rigetto acuto o insorgenza di rigetto cronico e richiedono una elevata immunosoppressione, le infezioni opportunistiche mantengono sempre una incidenza importante, così come le infezioni da germi gram negativi ricorrono ancora dopo un anno dal trapianto nei pazienti che sviluppano OB.

Da non dimenticare poi, come possibili patogeni polmonari, i *micobatteri tubercolari* e soprattutto i *micobatteri atipici*, ad insorgenza tardiva.

L'impiego precoce e prolungato di una terapia profilattica contro le più frequenti infezioni attese è risultata una strategia vincente nel ridurre l'incidenza, in particolare, la polmonite da *Pneumocystis carinii* può dirsi eliminata in questi pazienti grazie alla profilassi orale con trimethoprim-sulfametossazolo.

Nonostante i progressi delle tecniche diagnostiche e delle terapie, il risultato del trapianto polmonare è però ancora oggi fortemente condizionato dai problemi connessi a due agenti infettivi: il CMV e l'aspergillo [1].

L'infezione e la malattia da CMV nel trapianto polmonare ha una incidenza maggiore rispetto agli altri trapianti di organo solido per la carica virale elevata presente nel polmone.

La malattia compare abitualmente dopo il primo ed entro il quarto mese post-trapianto, ma può manifestarsi più tardi in pazienti sottoposti a profilassi anti-CMV (Fig. 1).

Il CMV è un herpes virus che resta sempre presente a livello cellulare nel soggetto infettato.

Il TNF-alfa sembra avere un ruolo chiave nel regolare l'equilibrio tra latenza e riattivazione del virus, tanto che ogni stimolo alla liberazione di TNF-alfa può riattivare il CMV.

L'immunità cellulare mediata dai linfociti T, depressa farmacologicamente nei pazienti trapiantati, è la principale difesa verso il virus e nello stesso tempo viene depressa dall'infezione. Questo spiega il rischio di malattia da CMV in seguito all'incremento della terapia immunosoppressiva, specie con l'impiego di anticorpi anti-linfociti per trattare il rigetto, la frequente associazione con altre infezioni opportunistiche ed il possibile coinvolgimento del CMV nel rigetto cronico [26].

Il virus può essere trasmesso al ricevente sieronegativo per CMV prima del trapianto, con l'organo trapiantato o con emotrasfusioni da donatori sieropositivi, oppure può esserci una riattivazione endogena in ricevente già sieropositivo.

Nel primo caso si avrà nel post-trapianto una infezione primaria con alta carica virale e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave: questi pazienti devono perciò iniziare una terapia profilattica precoce con ganciclovir.

La patologia da CMV può esprimersi come viremia asintomatica, come semplice sindrome influenzale febbrile con leuco-piastrinopenia (infezione citomegalica) o come patologia d'organo con invasione tissutale: tipicamente l'organo più colpito è quello trapiantato (malattia citomegalica).

Solo la diagnosi e la terapia precoci consentono di ridurre la morbilità e la mortalità associate al CMV.

Le indagini broncoscopiche di sorveglianza con BAL e TBB nel trapianto polmonare hanno diagnosticato un 10%-15% di polmoniti da CMV paucisintomatiche.

L'isolamento del virus da campioni biologici polmonari (broncoaspirato e BAL) mediante ricerca di antigeni virali precoci in colture cellulari (indagine rapida) o la dimostrazione di effetto citopatico deve essere interpretato come infezione e non necessariamente come malattia in assenza di un contesto clinico radiologico significativo. Il monitoraggio su sangue periferico degli antigeni precoci per CMV (p65 e p72) in associazione alla valutazione clinico-radiologica ed il dosaggio quantitativo mediante PCR, sono oggi le metodiche di sorveglianza più in uso nei Centri Trapianto per valutare quando e se trattare i pazienti con antivirali [27, 28].

L'isolamento di miceti da campioni biologici polmonari di pazienti sottoposti a trapianto di polmone è frequente, in particolare *Candida* ed *aspergillo*.

La presenza di *Candida* è per lo più espressione di colonizzazione e dopo l'impiego routinario di profilassi con fluconazolo è rara l'osservazione di infezione polmonare grave o disseminazione sistemica.

Anche l'isolamento della specie *aspergillo* può esprimere una semplice colonizzazione, ma la presenza di questo fungo va considerata con maggiore allerta.

È un organismo ubiquitario, si trasmette mediante inalazione delle sue spore e può essere un patogeno devastante nei pazienti immunodepressi. Il polmone nativo può essere la fonte di infezione in caso di trapianto polmonare singolo.

La più comune specie di *aspergillo* è l'*A. fumigatus*, ma frequenti sono anche il *flavus* ed il *niger*.

L'infezione dopo trapianto polmonare può esprimersi come colonizzazione saprofitica, tracheo-bronchite, aspergilloso polmonare invasiva o malattia disseminata [29, 30].

Si definisce colonizzazione da *aspergillo* l'isolamento in coltura del fungo dalle secrezioni o dal lavaggio bronchiale o bronco-alveolare, senza segni clinico-radiologici-broncoscopici di malattia.

La tracheo-bronchite invasiva da *aspergillo* e l'infezione dell'anastomosi bronchiale (frequente causa di complicanze anastomotiche) presenta invece, oltre alle colture positive, anche ulcerazioni, pseudomembrane e tessuto necrotico sull'anastomosi all'osservazione broncoscopica e segni istopatologici di invasione e necrosi della mucosa bronchiale sui prelievi biotipici.

La diagnosi di aspergilloso polmonare invasiva e malattia disseminata richiede precisi segni clinico-radiologici, l'isolamento colturale del fungo da campioni biologici polmonari e l'evidenza istologica su TBB (o su biopsie di altri organi coinvolti) dell'invasione tissutale da parte dell'*aspergillo*.

La colonizzazione non evolve necessariamente verso la malattia invasiva, ma l'isolamento colturale dell'*aspergillo*, anche in soggetti paucisintomatici e specialmente se affetti da rigetto polmonare cronico, impone una profilassi prolungata con itraconazolo o voriconazolo per via orale e/o anfotericina B per via aerosolica al fine di evitare l'invasione tissutale. I pazienti con invasione tissutale d'organo o malattia disseminata presentano una prognosi infausta nonostante la terapia con anfotericina B lisosomiale per via venosa o l'associazione di caspofungin e voriconazolo [29, 30].

Nuove tecniche microbiologiche o metodi molecolari come la PCR per dosare l'antigene galattomannano nel sangue o in campioni biologici polmonari potrebbero consentire una diagnosi precoce e migliorare la prognosi di questa temibile infezione.

■ COMPLICANZE TARDIVE

Altre complicanze, per lo più ad insorgenza tardiva dopo trapianto polmonare, sono gli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressivi e la patologia neoplastica.

Oltre agli effetti collaterali sistemici (ipertensione arteriosa, insufficienza renale, diabete,

dislipidemia, osteoporosi) vi sono segnalazioni in letteratura di insorgenza di polmonite interstiziale in pazienti trattati con un potente immunosoppressore di recente introduzione: la rapamicina o sirolimo.

La patologia neoplastica ha una incidenza maggiore negli immunodepressi, se a questo si aggiunge la storia di fumo, si può spiegare l'incidenza di neoplasie polmonari (2%-4%), specialmente nel polmone nativo dei trapiantati di singolo polmone.

Più frequenti (5%-7%) sono però le patologie dei linfociti, genericamente denominate disordini linfoproliferativi post-trapianto: PTLT, che rappresentano uno spettro di proliferazioni anomale dei linfociti B, dalla iperplasia policlonale benigna al più frequente linfoma maligno [31].

L'infezione da virus Epstein-Barr (EBV) è stata identificata come stimolo alla proliferazione incontrollata dei linfociti B infettati a causa del blocco della risposta citotossica T mediata in pazienti immunodepressi.

I soggetti sieronegativi per infezione da EBV al momento del trapianto possono infettarsi nel post-trapianto presentando così il rischio maggiore di sviluppare la PTLT.

L'organo trapiantato è il più colpito, ma può esservi coinvolgimento del tessuto linfatico toraco-addominale ed extra-viscerale.

La malattia intra-toracica si esprime radiologicamente con lesioni nodulari polmonari singole o multiple (occasionalmente associate ad adenopatie mediastiniche o versamento pleurico) che pongono seri problemi di diagnosi differenziale con infezioni o altra patologia neoplastica.

La terapia può consistere nel ridurre l'immunosoppressione (compatibilmente con il rischio di rigetto), nella chemioterapia tradizionale (neutropenia e rischio di infezioni) e nella immunoterapia con anticorpi monoclonali anti-CD20: rituximad, quest'ultima sembra emergere come scelta ottimale, infine nei casi correlati ad infezione da EBV può essere associato un trattamento anti-virale.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO et al (2005) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2005. *J Heart Lung Transplant* 24:956-967
2. Lau CA, Patterson GA (2003) Current status of lung transplantation. *Eur Respir J* 22:57-64
3. Steen S, Sjoberg T, Pierre L et al (2001) Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 357:825-829
4. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA et al (2002) Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:421-428
5. Couetil JA, Tolan MJ, Loulmet DF (1997) Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:529-537
6. Trulock EP (1997) Lung Transplantation (state of the art). *Am J Respir Crit Care Med* 155:789-818
7. De Parrot M, Liu M, Waddele TW, Keshavjee S (2003) Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 167:490-511
8. [No authors listed] (2005) Report of ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part 1-2-3-4-5-6. *J Heart Lung Transplant* 24:1451-1500
9. American Society for Transplant physician, American Thoracic Society, European Respiratory Society, International Society for Heart and Lung Transplantation (1998) International guidelines for the selection of lung transplant candidate. *Am J Respir Crit Care Med* 158:335-339
10. Glanville AR, Estenne M (2003) Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 22:845-852
11. Nathan SD (2005) Lung transplantation, disease-specific considerations for referral. *Chest* 127:1006-1016
12. Chhajed PA, Tamm M, Glanville AR (2004) Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 25:413-423
13. Chhajed PJ, Malouf MM, Tamm M et al (2001) Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation. *Chest* 120:1894-1899
14. Valentine VG, Taylor DE, Dhillon GS et al (2002) Success of lung transplantation without surveillance bronchoscopy. *J Heart Lung Transplant* 21:319-326

15. Chakinala MM, Ritter J, Gage RF et al (2005) Reliability for grading acute rejection and airway inflammation after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24:652-657
16. Chakinala MM, Ritter J, Gage RF et al (2004) Yield of surveillance bronchoscopy for acute rejection and lymphocytic bronchitis/bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23:1396-1404
17. Yousem SA, Berry GJ, Brunt EM et al (1990) A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Lung Rejection Study Group (LRSJG). *J Heart Lung Transplant* 9:593-601
18. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT et al (1996) Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: LRSJG. *J Heart Lung Transplant* 15:1-15
19. Lama VN, Murray S, Mumford JA et al (2005) Prognostic value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p in single lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 172:379-383
20. Verleden GM, Egan J, Israel-Biet D et al (2004) Chronic lung allograft rejection: prevalence, pathology, risk factors and pathophysiology. *Eur Respir Mon* 29:1-18
21. Verleden GM, Bankier A, Boehler A et al (2005) Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: diagnosis and treatment. *Eur Respir Mon* 29:19-43
22. Gerhardt S, McDyer JF, Girgis RE et al (2003) Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 168:121-125
23. Verleden GM, Dupont LJ (2004) Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 77:1465-1467
24. Yates B, Murphy DM, Forrest IA et al (2005) Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 172:772-775
25. Verleden GM, Dupont LJ, Vanhaecke J et al (2005) Effect of azithromycin on bronchiectasis and pulmonary function in a heart-lung transplant patient with severe chronic allograft dysfunction: a case report. *J Heart Lung Transplant* 24:1155-1158
26. Alexander BD, Tapson VF (2001) Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 3:128-137
27. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ et al (2004) Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *J Infect Dis* 190:1076-1083
28. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA et al (2004) Correlation between viral loads of CMV in blood and BAL specimens from lung transplant recipients determined by histology and immunohistochemistry. *J Clin Microbiol* 42:2168-2172
29. Sole A, Morant P, Salavert M et al (2005) Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 11:359-365
30. Harari S (1999) Current strategies in the treatment of invasive Aspergillus infections in immunocompromised patients. *Drugs* 58:621-631
31. Halkos ME, Miller JL, Mann KP et al (2004) Thoracic presentation of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Chest* 126:2013-2020

Parte III

Endoscopia bronchiale terapeutica

Introduzione

Capitolo 34

Laserterapia

Capitolo 35

Elettrocoagulazione e argon-plasma coagulazione

Capitolo 36

Crioterapia endobronchiale

Capitolo 37

Brachiterapia endobronchiale

Capitolo 38

Terapia fotodinamica

Capitolo 39

Protesi tracheo-bronchiali

Capitolo 40

La terapia endoscopica palliativa

Capitolo 41

La terapia radicale

Capitolo 42

La riduzione di volume polmonare broncoscopica nell'enfisema

Introduzione

Sergio Cavaliere, Marco Patelli

La prima broncoscopia, effettuata da Killian (Fig. 1) nel 1897, fu eseguita con finalità terapeutiche, per rimuovere un corpo estraneo dal bronco principale destro. All'inizio del '900 Chevalier Jackson (Fig. 2) perfezionò il broncoscopio rigido che, con poche variazioni, non era dissimile da quelli usati per quasi tutto il secolo scorso. Chevalier, inoltre, divulgò la metodica e ne estese le indicazioni anche al campo diagnostico.

Alla fine degli anni '60, l'introduzione, ad opera di Shigeto Ikeda (Fig. 3), della strumentazione flessibile determinò il pieno sviluppo della broncoscopia e l'ulteriore evoluzione della metodica in senso diagnostico.

L'applicazione in campo medico-chirurgico della tecnologia laser e l'ancora diffusa pratica di molti operatori, soprattutto europei, ad operare con il bronco-

scopio rigido hanno determinato, ad iniziare dagli anni '80, un crescente interesse ed una sempre maggiore diffusione delle metodiche terapeutiche in broncoscopia. Insieme alla tecnologia laser, hanno riconquistato un ruolo importante nella terapia broncoscopica altre metodiche già note, ma poco utilizzate come l'elettrocoagulazione, la crioterapia e la radioterapia endoscopica o brachiterapia.

Alla fine degli anni '80, Jean-François Dumon (Fig. 4), già pioniere e maggior divulgatore della laser-terapia endoscopica tracheo-bronchiale, mise a punto e sperimentò, con la collaborazione del primo degli autori (Fig. 4), una protesi siliconica specificamente dedicata all'albero tracheo-bronchiale [1]. Dal 1990 la disponibilità di tale nuovo presidio ha reso abituale nelle manovre terapeutiche l'impiego di questa e di altre protesi siliconiche, metalliche o miste (metalliche ricoperte di silicone) per ridurre sia le stenosi neoplastiche legate a compressioni

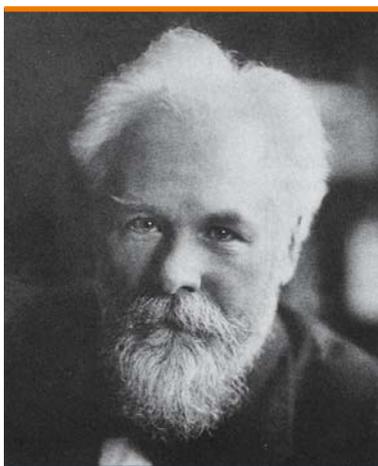


Fig. 1. Gustav Killian

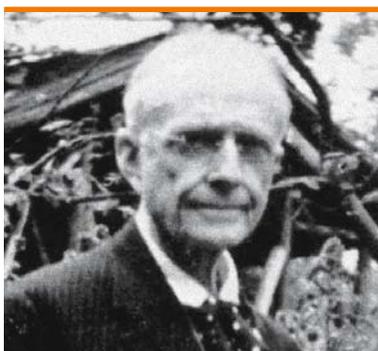


Fig. 2. Chevalier Jackson

estrinseche o ad instabilità delle pareti, che le cicatriziali, in particolare tracheali post-intubazione. La possibilità, infine, di impiegare farmaci e metodiche di anestesia generale semplici e sicuri (pensiamo alla diffusione della anestesia con propofol) ha ampliato la collaborazione tra pneumologi ed anestesisti per l'esecuzione delle sedute di broncoscopia terapeutica con broncoscopio rigido. Ancora, molta

letteratura soprattutto nordamericana [2] riporta la possibilità di eseguire disostruzioni laser-assistite, elettrocoagulazione, crioterapia o anche posizionamenti di protesi metalliche con il fibrobroncoscopio; per stessa ammissione di alcuni autori [3] la preferenza del fibrobroncoscopio è spesso legata ad un'insufficiente esperienza nell'uso della strumentazione rigida da parte di molti pneumologi. Noi riteniamo che la maggior parte dei trattamenti endotracheobronchiali richiedano l'impiego del broncoscopio rigido per una serie di ragioni già chiaramente definite in un classico lavoro del 1984 [4] e che possiamo sintetizzare in pochi punti:

- il broncoscopio rigido consente una visione ampia del campo operatorio;
- consente in ogni momento una buona ventilazione di entrambi i polmoni;
- in ogni fase dell'intervento, offre la possibilità di fronteggiare gravi emorragie grazie alla strumentazione disponibile e per la possibilità di effettuare intubazioni selettive con lo strumento stesso;
- permette di aspirare sangue, fumi e secrezioni nel corso della procedura;
- consente la rimozione di grandi quantità di tessuto mediante la resezione meccanica con il becco del broncoscopio e/o con l'ausilio di pinze;
- permette l'impiego simultaneo di più strumenti: ottiche, aspiratori, laser, pinze, fibroscopio;
- rende possibile il posizionamento di ogni tipo di protesi (siliconiche, metalliche e miste) ed una rapida correzione di eventuali mal posizionamenti. Ne consente inoltre l'immediata eventuale rimozione.



Fig. 3. Shigeto Ikeda



Fig. 4. Jean François Dumon (a sinistra) e Sergio Cavaliere (a destra)

È molto importante che, nei centri di pneumologia che si pongono l'obiettivo di svolgere le procedure di terapia broncoscopia, vengano seguiti corsi di formazione per l'impiego routinario della broncoscopia rigida.

Il campo di applicazione della broncoscopia terapeutica è decisamente vasto e sostanzialmente possiamo affermare che tutte le stenosi organiche della trachea e dei grossi bronchi possono essere trattate endoscopicamente.

Le indicazioni più frequenti sono rappresentate dalla patologia neoplastica: tumori benigni o maligni, primitivi o secondari; ci sono poi le stenosi benigne, specie quelle iatrogene: post-intubazione, post-attiniche, post-resezione/anastomosi ed infine la patologia varia che spazia da forme relativamente meno infrequenti come le stenosi post-tubercolari, le stenosi secondarie alla granulomatosi di Wegener, fino a forme puramente anedottiche come il granuloma da lebbra o il sifiloma.

Nel campo delle neoplasie maligne non c'è dubbio che spesso ci si debba confrontare con la estrema aleatorietà del risultato specie nei casi avanzati e pluritrattati. Peraltro la quasi totalità dei pazienti affetti da carcinoma broncogeno si deve rivolgere a terapie palliative e quella endoscopica è quasi sempre efficace sui sintomi più invalidanti (tosse, dispnea, emottisi), ed è rapida e ripetibile.

A fronte della non infrequente sensazione di precarietà del trattamento sintomatico ci sono casi, anche nella patologia neoplastica, che possono essere guariti con il trattamento endoscopico: in particolare molti tumori benigni, i carcinomi in situ e alcuni ben selezionati carcinoidi tipici.

Ci sono poi molte condizioni in cui la radicalità è superiore al 50% dei casi come nelle stenosi post-intubazione.

Curativo o palliativo, il trattamento endoscopico con laser, protesi e altre metodiche similari, ha ormai dimostrato di essere pratico, rapido, sicuro, riproducibile e complementare alle altre terapie.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Dumon JF, Meric B, Cavaliere S, Vilcoq P (1988) Indwelling tracheobronchial prosthesis. *Chest* 94:685
2. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Metha AC (2003) Self-expandable metallic airway stent and flexible bronchoscopy: long-term outcome analysis. *Chest* 124:1993-1999
3. Colt HG, Prakash UB, Offord KP (2000) Bronchoscopy in North America: survey by the American Association of Bronchology, 1999. *J Bronchol* 7:8-25
4. Dumon JF, Shapshay S, Borceau J et al (1984) Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 86:163-168

34 Laserterapia

Sergio Cavaliere, Gianfranco Milani

■ IL LASER

- Caratteristiche fisiche
- Effetti sui tessuti
- Laser utilizzati in campo medico
- Norme d'uso e dispositivi di sicurezza

■ INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO LASER-ASSISTITO

- Tumori tracheobronchiali
 - Tumori tracheobronchiali maligni
 - Tumori a basso grado di malignità
 - Tumori tracheobronchiali benigni

- Stenosi tracheali iatrogene

- Patologia varia

■ INDAGINI PRE-OPERATORIE

- Broncoscopia diagnostica
- Studio radiologico della trachea e dei bronchi principali

■ TECNICA

- Risultati
- COMPLICANZE
- CONCLUSIONE

Dopo le prime sperimentazioni, nei primi anni '80, eseguite da L. Toty a Parigi (1979) e J.F. Dumon a Marsiglia (1980) [1, 2], l'utilizzo dei laser in broncoscopia ebbe un notevole sviluppo che portò alla nascita di una vera e propria chirurgia bronchiale endoscopica. L'innovazione tecnologica che rese possibile l'avvento di tale metodica fu la messa a punto di un sistema idoneo alla trasmissione di alcuni tipi di radiazioni laser (Nd-YAG, argon) mediante una speciale fibra ottica flessibile utilizzabile in endoscopia e in particolare in broncologia con scopi prevalentemente terapeutici [3].

Negli anni '90, l'endoscopia terapeutica si completa con un nuovo presidio utilizzato spesso a supporto della resezione endoscopica laser-assistita: le protesi tracheobronchiali [4].

Dall'inizio degli anni '80 ad oggi la resezione endoscopica laser assistita e l'applicazione degli stent tracheobronchiali sono diventate, in tutto il mondo, le metodiche di trattamento palliativo/curativo più frequentemente utilizzate nelle neoplasie tracheobronchiali endoluminali maligne e benigne ostruenti, nonché nelle patologie cicatriziali quali le stenosi tracheali post-intubazione e altre meno frequenti patologie stenosanti dell'albero tracheo-bronchiale [1-12].

■ IL LASER

Caratteristiche fisiche

Laser è l'acronimo di *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. La radiazione laser è quindi una radiazione elettromagnetica che si differenzia dalla luce naturale (che deriva da un'emissione spontanea) per essere ottenuta attraverso un sistema di emissione stimolata che le conferisce particolari caratteristiche fisiche: monocromaticità (unica lunghezza d'onda), col-

limazione e coerenza (onde parallele che viaggiano sincrone nello spazio e nel tempo) [13, 14]. Grazie a queste caratteristiche il raggio laser può essere concentrato su una superficie puntiforme senza perdita di potenza, e quindi sviluppare alta densità di potenza.

La componente principale di un apparecchio laser è la cavità laser in cui è contenuta la sorgente o “mezzo attivo” che può essere solido o gassoso. La cavità è una camera cilindrica con pareti interne riflettenti con due specchi alle estremità, uno dei quali è parzialmente riflettente. Quando una sostanza attiva come il cristallo di yttrio-alluminio-garnet con inglobato uno ione neodimio (Nd-YAG), viene stimolata elettricamente o otticamente, emette fotoni che, riflessi sia dalla parete della camera che dagli specchi, vanno a stimolare ulteriormente il mezzo attivo amplificando il processo; tutti i fotoni prodotti hanno la stessa lunghezza d’onda (ed energia) e quelli che incidono sullo specchio parzialmente riflettente perpendicolarmente alla sua superficie lo superano, risultando emessi nella stessa direzione e dando origine alla radiazione laser. La lunghezza d’onda della radiazione prodotta dipende principalmente dalla natura della sorgente (materiale attivo) che viene stimolata. Per esempio, il laser Nd-YAG emette una radiazione della lunghezza d’onda di 1064 nm che cade nella regione dell’infrarosso (invisibile) dello spettro elettromagnetico, i laser a coloranti emettono luce gialla o rossa tra 580 e 630 nm rispettivamente, mentre i laser ad argon e cripton emettono nella regione del verde a 488 e 532 nm, rispettivamente [14].

La caratteristica principale della radiazione laser (che per brevità chiameremo semplicemente laser) è quella di riuscire a concentrare una notevole energia in una limitata area di tessuto, senza alcun tipo di contatto.

Il raggio laser è trasmesso da una fibra ottica flessibile in quarzo, del diametro di 0,6 mm, ricoperta da silicone e teflon e contenuta in una guaina del diametro di 2,1 mm. Tra la guaina in teflon e la fibra ottica fluisce aria in modo continuo per raffreddare e tenere pulita l’estremità distale della fibra laser. Il raggio laser in uscita dalla fibra ha una divergenza media di 10°, per cui variando la distanza dal tessuto varia anche la macchia focale che disegna l’area di impatto e di conseguenza l’intensità della radiazione stessa. La distanza operativa della fibra dal “bersaglio” è tra i 5 e 15 mm. Sono disponibili anche delle fibre laser modificate per l’uso a contatto, dotate di una punta di zaffiro la cui forma è adatta al taglio o alla coagulazione e utilizzano una potenza notevolmente inferiore: 10-15 watt.

Effetti sui tessuti

Le alterazioni tissutali indotte dal laser sono dovute principalmente alla trasformazione dell’energia elettromagnetica in energia termica, vale a dire calore. Inizialmente si producono fenomeni di denaturazione della componente proteica ($t=65^{\circ}\text{C}$) e retrazione del collagene che visivamente si presentano all’operatore come sbiancamento del tessuto. Proseguendo nell’irraggiamento l’aumento della temperatura ($t=90^{\circ}\text{C}$) provoca l’evaporazione dei fluidi tissutali con un ulteriore effetto di retrazione del tessuto con effetti coagulativi di tipo meccanico dovuti alla coartazione della vascolarizzazione del tessuto [14]. L’ulteriore aumento della temperatura a valori superiori ai 100°C provoca la carbonizzazione-vaporizzazione del tessuto irradiato. L’azione si sviluppa sia in superficie che in profondità (nel caso del Nd-YAG) e dipende sia da variabili legate alla radiazione, come la lunghezza d’onda, la potenza, la distanza dal bersaglio e l’angolo di applicazione, sia dalle caratteristiche del tessuto come la colorazione, il contenuto in acqua etc. In tessuti poco vascolarizzati e scarsamente pigmentati (e quindi tendenti al bianco) il prevalere di fenomeni di dispersione favorisce l’azione in profondità [14]. È consigliabile usare la radiazione ad impulsi, per favorire negli intervalli una graduale evaporazione e raffreddamento del tessuto stesso, in modo da evitare l’eccessivo ri-

scaldamento e il cosiddetto “*pop corn effect*” descritto da Fischer [14] e causato da un brusco aumento della tensione di vapore intratissutale, che può provocare un vero e proprio scoppio della lesione con possibili effetti non controllabili.

Laser utilizzati in campo medico

In medicina vengono utilizzati vari tipi di laser, con tecnologie ed indicazioni in costante evoluzione. I più usati e i meglio conosciuti sono i seguenti.

Laser a CO₂. Il suo raggio è invisibile ed ha una λ di 1060 nm, (si situa quindi nella banda degli infrarossi) ed è trasmesso al tessuto attraverso specchi disposti in linea su un braccio articolato. Queste caratteristiche consentono la sua applicazione prevalentemente in neurochirurgia e in otorinolaringoiatria. È stato il primo laser utilizzato nelle vie aeree, ma la sua utilizzazione nell'endoscopia bronchiale è molto difficoltosa dato che richiede un broncoscopio rigido dedicato poco maneggevole. L'azione del laser a CO₂ sul tessuto è precisa e limitata poiché penetra poco in profondità. Potrebbe essere comparato ad un micro-bisturi e in tal senso viene utilizzato; tuttavia la prevalente azione di taglio determina scarsa emostasi.

Laser Nd-YAG. È ancora il più adatto per l'uso in broncologia, poiché è erogato attraverso una fibra flessibile ed ha sufficiente potenza per vaporizzare il tessuto producendo anche un buon effetto coagulante. La sostanza attiva è un cristallo YAG rivestito da neodimio. Il laser YAG emette un raggio di λ di 1064 nm nella banda dell'infrarosso ed è invisibile. Il laser Nd-YAG producendo una radiazione invisibile viene associato coassialmente ad un laser di puntamento o laser pilota ad elio-neon con la lunghezza d'onda di 632 nm quindi visibile e di colore rosso e potenza di 2 mWatt. La potenza può raggiungere 100 Watt, ma nelle applicazioni mediche correnti una potenza di 45 Watt è più che adeguata. La coagulazione e la vaporizzazione sono prodotte da un effetto termico che non è limitato solo alla superficie tissutale, in quanto il fascio laser può attraversare il tessuto per fenomeni di diffusione ed arrivare alla profondità di 3-5 mm. Questa radiazione è assorbita in maniera diversa dai tessuti, principalmente in base al loro colore e all'intensità della potenza erogata. Il raggio laser può passare attraverso un tessuto pallido e poco vascolarizzato senza un effetto visibile, ma, al contrario, interagisce fortemente con un tessuto scuro come ad esempio quelli molto vascolarizzati. Il colore rosso scuro (ad esempio l'emoglobina) ne aumenta l'assorbimento superficiale e limita la penetrazione in profondità. L'emissione laser è erogata sia in modo continuo (*continuous wave*) che pulsato; sono stati sviluppati sistemi che hanno un'emissione pulsata con picchi ad alta potenza (300 W), con una buona vaporizzazione dei tessuti ed una potenza media inferiore a quella ottenuta con la modalità continua. Di conseguenza la diffusione termica è ridotta. Inoltre, accoppiando il laser Nd-YAG ad un cristallo speciale di rame, viene generato un nuovo fascio, con una differente lunghezza d'onda (532 nm, verde), i cui effetti sui tessuti sono simili a quelli prodotti dal laser ad argon. Infine è stato messo a punto un laser Nd-YAG con una lunghezza d'onda di 1320 nm i cui effetti di taglio e vaporizzazione sono maggiori, specialmente nei tessuti poco vascolarizzati e con alto contenuto acquoso.

Laser ad argon. La sorgente laser in questo caso è fornita da un gas raro, l'argon la cui stimolazione produce una radiazione sul blu-verde (lunghezza d'onda 488 o 514 nm). Molta di questa energia viene assorbita dall'emoglobina, perciò ha un buon effetto coagulante, ma bassa efficacia nella vaporizzazione dei tessuti, salvo che non venga usata una modalità a contatto.

Laser a coloranti. Questi richiedono l'uso di una sorgente indipendente, cripton, argon, rubino, diodi o Nd-YAG, e l'irradiazione passa attraverso un colorante che determina la lunghezza d'onda (da 360-700 nm). La loro applicazione principale è la fotochemioterapia in associazio-

ne con i derivati della ematoporfirina (HpD). Questo fotosensibilizzatore, dopo l'iniezione endovenosa, si accumula nelle cellule neoplastiche e genera fluorescenza nel range del rosso (620-690 nm) quando viene attivato da un fascio violaceo a 405 nm. L'attivazione dell'HpD tramite un fascio a 630 nm genera ossigeno e anioni superossido che sembra provocare la morte cellulare. Le indicazioni si estendono perciò al riconoscimento e distruzione dei carcinomi in situ, dei carcinomi nei primi stadi (*early cancer*) e alla componente sottomucosa dei carcinomi invasivi. La sostanziale fotosensibilità cutanea, di lunga durata, prodotta dall'HpD richiede alcune precauzioni limitando perciò l'uso di questa procedura.

Laser a diodi. Questi laser di nuova concezione si servono della tecnologia dei semiconduttori a diodo. Quando una corrente elettrica passa attraverso un diodo emette una radiazione laser. La tecnologia a diodi riduce i problemi correlati alla complessità della cavità laser, permettendo la realizzazione di laser portatili compatti ad elevata potenza raffreddati ad aria. I laser a diodo ad alluminio, gallio e arsenico (AlGaAs) emettono ad una lunghezza d'onda di 810 nm con potenze fino a 60 W, permettendo una sufficiente vaporizzazione ed una buona coagulazione dei tessuti e possono essere usati a contatto e non.

Laser ad eccimeri. Sono composti da gas alogeni con differenti lunghezze d'onda in base al gas raro usato: fluoruro di argon, fluoruro di cripton, cloruro di xenon e fluoruro di xenon trasmettono a 193, 248, 308 e 351 μm rispettivamente. Il laser a eccimeri determina una distruzione tissutale localizzata attraverso un effetto di tipo meccanico.

Laser ad ittrio-alluminio e perovskite-neodimio (Nd-YAP). La sostanza attiva in questi laser è un cristallo di ittrio, alluminio e perovskite, che ha una lunghezza d'onda di 1340 nm, che è assorbita dall'acqua 20 volte più rispetto a quella a 1060 nm del Nd-YAG; la caratteristica saliente di questo laser è l'eccellente effetto coagulante.

Norme d'uso e dispositivi di sicurezza

L'utilizzo degli apparecchi laser attualmente sul mercato è soggetto a regolamentazione dato che, per la loro potenza, possono costituire un pericolo non solo per il paziente, ma anche per gli operatori presenti nella sala operatoria. Questa deve avere specifiche caratteristiche di sicurezza (isolamento generale, gruppo elettrogeno, sistemi di climatizzazione e di ricambio d'aria) e va completata da apposite targhe alla porta d'ingresso indicatrici della presenza di un apparecchio laser ed, eventualmente, anche da un segnale luminoso che ne indichi il funzionamento [15]. Trattandosi di uno strumento ad uso esclusivamente endoscopico, i rischi di danni accidentali per gli operatori sono quasi nulli; esistono comunque dispositivi di protezione individuale come filtri da apporre all'ottica telescopica e/o al fibroscopio quando li si utilizzi direttamente ed occhiali con lenti apposite che impediscono il passaggio della radiazione laser. Questa, infatti, può provocare lesioni irreversibili alla retina se inavvertitamente diretta o riflessa verso l'occhio.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO LASER-ASSISTITO

Uno dei maggiori vantaggi della resezione endoscopica laser-assistita è il suo vasto campo di applicazione. Tutte le lesioni endoluminali stenosanti le vie aeree, indipendentemente dalla loro natura, sono potenziali indicazioni. A scopo didattico possono essere suddivise in tre gruppi:

- tumori tracheobronchiali benigni e maligni (primitivi e secondari);
- stenosi tracheali iatrogene;
- patologia varia.

Tumori tracheobronchiali

Tumori tracheobronchiali maligni

Rappresentano l'indicazione più frequente alla laser-terapia che, in questi casi, è esclusivamente sintomatico-palliativa e va eseguita solo nei pazienti non trattabili chirurgicamente.

Lo scopo principale della laser-terapia è quello di ricanalizzare le vie aeree ostruite per ristabilire una ventilazione adeguata e permettere il drenaggio delle secrezioni post-stenotiche favorendo la risoluzione delle infezioni (polmoniti post-ostruttive). I tumori tracheobronchiali, primitivi o metastatici, localizzati a livello della trachea e dei bronchi principali causano, infatti, una sindrome da ostruzione delle vie aeree centrali caratterizzata da dispnea, tirage (localizzazioni tracheali), possibile emottisi e complicanze infettive [11]; spesso la suppurazione post-stenotica o il sanguinamento rappresentano i primi segni della malattia aggravandone il quadro clinico fino ad una possibile crisi asfittica. Il ripristino della pervietà delle vie aeree, migliorando la ventilazione e la clearance tracheobronchiale, migliora il *performance status* permettendo al paziente di effettuare eventuali altre terapie antitumorali.

La sede e le caratteristiche macroscopiche del tumore, più che il tipo istologico, pongono l'indicazione alla laser-terapia. I risultati migliori si ottengono nei tumori della trachea o dei bronchi principali che sono, per la sede, maggiormente sintomatici e per la stessa ragione, facilmente accessibili endoscopicamente. Per quanto riguarda l'aspetto macroscopico i tumori polipoidi sono quelli più facili da rimuovere e spesso completamente resecabili (Fig. 1).

Nei tumori a componente intraluminale, ma anche con significativa crescita extrabronchiale, il trattamento laser da solo è frequentemente effimero dato che l'instabilità della parete e la componente extrabronchiale causano una rapida riostruzione. In questi casi, esso va seguito dal posizionamento endoscopico di una protesi utile anche nel controllare l'edema delle pareti tracheobronchiali nel corso di un eventuale trattamento radioterapico complementare (Fig. 2).

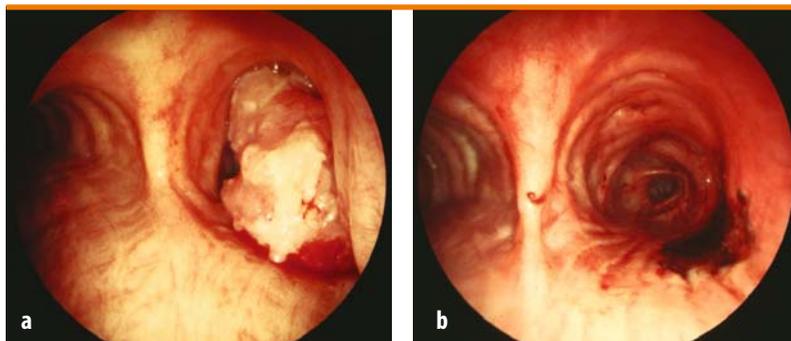


Fig. 1 a, b. (a) Carcinoma a grandi cellule del bronco principale destro. (b) Stesso caso dopo una singola seduta di resezione meccanica laser assistita (RMLA) con finalità palliative. Riprodotto da [35], con permesso

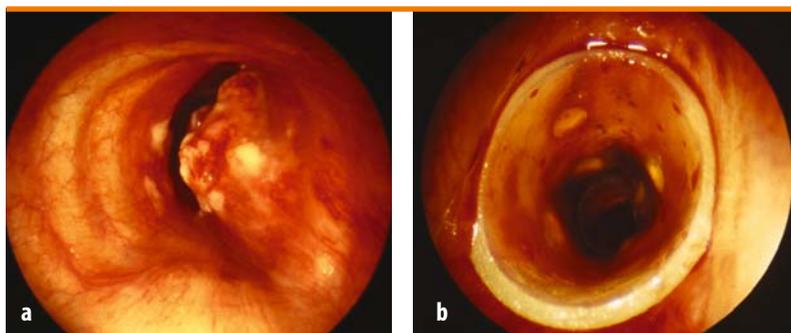


Fig. 2 a, b. (a) Adenocarcinoma che comprime ed infiltra la parete laterale destra del III medio della trachea ed affiora nel lume sub-ostruendolo. (b) Stesso caso dopo resezione con laser della componente endoluminale e posizionamento di una protesi siliconica di 16 mm di diametro e 30 mm di lunghezza

Se la componente extraluminale è limitata allo spazio peribronchiale la protesi potrebbe non essere necessaria e il paziente potrebbe invece giovare di una brachiterapia.

L'ostruzione di bronchi segmentari, non compromettendo in maniera importante la ventilazione, non giustifica un intervento di laser-terapia; inoltre, la difficile accessibilità ed il ridotto spessore delle pareti di questi bronchi aumentano il rischio di perforazione. Un tentativo di ricanalizzazione di tali bronchi segmentari è indicato solo in presenza di segni clinici di suppurazione post-stenotica. I risultati a distanza dipendono da vari fattori quali il volume della neoplasia, la sua localizzazione (prevalentemente endoluminale o intraparietale), le condizioni generali del paziente nonché dalla possibilità di effettuare altre terapie. La combinazione del laser endobronchiale con la radioterapia e/o la chemioterapia può essere estremamente vantaggiosa e prolungare la sopravvivenza con una buona qualità di vita. In particolare la radioterapia tradizionale e/o la brachiterapia si sono dimostrate particolarmente utili nel prolungare la pervietà delle vie aeree. Quando indicata, la resezione laser deve essere eseguita prima di radio- e chemioterapia che sono scarsamente efficaci sulla componente endoluminale del tumore [16, 17].

L'istologia che, come abbiamo detto, non influenza l'indicazione al trattamento laser, ha comunque un'importanza prognostica essendo ad essa, in parte, legata la velocità di crescita del tumore e quindi la possibilità di recidiva locale.

I tumori particolarmente emoftoizzanti si possono giovare di un trattamento laser sintomatico. Generalmente il tumore non viene resecato a fondo, ma la riduzione di volume e l'azione coagulativa in profondità possono portare alla cessazione o alla riduzione del sanguinamento. I risultati non sono costanti, sono molto spesso aleatori, ma sono psicologicamente importanti per i pazienti preoccupati in relazione alla ripresa dell'emottisi.

In alcuni casi il trattamento laser può avere un'indicazione preoperatoria; infatti, eliminata la componenete endoluminale, si potrà procedere ad una precisa valutazione dell'estensione della base d'impianto del tumore evidenziando i margini di resecabilità bronchiale. Oltre a recuperare alla chirurgia casi precedentemente giudicati inoperabili è talora possibile indicare resezioni meno estese o addirittura a resezioni-anastomosi termino-terminali senza, cioè, perdita di parenchima [5, 8, 12] (Fig. 3).

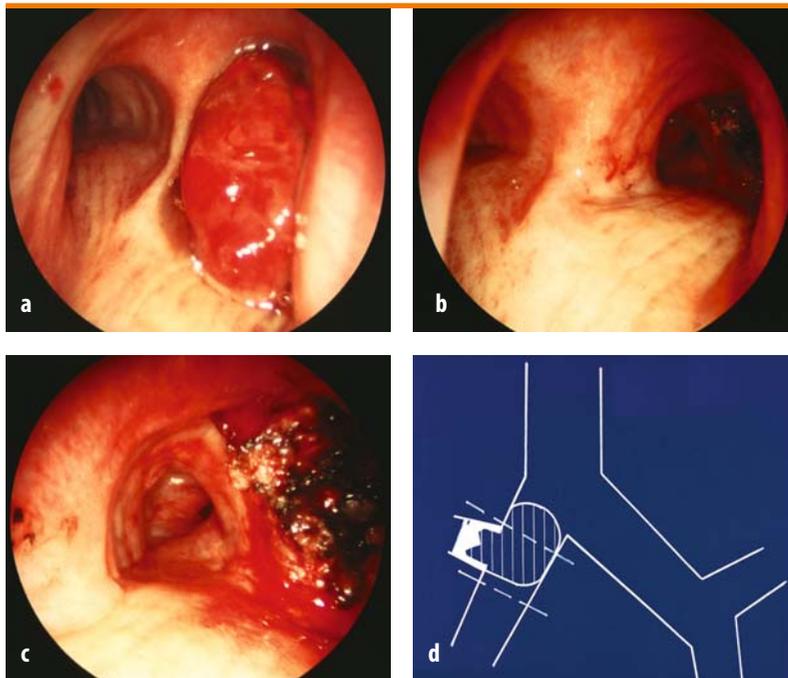


Fig. 3 a-d. (a) Adenocarcinoma del bronco principale destro apparentemente non trattabile con pneumonectomia standard (riprodotto da [35], con permesso). (b) Stesso caso dopo una singola seduta di RMLA: si constata che la base di impianto del tumore è confinata nel bronco lobare superiore destro (BLS) (riprodotto da [35], con permesso). (c) Stesso caso: particolare del BLS occupato dal tumore mentre il bronco principale e l'intermedio ne sono indenni (controllo bioptico). (d) Schema dell'intervento proposto ed effettuato dopo RMLA: lobectomia superiore destra con anastomosi termino-terminale tra bronco principale ed intermedio

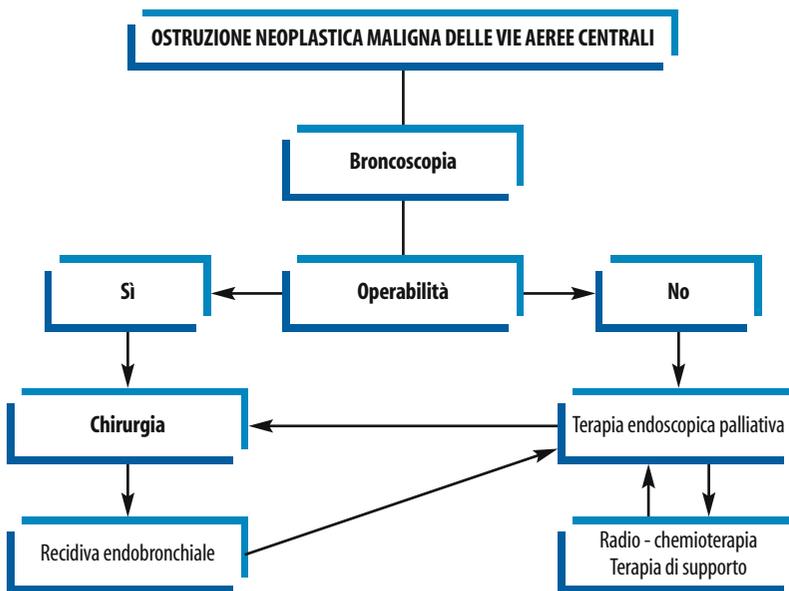


Fig. 4. Protocollo terapeutico delle ostruzioni neoplastiche maligne delle vie aeree centrali

A tutto ciò va aggiunto che la laserterapia non ha effetto cumulativo e può essere ripetuta nel tempo anche dopo altre terapie quali la radio- e la chemioterapia.

La compressione estrinseca è l'unica vera controindicazione assoluta alla resezione endoscopica laser assistita.

Il nostro protocollo terapeutico è riportato schematicamente nella Figura 4 [15] ed è in accordo con quelli proposti da Bolliger [18] e Vergnon [19].

Tumori a basso grado di malignità

In questo gruppo rientrano numerosi tumori caratterizzati da crescita lenta, con relativamente rara metastatizzazione, ma talora con tendenza a progressiva infiltrazione della parete tracheobronchiale e delle strutture adiacenti. Sono i tumori carcinoidi, l'adenoido-cistico, il carcinoma a cellule fusate, il carcinoma mucoepidermoide, il paraganglioma, i tumori misti ed altri di più rara osservazione. Per ogni singolo istotipo si possono avere differenti gradi di malignità. Come per i tumori maligni, la terapia laser è principalmente palliativa o, in alcuni casi, utile per una migliore valutazione chirurgica. Si tratta comunque di ottime indicazioni per la loro lenta evoluzione e per la ripetibilità dei trattamenti.

Una resezione radicale locale può essere raggiunta solo quando il tumore sia esclusivamente endoluminale, con piccola base d'impianto e, dal punto di vista istologico, abbia un basso grado di malignità [20]. Queste condizioni si verificano nei carcinomi mucoepidermoidi a basso grado di malignità e, meno infrequentemente, nei carcinoidi tipici a localizzazione centrale (Fig. 5). In un'ampia casistica di endoscopia terapeutica [21] il 25% dei carcinoidi tipici presentava caratteristiche endoscopiche tali da essere trattati con finalità radicale (vedi capitolo "La terapia radicale"). I carcinoidi atipici presentano, in genere, una base d'impianto larga ed infiltrano profondamente la parete bronchiale con un aspetto simile al carcinoma broncogeno. La recidiva dopo laser terapia è costante, anche se meno rapida rispetto ai carcinomi.

Il secondo tumore per frequenza di questo gruppo è il carcinoma adenoidocistico. Si tratta di un tumore a prevalente crescita intraparietale, spesso esteso longitudinalmente, in cui il la-

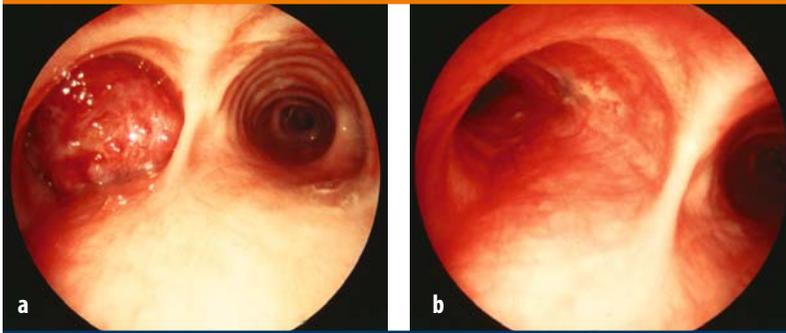


Fig. 5 a, b. (a) Carcinoide tipico del bronco principale sinistro. (b) Stesso caso ad un anno di distanza dalla RMLA con finalità radicale: permane modica placca fibrocicatriziale nella sede d’impianto della neoplasia posta sulla parete mediale a 15 mm dalla carena. Riprodotto da [35], con permesso

ser ha un effetto solo palliativo anche se discretamente duraturo. Nella nostra casistica abbiamo trattato casi non operabili con trattamenti ripetuti ogni 6-12 mesi, anche per oltre 10 anni finché la neoplasia non si estendeva a maniccotto lungo la parete dei bronchi più periferici rendendo di scarsa utilità ulteriori trattamenti.

Tumori tracheobronchiali benigni

I tumori benigni delle vie aeree sono rari, ma rappresentano la miglior indicazione per la laser terapia. Infatti quando questi sono esclusivamente endoluminali, con base d’impianto piccola e localizzata entro il raggio d’azione della fibra laser possono essere trattati con finalità radicale (Fig. 6) [21, 22]. Per l’efficacia del trattamento, la bassa incidenza di complicazioni e l’assenza di recidive possiamo considerare il trattamento laser come terapia di prima scelta, limitando alla chirurgia i rari casi con crescita extraluminale (Fig. 6).

Per indicazioni, metodiche di trattamento e risultati si rimanda allo specifico capitolo nella sezione “La terapia radicale”.

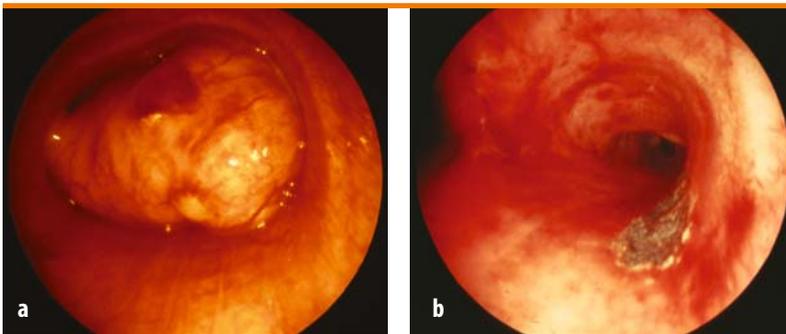


Fig. 6 a, b. (a) Leiomioma del tratto distale della trachea. (b) Stesso caso dopo resezione della componente endoluminale: si constata che la base d’impianto è limitata ad una piccola area sulla parete destra ed è pertanto trattata mediante laser con finalità radicale. Riprodotto da [35], con permesso

Stenosi tracheali iatrogene

Comprendono le stenosi post-attiniche, complicazioni molto gravi e difficilmente trattabili, ma per fortuna piuttosto rare. Più frequenti sono le stenosi da resezione anastomosi, quasi sempre costituite da granulomi facilmente trattabili. Le più frequenti sono le stenosi post-intubazione e

post-tracheotomia. La tipologia di queste ultime lesioni, in ordine di gravità, va dai semplici granulomi, unici o multipli, della mucosa, alle stenosi a diaframma, di lunghezza inferiore al centimetro e senza coinvolgimento dello scheletro cartilagineo fino alle stenosi tracheali complesse, di altezza superiore al centimetro, con vari gradi di coinvolgimento della struttura cartilaginea.

L'avvento della terapia endoscopica (laser, dilatazioni, posizionamento di stent) ha modificato notevolmente l'approccio al trattamento di questa patologia. In particolare, la resezione

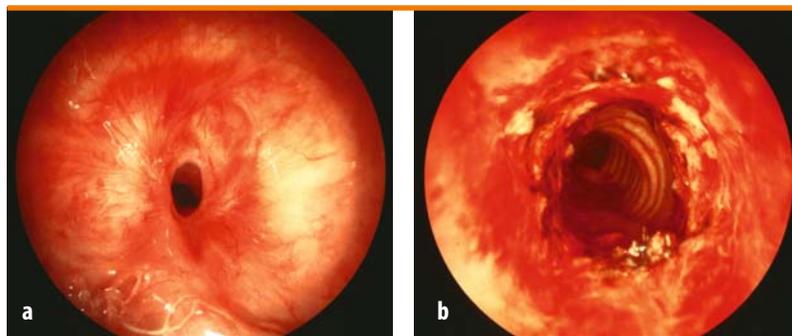


Fig. 7 a, b. (a) Stenosi post-intubazione complessa, di calibro critico (<5 mm). (b) Stesso caso dopo dilatazione meccanica laser assistita (BMLA) con ripristino di un calibro funzionalmente sufficiente (>10 mm)

endoscopica laser assistita può essere considerata come primo trattamento nelle stenosi serrate, con dispnea severa, al fine di evitare provvedimenti terapeutici più invasivi quali la tracheotomia che, se non confezionata nella sede della stenosi, aggiunge ulteriore danno ad una trachea già gravemente lesionata (Fig. 7).

Nelle stenosi a diaframma il trattamento endoscopico con laser e dilatazioni è così costantemente efficace da essere considerato d'elezione (vedi capitolo "La terapia radicale").

In caso di stenosi complesse poco estese, ben delimitate e con netto coinvolgimento della parete cartilaginea, senza marcata sintomatologia dispnoica e in assenza di controindicazioni assolute o temporanee alla chirurgia il paziente dovrebbe essere valutato per il trattamento chirurgico di resezione-anastomosi. Questo consente, nella maggior parte dei casi, un recupero della normale pervietà tracheale anche se non è scevro da complicanze che, seppur infrequenti, sono importanti e spesso permanenti.

La terapia endoscopica trova invece indicazione nelle controindicazioni alla chirurgia temporanee o assolute. Le prime possono essere molto varie, più spesso rappresentate da processi flogistico-infettivi in atto, da esiti non consolidati di eventi acuti (cerebrovascolari, traumi, etc.) e dalla necessità di eseguire altri interventi prioritari (stabilizzazioni ossee). Le controindicazioni assolute alla chirurgia sono le rare gravi comorbidità (diabete in stadio avanzato, gravi cardiopatie, etc.) e l'eccessiva lunghezza del tratto stenotico (superiore al 50% della lunghezza della trachea).

Endoscopia e chirurgia non sono, però, tra loro antitetiche: i casi candidati alla chirurgia possono trarre beneficio da un trattamento endoscopico preliminare volto ad assicurare la normale ventilazione del paziente, ridurre con adeguata terapia la reazione infiammatoria che ha provocato la stenosi e quindi consentire, in un secondo tempo, la precisa delimitazione della stenosi. Alcune complicanze minori della chirurgia (ad esempio parziale ristenoisi da granulomi o da cercine fibroso esuberante) possono essere risolte per via endoscopica in modo definitivo ed efficace [23, 24] (vedi capitolo "La terapia radicale").

Il nostro protocollo è schematicamente riportato nella Figura 8.

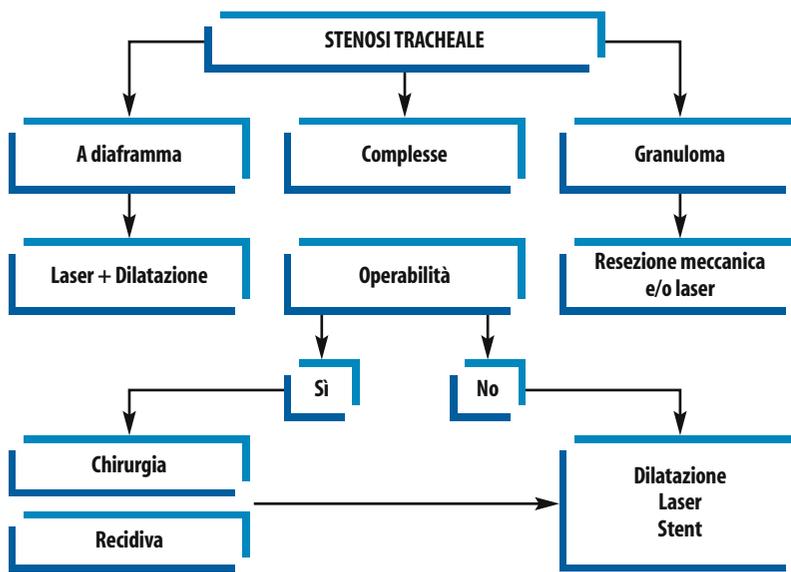


Fig. 8. Protocollo terapeutico delle stenosi tracheali post-intubazione

Patologia varia

In questo gruppo comprendiamo tutte le lesioni tracheobronchiali che non siano neoplasie o stenosi tracheali iatrogene.

Sono patologie estremamente varie e poco comuni: granulomi bronchiali di varia genesi, stenosi bronchiali post-tubercolari o post-resezione/anastomosi chirurgiche, punti di sutura, granulomatosi di Wegener, pseudo-tumori infiammatori, ectasie vascolari, fino a casi aneddotici come lo scleroma o il sifiloma.

INDAGINI PRE-OPERATORIE

La resezione endoscopica laser assistita richiede, come qualsiasi procedura chirurgica, un'attenta valutazione pre-operatoria rappresentata dalla broncoscopia diagnostica e dallo studio radiologico della lesione e dei suoi rapporti con le strutture limitrofe.

Broncoscopia diagnostica

La broncoscopia diagnostica è una fase importante e delicata, in quanto deve definire la sede, l'estensione e le caratteristiche endoscopiche della lesione, il grado dell'ostruzione e l'eventuale presenza di secrezioni post-stenotiche.

Nei pazienti ad alto rischio è consigliabile evitare qualsiasi manovra che possa causare sanguinamento e quindi aggravare la situazione respiratoria. Le biopsie della lesione, ad esempio, potrebbero essere eseguite in seguito, nel corso della resezione endoscopica.

La tipizzazione istologica, assolutamente necessaria per confermare la diagnosi clinico-radiologica, programmare un percorso terapeutico, e stabilire una prognosi, non è indispensabile per una disostruzione endoscopica che può essere effettuata in urgenza anche senza dati precisi sulla natura della lesione.

Studio radiologico della trachea e dei bronchi principali

Lo studio radiologico della trachea e dei bronchi principali è fondamentale per una resezione endoscopica laser assistita sicura in pazienti con tumore tracheobronchiale o stenosi tracheale cicatriziale. Dato che molti pazienti richiedono un trattamento in emergenza, spesso uno studio radiologico completo non è possibile; gli esami radiologici effettuabili in rapporto alle condizioni del paziente ed al tipo di patologia sono:

- a) *Radiografia standard del torace in AP e LL.* Fornisce informazioni essenziali sulla sede e l'estensione della lesione. In seguito, soprattutto in presenza di atelettasie, potrà essere utilizzata per confronto dopo il trattamento.
- b) *Radiografia del laringe in AP e LL.* Nel caso di stenosi tracheali benigne è consigliabile effettuare uno studio radiologico della regione cervicale che comprende il laringe e la parte extratoracica della trachea.
- c) *TC del torace.* Consente lo studio dell'albero tracheobronchiale, del mediastino e delle strutture vascolari. Spesso non è eseguibile in urgenza, anche se attualmente le TC di ultima generazione sono molto veloci nell'acquisizione delle immagini. In particolare la TC multi-strato riesce a coprire un maggior volume durante una singola apnea con migliore risoluzione. I dati acquisiti consentono la produzione di immagini multiplanari tridimensionali delle vie aeree quali la cosiddetta broncografia TC e la broncoscopia virtuale. Altro vantaggio è la possibilità di visualizzare sequenzialmente le immagini in modalità "cine" che permette di seguire il tratto tracheale o bronchiale interessato in modo continuo. Le tecniche di "rendering" volumetrico consentono la cosiddetta broncografia TC e la broncoscopia virtuale [25-27]. La broncografia TC consiste in una segmentazione dell'interfaccia lume-parete delle vie aeree, consentendo una ricostruzione volumetrica tridimensionale dell'albero tracheobronchiale fino al 7° ordine di divisione. La broncoscopia virtuale fornisce, invece, un "rendering" interno delle pareti e del lume tracheobronchiale che simula una visione endoscopica interattiva con la possibilità di ricostruzione di lesioni endoluminali con una buona correlazione con la fibrobroncoscopia per quanto riguarda la sede, la forma e l'estensione. Inoltre, permette di visualizzare l'albero bronchiale oltre la lesione ostruente, quasi ad effettuare una "retroscopia", dando indicazioni sulla pervietà a valle, condizione fondamentale per intraprendere un intervento di resezione endoscopica con laser.

Lo scopo principale dello studio radiologico è di ottenere il maggior numero di informazioni per una resezione endoscopica precisa e sicura. I dati che si possono ottenere riguardano in genere l'eventuale presenza di atelettasie, di aree di enfisema, deviazioni o stiramenti dell'asse tracheale e dei bronchi principali, il grado di pervietà bronchiale e la posizione della lesione rispetto al laringe, alla carena e ai bronchi principali definendo anche i rapporti con le loro pareti. Infine descrive i rapporti della lesione con gli organi e le strutture mediastiniche, quali i grossi vasi e l'esofago.

TECNICA

La resezione endoscopica laser-assistita deve essere considerata una procedura chirurgica e quindi deve essere eseguita in una sala operatoria o in una sala di endoscopia attrezzata come sala operatoria. La strumentazione d'elezione è il broncoscopio rigido, meglio se dedicato, come ad esempio il broncoscopio modulare ideato da J.F. Dumon [28]. I trattamenti vanno eseguiti in anestesia generale [29-31]. L'utilizzo del broncoscopio a fibre ottiche è limitato alle lesioni di piccole dimensioni, periferiche e quindi non raggiungibili con la strumentazione rigida (ad esempio le neoplasie dei bronchi lobari superiori), che viene comunque utilizzata per l'intubazione e la ventilazione. Inoltre il fibrobroncoscopio risulterà utile per la toilette tracheo-bronchiale al termine della resezione endoscopica.

Il canale del broncoscopio rigido è sufficientemente ampio da assicurare la ventilazione ed il contemporaneo passaggio di telescopi, di tubi di aspirazione e fibre laser, in particolare permette di utilizzare contemporaneamente la fibra laser ed uno o due tubi di aspirazione per un ottimale controllo del sanguinamento [15, 28, 29].

La resezione endoscopica laser assistita consiste nella resezione meccanica della componente vegetante endoluminale previo trattamento di tipo coagulativo con laser a bassa potenza. La parte più importante della manovra, vale a dire la rimozione della massa endoluminale, è eseguita meccanicamente con il becco del broncoscopio o mediante pinze. Ciò consente interventi molto rapidi, riducendo i rischi di complicazioni legati anche all'anestesia, in pazienti spesso con gravi patologie cardio-respiratorie associate. Un altro vantaggio consentito dalla strumentazione rigida, in particolare dal broncoscopio modulare di Dumon, è la possibilità di eseguire in sicurezza dilatazioni graduali dei tratti stenotici aumentando progressivamente il calibro del tubo [1, 24, 29].

La metodica anestesiológica più sicura in questo tipo di procedure endoscopiche è l'anestesia generale, ottenuta con anestetici somministrati per via endovenosa [31]. Essa consente il massimo controllo della ventilazione limitando le complicazioni legate all'ipossiemia. L'anestesia ideale dovrebbe garantire la sedazione profonda, l'analgesia e la soppressione del riflesso della tosse, mantenendo il paziente in ventilazione spontanea (circuitto aperto). Questo è però un equilibrio difficile da mantenere in quanto la marcata sedazione spesso necessaria tende a sopprimere il controllo spontaneo della ventilazione con necessità di ricorrere alla ventilazione manuale intermittente e relativo rischio di ipercapnia. Inoltre il frequente impiego di farmaci curarizzanti finalizzato all'abolizione del riflesso della tosse ha reso ulteriormente necessario l'impiego di metodiche di ventilazione più sicure. È stata proposta ad esempio la Jet-Ventilation che però, oltre all'ipercapnia, può indurre pneumotorace e rischia di diffondere nelle vie aeree distali sangue e frammenti della lesione resecata [28, 32]. Attualmente, nel paziente profondamente sedato e curarizzato, è possibile ottenere un'eccellente ventilazione ed ossigenazione con un sistema di ventilazione a pressione negativa esterna intermittente (Poncho) usando miscele a basso contenuto d'ossigeno [31].

Gli anestetici di scelta devono essere facilmente eliminabili o prontamente metabolizzati, in modo che il paziente possa essere risvegliato rapidamente [31]. È importante quindi che l'anestesia generale sia adattata alle caratteristiche del paziente controllando accuratamente il dosaggio dei farmaci, e monitorando periodicamente sia la PaO₂ che la PaCO₂ sia durante che dopo l'intervento.

Indipendentemente dal tipo di anestesia utilizzato, endoscopista ed anestesista devono lavorare in stretta sinergia per tutto l'intervento, ed è quindi auspicabile che l'anestesista conosca in modo specifico le problematiche legate a questa procedura chirurgica.

La resezione/dilatazione meccanica laser-assistita prevede una prima fase d'induzione dell'anestesia, quindi il paziente sedato e ben ossigenato viene intubato con il broncoscopio rigido.

do sotto controllo visivo [30], quindi si aspirano le secrezioni in modo da avere un campo operatorio “pulito” ed una visione ottimale della lesione.

Nel trattamento endoscopico dei tumori tracheobronchiali il laser (Nd-YAG o diodi) va inizialmente regolato a bassa potenza (20-30 W) per ottenere un effetto di coagulazione anche in profondità riducendo notevolmente il sanguinamento secondario alle manovre di rimozione meccanica della lesione. Le regolazioni ad alta potenza (40-50 W) sono impiegate, invece, per vaporizzare il tumore residuo. Alla fine della procedura, la base d’impianto della lesione viene trattata con il laser regolato a bassa potenza ed a lunga durata (20-30 W per spot da 4-5 secondi) per ottenere un effetto citocida profondo e rallentare la recidiva. Per evitare la perforazione, il raggio laser deve essere orientato tangenzialmente alla parete bronchiale.

Nelle stenosi tracheali post-intubazione, in particolare quelle “a diaframma”, il laser viene usato con modalità per contatto (laser a diodi: lunghezza d’onda 940 nm, potenza 20-25 W o Nd-YAG: lunghezza d’onda 1064 nm, potenza 60-70 W). Seguendo il metodo descritto da Shapshay [34], si eseguono precise incisioni radiali evitando di raggiungere lo scheletro cartilagineo e risparmiando il più possibile la mucosa sana circostante. Si effettuano infine manovre meccaniche di dilatazione con tubi di calibro progressivamente crescente fino al raggiungimento del maggior calibro possibile.

Risultati

Nei tumori polmonari maligni ostruenti, la resezione endoscopica laser assistita è in grado di ricanalizzare l’albero tracheo-bronchiale con conseguente ripresa della ventilazione regionale in oltre il 90% dei casi [7, 8]. Il periodo di tempo intercorrente tra due trattamenti è mediamente di 3-4 mesi (102 giorni nella casistica di Cavaliere [7]).

La sede della lesione è determinante per il successo della procedura. Per i tumori che interessano la trachea ed i bronchi principali i risultati immediati sono quasi sempre eccellenti (mediamente intorno al 95%). Meno soddisfacenti sono i risultati nei bronchi lobari, inferiori e superiori, in cui la percentuale di risultato soddisfacente si aggira sul 50% dei casi e la riocclusione insorge più rapidamente dato il calibro inferiore e la scarsa possibilità di agire sulla parete bronchiale.

Quando l’infiltrazione della parete è associata a compressione estrinseca i risultati sono inferiori. In questi casi può essere associato al trattamento laser l’inserimento di uno stent con lo scopo di mantenere la pervietà delle vie aeree.

Mentre i risultati immediati sono spesso eccellenti, specie nei casi con dispnea rapidamente ingravescente, quelli a lungo termine sono difficili da valutare perché dipendono anche dalle altre terapie antitumorali. Il miglior criterio di valutazione per una terapia sintomatico-paliativa come la resezione endoscopica laser assistita è il miglioramento della qualità di vita ottenuto. La causa di morte più frequente non è la recidiva locale della neoplasia, ma la progressione della malattia sistemica.

Il trattamento laser si è dimostrato efficace anche nel trattamento di lesioni endobronchiali metastatiche, in particolare quelle a partenza dal rene e dal colon che possono essere controllate anche per anni.

La laserterapia può essere curativa, infine, in alcune forme di tumori tracheo-bronchiali delle grandi vie aeree in fase “early”, in alcuni selezionati tumori a basso grado di malignità e in molti tumori benigni. La laserterapia e l’eventuale posizionamento di protesi possono stabilizzare ad un calibro funzionalmente sufficiente il 65% delle stenosi tracheali post-intubazione e può essere un’utile terapia d’emergenza in pazienti con stenosi critica (S. Cavaliere, dati in corso di pubblicazione).

■ COMPLICANZE

Come abbiamo già avuto modo di precisare la resezione endoscopica laser assistita deve essere considerata un trattamento di chirurgia endoscopica che va eseguito in anestesia generale e con strumentazione rigida. I maggiori rischi legati al trattamento laser sono l'insufficienza respiratoria acuta e/o lo shock ipovolemico generalmente conseguenti ad una massiva emorragia.

L'acidosi respiratoria che può insorgere in tali situazioni se non risolta immediatamente attraverso il controllo della pervietà delle vie aeree ed un'adeguata ventilazione (eventuale intubazione e ricovero in terapia intensiva dopo aver risolto il sanguinamento) può portare a complicanze cardiovascolari irreversibili sia immediate che tardive. Nel corso del trattamento è quindi importante il monitoraggio continuo non solo dell'attività cardiaca (ECG), ma anche dell'equilibrio acido-base (emogasanalisi). Un adeguato controllo dell'emorragia e della ventilazione può essere assicurato solo con il broncoscopio rigido [28].

Altre complicazioni possibili includono la perforazione delle vie aeree con conseguente enfisema mediastinico e pneumotorace. Il rischio di perforazione è minimo se la procedura è eseguita da endoscopisti esperti. È stato riportato in letteratura anche il rischio d'incendio del fibrobroncoscopio, di tubi endotracheali o del tessuto neoplastico stesso in casi in cui la frazione di O₂ somministrata durante la ventilazione superava il 50%. Fortunatamente questa complicanza è estremamente rara.

■ CONCLUSIONE

L'esperienza di più di vent'anni nell'uso endoscopico del laser Nd-YAG per il trattamento delle ostruzioni tracheo-bronchiali, ha permesso di definire con precisione le indicazioni ed i risultati che questo tipo di procedura endoscopica può dare.

I tumori benigni e la patologia cicatriziale delle grandi vie aeree possono essere trattati in elezione con una guarigione completa [8, 21, 23, 33]. I carcinomi in situ, alcuni carcinomi microinvasivi e alcuni carcinoidi tipici possono essere trattati per via endoscopica con finalità radicale in casi ben selezionati e sottoposti ad uno stretto follow-up. I tumori maligni delle vie aeree centrali ostruenti e dispneizzanti sono efficacemente trattabili con finalità sintomatico-paliativa per migliorare la qualità di vita del paziente e consentire l'esecuzione di altre terapie complementari (radioterapia, chemioterapia e chirurgia).

È infine importante sottolineare l'estrema versatilità di questa metodica che, in mani esperte, ha rischi contenuti e un'elevata percentuale di risultati soddisfacenti in rapporto alle gravi condizioni della maggior parte dei pazienti trattati.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Toty L, Personne C, Colchen A (1979) Utilisation d'un faisceau laser YAG à conduction souple pour le traitement endoscopique de certaines lésions trachéo-bronchiques. *Rev Fra Mal Resp* 7:57-60
2. Dumon JF, Reboud E, Garbe L et al (1982) Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest* 8:278-284
3. Nath G, Gorisch W, Kieffhaber P (1973) First laser endoscopy via a fiberoptic system. *Endoscopy* 5:208-213
4. Dumon JF (1990) A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 97:328-332
5. Brutinel WM, Cortese DA, McDougal JC et al (1987) A 2-year experience with the neodymium YAG laser in endo-bronchial obstruction. *Chest* 91:159-165

6. Cavaliere S, Foccoli P, Farina R (1988) Nd:YAG laser bronchoscopy: a 5-years experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 94:15-21
7. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al (1996) Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2,008 patients. *Chest* 110:1536-1542
8. Colt HG, Dumon JF (1991) Lasers and endoprosthesis in bronchopneumology. *Rev Pneumol Clin* 47:65-73
9. Hetzel MR, Smith SGT (1991) Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 46:325-333
10. Unger M (1985) Nd-YAG laser therapy for malignant and benign endobronchial obstructions. *Clin Chest Med* 6:277-290
11. Diaz Jimenez JP, Canela-Cardona M, Maestre-Alcacer J et al (1989) Treatment of obstructive tracheobronchial disease with the YAG-Nd laser: 400 procedures in a 4-year experience. *Med Clin (Barc)* 93:244-248
12. Personne C, Colchen A, Leroy M et al (1986) Indication and technique for YAG laser resection in bronchology: a critical analysis based on 2,285 resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:710-715
13. Goldman L (1967) Biomedical aspect of the laser. Springer-Verlag, Berlin
14. Fisher JC (1982) Interaction of laser with living tissue. 28th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Atlanta, pp 1-10
15. Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF et al (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rass Pat App Resp* 12:314-329
16. Minna JD, Higgins GA, Glaistein EJ (1989) Cancer of the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer principles and practice of oncology*. JB Lippincott, Philadelphia, pp 591-705
17. Chetty KG, Moran EM, Sassoon CSF et al (1989) Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest* 95:582-584
18. Bolliger CT (1994) Combined treatment modalities in lung cancer. In: Dumon JF (ed) *Rigid bronchoscopy meeting*, Marseille, pp 177-187
19. Vergnon JM (1996) Which treatment for inoperable obstructive lung cancer? In: Dumon JF (ed) *Transatlantic interventional pulmonology course*. Marseille, pp 109-121
20. Cavaliere S, Beamis J (1991) Endoscopic views-laser. In: Cavaliere S, Beamis J (eds) *Atlas of therapeutic bronchoscopy, laser-stents*. RIBEL, Brescia, p 45
21. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C (2002) Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors: personal experience. *J Bronchol* 9:90-95
22. Shah H, Garbe L, Nussbaum E et al (1995) Benign tumors of the tracheo-bronchial tree: endoscopic characteristics and role of laser resection. *Chest* 107:1744-1751
23. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP et al (1996) Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol* 3:6-10
24. Strausz J (1997) Management of postintubation tracheal stenosis with stent implantation. *J Bronchol* 4:294-296
25. Ferretti GR, Bricault I, Coulomb M (2001) Virtual tool for imaging of the thorax. *Eur Respir J* 18:381-392
26. Choi YW, Mc Adams HP, Jeon SC et al (2002) Low-dose spiral TC: application to surface rendered three dimensional imaging of central airways. *J Comput Assist Tomogr* 26:335-341
27. Grenier P, Beigelman-Aubry C, Fétita C et al (2002) New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol* 12:1022-1044
28. Dumon JF, Shapsay SM, Borcerau J et al (1984) Principles for safety in the application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 96:163-168
29. Cortese DA (1994) Rigid versus flexible bronchoscope in laser bronchoscopy. *J Bronchol* 1:72-75
30. Prakash UBS, Diaz-Jimenez J (1994) The rigid bronchoscope. In: Prakash UBS (ed) *Bronchoscopy*. Raven Press, New York, pp 53-69
31. Vitacca M, Natalini G, Cavaliere S et al (1997) Breathing pattern and arterial blood gases during Nd-YAG laser photo resection of endobronchial lesions under general anesthesia. *Chest* 112:1466-1473
32. Vourc'h G, Tanniers L, Toty L, Personne C (1980) Anaesthetic management of tracheal surgery using the Neodymium-Yttrium-Garnet Laser. *Br J Anaesth* 52:993-997
33. Cavaliere S, Dumon JF (2000) Laser bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds) *Progress in respiratory research - Interventional bronchoscopy*. Karger, Cape Town, pp 108-119
34. Shapshay SM, Beamis JE, Hvbels RL et al (1987) Endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis by radial laser incision and dilatation. *Ann Otol Rhinol Laringol* 96:661-664
35. Cavaliere S (2003) L'endoscopia terapeutica in oncologia: trachea e bronchi. In: Mazzeo F, Forestieri P (eds) *Trattato di chirurgia oncologica*, vol I. Ed. Piccin Nuova Libreria

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| ■ INTRODUZIONE | ■ INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI |
| ■ APPARECCHIATURE | ■ RISULTATI |
| ■ ANESTESIA E TECNICA DI SCELTA | ■ COMPLICAZIONI |
| ■ TECNICA DI IMPIEGO | |

■ INTRODUZIONE

L'elettrocoagulazione e la coagulazione mediante argon-plasma si basano sull'effetto termico prodotto sui tessuti endobronchiali dall'interazione con correnti elettriche ad alta frequenza.

Le due tecniche si differenziano essenzialmente per essere la prima, detta anche EBES (*EndoBronchial ElectroSurgery*), una metodica a contatto, mentre la seconda è una metodica a distanza non a contatto, con minore traumatismo meccanico della lesione da trattare.

L'EBES è una metodica piuttosto antica ed ampiamente adottata in endoscopia digestiva. Molte delle apparecchiature usate sono infatti derivate o mutate da quelle adoperate in gastroenterologia. Ad esempio, l'elettricità può percorrere un'ansa che viene adoperata per resecare la base di impianto di una lesione pedunculata o la parte metallica di sonde o pinze isolate. L'isolamento delle pinze, degli aspiratori coagulanti o dei resettori è di particolare importanza in broncoscopia rigida: infatti, gli endoscopi rigidi sono buoni conduttori a causa del materiale di costruzione, metallico.

L'EBES prevede una differenza di potenziale fra la sonda ed il paziente, che viene indotta mediante applicazione allo stesso di una piastra. Naturalmente è necessaria una tecnica accurata di posizionamento di queste piastre e di isolamento elettrico del paziente, al fine di minimizzare i rischi di shock elettrico per malato e personale.

Al contrario, il coagulatore ad argon-plasma (APC) impiega un gas ionizzato che agisce come mezzo di conduzione elettrico. La metodica è molto più recente, sviluppata (Fig. 1), inizial-

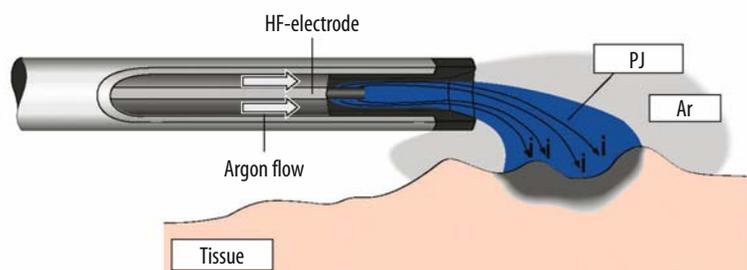


Fig. 1. Coagulatore ad argon plasma (APC)

mente in alternativa ad altre apparecchiature più costose per la distruzione endobronchiale, per le peculiari caratteristiche e potenzialità e che ha guadagnato un suo autonomo spazio e presenta specifiche indicazioni.

L'effetto termico della conduzione elettrica, che può essere modulato mediante regolazione dell'ampereaggio e della differenza di potenziale elettrico, è capace di indurre coagulazione o vaporizzazione tissutale nell'area raggiunta dal flusso di gas ionizzato [1].

■ APPARECCHIATURE

Le tecniche di elettrocoagulazione possono essere impiegate sia in broncoscopia rigida che flessibile.

Vengono impiegati generatori elettrici ad alta frequenza, il cui costo è modesto se comparato a quello di un laser. Naturalmente è necessario un accurato isolamento elettrico delle sonde, degli strumenti e del paziente.

Sono stati recentemente prodotti strumenti flessibili dotati di estremo ceramico isolato, che rendono più sicuro l'impiego dell'elettrocoagulazione anche in questi endoscopi.

Le sonde isolate possono essere monopolari (ed in questo caso l'arco elettrico si crea fra la sonda ed il paziente) o bipolari, ed in questo caso l'arco scocca invece fra le due parti polarizzate.

Il coagulatore ad argon-plasma è invece costituito da un catetere al cui interno viene fatto scorrere il gas argon. All'interno della sonda si trova un elettrodo che induce la ionizzazione del gas. Il termine plasma definisce infatti un gas i cui atomi ionizzandosi lo rendono elettricamente conduttore. Il gas ionizzato fluisce all'esterno innescando la scarica elettrica, che in questo caso non ha un andamento assiale, ma si diffonde anche lateralmente.

■ ANESTESIA E TECNICA DI SCELTA

Non vi sono differenze significative nel tipo di anestesia e di strumentazione adoperate in elettrochirurgia rispetto alle altre metodiche di broncologia operativa. È universalmente considerato più sicuro ed efficace un approccio con broncoscopio rigido ed anestesia generale, anche se manovre limitate nell'estensione e nel tempo possono essere eseguite anche in broncoscopia flessibile. È comunque consigliata una sedazione con conservazione del respiro spontaneo, al fine di migliorare la compliance del paziente, la precisione del trattamento e ridurre il rischio di perforazione.

Non sono richieste avvertenze particolari da un punto di vista anestesiológico, fatta naturalmente eccezione per le misure di isolamento elettrico.

La somministrazione di ossigeno durante l'elettrocoagulazione deve essere fatta con prudenza, al fine di ridurre al minimo i rischi di combustione all'interno delle vie aeree.

■ TECNICA DI IMPIEGO

Si tratta di metodiche che sfruttano l'effetto termico prodotto dall'arco elettrico. Va rilevato peraltro che l'effetto di coagulazione e vaporizzazione si estende per pochi millimetri oltre la superficie e che non è possibile ottenere una coagulazione all'interno di grosse masse endoluminali e la metodica andrebbe quindi limitata a lesioni di dimensioni modeste. In caso di neoformazioni di dimensioni maggiori si deve necessariamente procedere rimuovendo strato dopo strato le aree coagulate (*peeling*).

Nel caso dell'EBES l'effetto può essere di coagulazione o vaporizzazione a seconda della potenza (amperaggio) selezionata. Nell'APC l'effetto di distruzione termica si innesca invece allorché il catetere raggiunge una distanza critica dai tessuti endoluminali. Il movimento continuo (*painting*), lungo la superficie, consente di indurre l'effetto termico, con coartazione da disidratazione, anche su zone piuttosto vaste. La scintilla elettrica è in grado anche di dirigersi ad arco oltre gli speroni o eventuali ostacoli al di là della visione diretta. Questa caratteristica si rivela assai utile nel trattamento di lesioni sanguinanti non ben delimitate (Fig. 2).

Come per tutte le altre metodiche di disostruzione endoscopica va tenuto conto dei rischi di incendio (vanno evitate miscele ad alta percentuale di ossigeno), di emorragia (più elevati), e di perforazione delle vie aeree. Lo shock elettrico è generalmente dovuto ad una errato isolamento elettrico dello strumentario, del paziente o del letto operatorio [2].

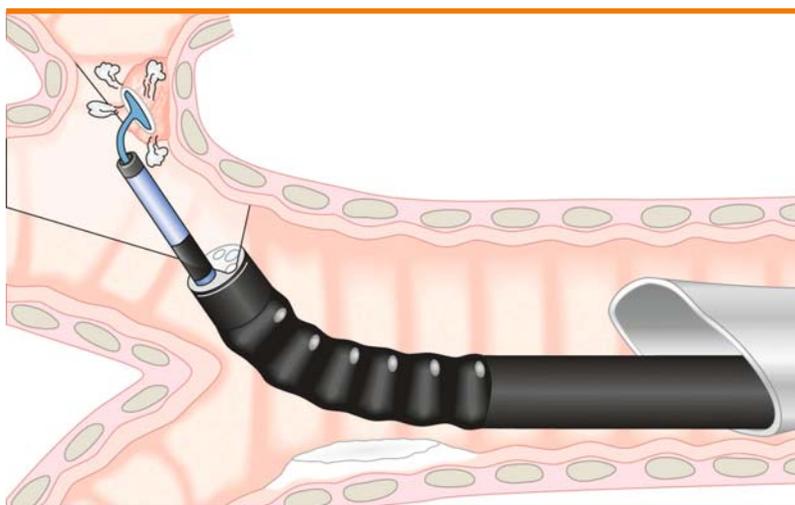


Fig. 2. APC. Coagulazione oltre lo sperone

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

L'elettroresezione e la coagulazione con argon-plasma rappresentano un'alternativa più economica alle metodiche di disostruzione laser [3]. Le indicazioni sono praticamente le stesse, con una limitazione di fondo legata alla minore capacità di penetrazione. Tale limitazione d'altro canto comporta un minore rischio di perforazione o di danno della parete tracheobronchiale, e ciò ha indotto alcuni ricercatori a proporre l'uso di queste apparecchiature nel trattamento precoce dell'*early lung cancer* [4]. In questi pazienti la elettrocoagulazione delle lesioni della mucosa avviene in modo semplice e sicuro.

Va ricordato che, come per il laser, nel caso della disostruzione delle vie aeree, in questo caso le metodiche sono impiegabili unicamente in lesioni endoluminali.

Un'importante indicazione alla disostruzione mediante argon-plasma è la rimozione di tumori o granulomi cresciuti all'interno di protesi endoluminali: infatti, le proprietà elettroconduttive di questa apparecchiature consentono la coagulazione del tessuto senza danneggiare lo stent.

È stato anche documentato l'impiego dell'APC nell'emostasi di sanguinamento dovuti a reticoli vascolari patologici in bronchiectasie prossimali [5].



Fig. 3. APC in *early lung cancer*

Alle controindicazioni comuni alle altre metodiche va aggiunta quella estremamente importante della presenza di un pacemaker, che può subire interferenze elettriche. Come per il laser va attentamente controllato il flusso di ossigeno, al fine di evitare incidenti da combustione all'interno delle vie aeree.



Fig. 4. Crescita neoplastica all'interno di protesi metallica

■ RISULTATI

In letteratura sono riportati risultati soddisfacenti nella disostruzione delle vie aeree in una percentuale di pazienti che va dal 55% al 75% dei casi [6-8].

L'utilità dell'APC nell'emostasi di lesioni sanguinanti delle vie aeree superiori (epistassi e papillomatosi) e di quelle inferiori (emottisi) è stata più volte riportata. In questi pazienti l'effetto emostatico dell'APC sembra essere potente, immediato e di lunga durata [9, 10]. È infatti descritto un basso tasso di recidiva del sanguinamento.

Sono stati descritti e più volte riportati l'efficacia e il buon rapporto costo-efficacia nel carcinoma in situ sincrono e metacrono e nei tumori mininvasivi.

■ COMPLICAZIONI

Come già accennato, le complicazioni dell'impiego dell'elettrochirurgia endobronchiale comprendono quelle comuni alla manipolazione endoscopica delle vie aeree (lesioni o rotture tracheobronchiali da malaccorto impiego degli strumenti rigidi), quelle legate al sanguinamento in corso di disostruzione di masse endoluminali (più elevato che nella disostruzione laser a causa della scarsa profondità di coagulazione), e la perforazione della parete (rarissima nell'APC).

Vanno infine ricordati l'elettrocuzione e l'incendio all'interno dell'albero bronchiale (particolarmente pericoloso in caso di impiego di tubi flessibili e fibrobroncoscopi).

Abbiamo rilevato infine una discreta percentuale di stenosi bronchiali successive a trattamento con APC, certamente superiore a quella rilevata dopo laser.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheski FD, Mathur PN (1999) Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy. *Clin Chest Med* 20:123-138
2. Homasson JP, Bell NJ (1997) Endobronchial electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med* 18:535-543
3. Van Boxem T, Muller M, Venmans B et al (1999) Nd-YAG Laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study. *Chest* 116:1108-1112
4. van Boxem TJ, Venmans RJ, Schramel FM et al (1998) Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 11:169-172
5. Morice RC, Ece T, Ece F et al (2001) Endobronchial argon plasma coagulation for the treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 119:781-787
6. Suteja G, van Kralingen K, Schramel FM et al (1997) Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd:YAG Laser to treat airway tumors. *J Broncol* 4:101-105
7. Pterou M, Kaplan D, Goldstraw P (1993) Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion: a cost effective treatment for tracheo-bronchial obstruction. *Thorax* 48:1156-1159
8. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D (2003) Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 123:1693-1717
9. Bergler W, Riedel F, Baker-Schreyer A et al (1997) Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *J Laringol Otol* 111:381-384
10. Dweik, RA, Stoller JK (1999) Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. In: Metha AC (ed) *Flexible bronchoscopy in the 21st century*. WB Saunders, Philadelphia, pp 89-105

36 Crioterapia endobronchiale

Alberto Marasso

-
- | | |
|---|------------------------|
| ■ CRIOTERAPIA ENDOBRONCHIALE:
PRINCIPI GENERALI | ■ TECNICA D'INTERVENTO |
| ■ GLI APPARECCHI PER CRIOCHIRURGIA | ■ INDICAZIONI |
| - Classificazione degli apparecchi
per criochirurgia | ■ VANTAGGI E SVANTAGGI |
-

La crioterapia si prefigge lo scopo di ottenere la necrosi di tessuti patologici mediante la loro esposizione a bassissime temperature per un tempo opportuno. Si tratta di un trattamento diatermico il cui obiettivo è analogo, seppure ottenuto in base a principi diametralmente opposti, a quello delle tecniche che prevedono l'impiego delle alte temperature: il conseguimento di una necrosi cellulare di tipo coagulativo [1-16].

Utilizzata prevalentemente nel trattamento di lesioni neoplastiche in differenti branche della medicina come la neurochirurgia, l'urologia, la proctologia e l'otorinolaringoiatria, fu impiegata in campo broncologico, a partire dagli anni '60, in America dagli pneumologi della Mayo Clinic [17] ed in Europa da autori francesi, inglesi ed italiani [18-25].

L'introduzione negli anni '80 di altre tecniche per il trattamento delle stenosi tracheobronchiali, principalmente del laser, portò ad un temporaneo accantonamento della criochirurgia, la cui utilità, viceversa, è stata poi rivalutata sia come metodica disostruttiva di per se stessa efficace, sia come trattamento adiuvante la chemio- e la radioterapia [26, 27].

■ CRIOTERAPIA ENDOBRONCHIALE: PRINCIPI GENERALI

All'inizio degli anni '60, Cooper et al. stabilirono, in base ad esperimenti in vitro o su animali, che la temperatura ottimale per ottenere la necrosi tissutale debba essere inferiore -20°C , mantenuta per un tempo non inferiore ad un minuto, con l'attuazione dei fondamentali passaggi di congelamento rapido e scongelamento lento, con ripetizione dei cicli in rapida successione [28-30]. Da allora, la natura del danno criochirurgico è stata materia di studio, nel tentativo di definire l'appropriata dosimetria temperatura/tempo dei cicli di congelamento/scongelamento.

Gli effetti distruttivi sul tessuto congelato sono dovuti essenzialmente a due meccanismi: uno immediato, l'altro ritardato. Il primo consiste nell'effetto distruttore diretto dei cicli di congelamento/scongelamento sulle cellule [31]. Il secondo è dovuto al determinarsi di trombosi a tissutale di tipo ischemico ritardato [29, 32].

Con l'abbassamento della temperatura nel range di congelamento, l'acqua va incontro a cristallizzazione, con formazione di un ambiente iperosmotico responsabile del richiamo di liquidi dal compartimento extra- a quello intracellulare [28].

In sintesi, il danno cellulare che si verifica in conseguenza del congelamento è dovuto sia alla formazione di un ambiente intracellulare iperosmotico, sia al danno diretto sulle membrane citoplasmatiche da parte dei cristalli di ghiaccio extracellulari con conseguente entrata di acqua nelle cellule, rigonfiamento delle stesse e rottura delle membrane nucleare e citoplasmatica [33-36]. La stasi vascolare e l'anossia cellulare si sviluppano rapidamente dopo lo scongelamento e sono considerati meccanismi cruciali del danno provocato dal congelamento dei tessuti. Con il raffreddamento del tessuto conseguente alla vasocostrizione si determina diminuzione del flusso sanguigno. In questa fase la circolazione cessa del tutto per poi ristabilirsi con l'innalzamento della temperatura al di sopra di 0°C. Il ripristino del circolo si accompagna ad una breve risposta iperemica con aumento della permeabilità vascolare ed allo sviluppo dell'edema entro poche ore.

L'aumento della permeabilità capillare, l'edema, l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi provocano danno endoteliale e portano alla stasi del circolo in 30-45 minuti [32, 33]. Molti studiosi ritengono che il maggior effetto distruttivo sia da attribuirsi proprio al danno ischemico [1, 2, 32, 37]. I dati disponibili in letteratura, ottenuti mediante studi in vitro, non sono sempre concordanti nel definire la temperatura da raggiungere per ottenere un effetto sicuramente letale, variando questa secondo il tipo delle cellule o dei tessuti sui quali viene impiegata la metodica. Le cellule tumorali, ad esempio, sono generalmente più resistenti alle basse temperature rispetto alle cellule normali [29, 38]. Nel trattamento di tessuti neoplastici, considerando il margine d'errore nell'applicazione clinica rispetto alla sperimentazione "in vitro" o su animali, è consigliabile produrre una temperatura inferiore ai -50°C su tutta l'estensione del tessuto sul quale si voglia raggiungere l'effetto distruttivo [33, 39]. La ripetizione del ciclo intensifica l'effetto necrotizzante perché le cellule, già fortemente danneggiate, subiscono un ulteriore shock fisico-chimico. Le lesioni provocate agli elementi cellulari durante il primo ciclo determinano una maggior conducibilità termica durante il ciclo successivo. La ripetizione del trattamento è in grado di portare alla necrosi fino all'80% del tessuto sottoposto al primo ciclo.

Il volume di tessuto danneggiato dall'applicazione della criosonda è nettamente circoscritto e corrisponde a quello del tessuto congelato. Solo la sua parte centrale è completamente necrotica; la zona marginale, di ampiezza generalmente variabile da 2 a 5 mm, è formata da tessuto parzialmente distrutto, dove l'intervallo di temperatura durante il congelamento era compreso fra 0 e -40°C, e contiene una miscela di cellule vive e morte, con una percentuale maggiore delle prime nelle aree in cui la temperatura era più vicina all'isoterma 0°C che non a quella in cui si è raggiunta una temperatura inferiore a -40°C [39-42]. La necrosi totale della zona centrale del volume trattato conferma l'ipotesi che la stasi vascolare sia la maggior responsabile del danno indotto dal trattamento criogenico [32, 33].

Secondo recenti studi, alcune cellule muoiono a distanza dal trattamento per il fenomeno dell'apoptosi. Gli eventi che scatenano o favoriscono questo meccanismo comprendono la frammentazione del DNA, l'ipo- e l'ipertermia, il rilascio di citochine (es. TNF α), l'ischemia, l'infiammazione e meccanismi immunomediati, quale il reclutamento di macrofagi. Questa osservazione porta ad ipotizzare che l'esposizione a basse temperature sarebbe da sola insufficiente a causare la distruzione completa delle cellule non solo nella zona marginale del tessuto congelato, ma anche all'interno dell'area centrale necrotica e che l'apoptosi giocherebbe quindi un ruolo importante nella genesi del danno criogenico a tutti i livelli del tessuto trattato [42-44]. La scelta del criogeno e della dimensione della sonda sono importanti e debbono essere adeguati all'estensione della zona da trattare. Quanto maggiore è la dimensione della sonda, tanto maggiore è il volume di tessuto che può essere congelato.

■ GLI APPARECCHI PER CRIOCHIRURGIA

Un'analisi delle varie tecniche d'intervento criochirurgico conduce alla determinazione delle caratteristiche funzionali e dimensionali dell'apparecchio che meglio si adatta ad ogni singola applicazione, pur nell'ambito di caratteristiche comuni a tutti gli apparecchi per criochirurgia.

L'apparecchio dev'essere polivalente, al fine di rispondere adeguatamente alle esigenze poste dalla vasta tipologia degli interventi effettuabili e deve pertanto permettere l'utilizzo di differenti tipi di terminale (sonde) su una base comune, nonché di variare la potenza criogenica.

I terminali devono essere leggeri e maneggevoli, di dimensioni variabili per permetterne l'utilizzo in endoscopia flessibile e rigida. Debbono inoltre essere facilmente sterilizzabili ed esenti da rischi di folgorazione ed esplosione. Le parti del terminale non a diretto contatto con i materiali biologici trattati devono essere termicamente isolate. L'apparecchio dev'essere d'uso semplice ed immediato, al fine di ridurre al minimo le possibilità di errore tecnico nel corso dell'intervento.

Classificazione degli apparecchi per criochirurgia

I criteri di classificazione degli apparecchi per criochirurgia possono essere basati sia sul tipo dell'applicazione chirurgica cui sono destinati, sia su un'analisi di tipo fisico-tecnico che consideri le trasformazioni termodinamiche provocanti l'effetto criogenico e le caratteristiche dei fluidi refrigeranti impiegati. L'azoto liquido è oggi scarsamente utilizzato: assai più diffuso è l'impiego del protossido d'azoto (N_2O) che, passando dalla pressione in cui si trova nel contenitore (bombola), alla pressione atmosferica va incontro, per l'effetto Joule-Thompson, a raffreddamento a $-89,5^\circ C$, determinando una temperatura di circa $-70^\circ C$ alla punta della criosonda.

■ TECNICA D'INTERVENTO

L'intervento può essere effettuato mediante sonde flessibili attraverso fibro-broncoscopio [45] o, più comunemente, in broncoscopia rigida [1-5, 8, 9, 11, 15, 16].

Personalmente, riteniamo che quest'ultima metodica sia assai più sicura ed efficace, anche perché consente di praticare la disostruzione meccanica altrimenti impossibile, e permette inoltre di somministrare ossigeno durante l'intervento, di aspirare sangue, secrezioni e frammenti di tessuto con aspiratori di dimensioni adeguate, nonché di controllare un'eventuale emorragia mediante instillazione di sostanze vasoattive (adrenalina 1/1000) o mediante tamponamento bronchiale.

L'intervento è condotto in sala operatoria attrezzata con circuito di aspirazione dei gas.

Il paziente è sottoposto ad anestesia generale, in respiro



Fig. 1. Carcinoma epidermoide del bronco intermedio

spontaneo. Il terminale della criosonda può essere infisso nel tessuto da trattare o esservi posto a contatto laterale. Si effettuano tre cicli di congelamento della durata di 2 min ciascuno, al termine di ognuno dei quali è ben visibile l'area congelata, sotto forma della cosiddetta "ice-ball" (Figg. 1-4). Ogni ciclo è seguito da scongelamento lento, che si considera ultimato quando il tessuto riprende il proprio normale colore e la *ice-ball* alla punta della sonda non è più visibile del tutto [21-24, 46].

L'alternanza dei cicli di congelamento/scongelamento induce morte cellulare da shock termico.

L'intervento ha una durata di 20-30 min. Nella maggior parte dei casi, il paziente può essere dimesso in giornata, se non vi sono altri motivi per prolungarne il ricovero.

La necrosi tissutale da criogeno è completa, per i già citati motivi di danno vascolare, soltanto dopo almeno otto giorni dall'applicazione. Trascorso tale periodo, viene ripetuta la broncoscopia rigida allo scopo di rimuovere meccanicamente (*coring out*) il tessuto reso necrotico dalla criolisi [49] e per ripetere il trattamento in aree adiacenti di parete bronchiale, se necessario.



Fig. 2. Stesso caso con criosonda infissa ed *ice-ball*



Fig. 3. Carcinoide della trachea distale



Fig. 4. Stesso caso con criosonda infissa ed *ice-ball*

INDICAZIONI

Da quanto è già stato detto nella descrizione del meccanismo d'azione delle basse temperature sui tessuti, si evince come questi risultino tanto più criosensibili quanto maggiori siano in essi la cellularità ed il contenuto d'acqua. Per questa ragione, patologie quali le stenosi cicatriziali ed i tumori benigni non rientrano tra le indicazioni alla crioterapia, che sono date invece dalle neoplasie maligne, anche con associata componente infiltrativa, di tumore o carcinoma adenideo-cistico, di tumori carcinoidi e di carcinoma in situ [47, 48]. Ovviamente, il trattamento endoscopico di patologie tumorali deve essere riservato a forme inoperabili o con intento pu-

ramente palliativo. Sono escluse dal trattamento le forme tumorali in cui l'ostruzione bronchiale sia dovuta in misura superiore al 75% a compressione estrinseca [20-23].

Se l'indicazione è posta correttamente e la selezione dei casi risulta quindi appropriata, i risultati attesi per la crioterapia non si discostano sensibilmente da quelli propri di altre metodiche di distruzione tracheobronchiale, consentendo questa un miglioramento dei sintomi quali tosse, dispnea ed emottisi in circa due terzi dei pazienti [18, 21, 29, 45] e comportano, di conseguenza, un miglioramento dell'indice di *performance status*, generalmente compromesso in questi soggetti. Nella sequenza fotografica sono riportati alcuni casi da noi trattati (Figg. 1-6).

Il trattamento crioterapico può naturalmente essere integrato con altre metodiche di intervento endoscopico quali la laserterapia, la coagulazione con argon-plasma, l'elettrocoagulazione, la brachiterapia endoluminale [26, 44] e, soprattutto, con l'introduzione di stents tracheobronchiali [22, 23].



Fig. 5. Carcinoma adenoido cistico della giunzione tracheobronchiale sinistra



Fig. 6. Stesso caso dopo criolisi e resezione meccanica

■ VANTAGGI E SVANTAGGI

Il principale vantaggio della crioterapia è rappresentato indubbiamente dall'elevato margine di sicurezza operativa. Per quanto detto a proposito del meccanismo d'azione, infatti, la parete bronchiale, per la sua struttura fibro-miocartilaginea, risulta pressoché insensibile al meccanismo di danno criogenico, anche se sottoposta ad applicazioni ripetute e protratte, pertanto il trattamento può essere effettuato anche su bronchi di piccolo diametro ed a parete sottile. Maywand et al. [23] riportano un solo caso di fistola broncopleurica su oltre 2000 trattamenti effettuati.

La criosonda può inoltre essere impiegata con successo per rimuovere dalle vie aeree materiali estranei friabili -quali, ad esempio, residui alimentari- sfruttando il fenomeno della crioadesione, che si verifica al primo accenno di comparsa della *ice-ball*, dopo qualche secondo di erogazione del gas. Noi stessi operammo con successo, con tale metodo, la rimozione di un grosso frammento di vetro inalato da un paziente psichiatrico e "incarcerato" nel bronco intermedio [50].

Il basso costo d'acquisto dell'apparecchiatura e del protossido d'azoto, la robustezza delle sonde multiuso ed il fatto che non si richiedano particolari protezioni né dei locali né del personale, rendono la metodica interessante anche sotto il profilo economico.

Per contro, alla luce di quanto esposto, ne sono evidenti i limiti, il più importante dei quali è rappresentato dalla lentezza del meccanismo d'azione, che rende questa tecnica non utilizzabile nel caso di stenosi respiratoria critica. L'altro importante svantaggio è dato dal fatto che la risposta al trattamento è variabile secondo le caratteristiche del tessuto, e ciò costituisce un'ulteriore limitazione al suo utilizzo in pneumologia interventistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Gage A, Baust J (1998) Mechanism of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 37:171-186
2. Baust J, Chang Z (1995) Underlying mechanism of damage and new concepts in cryosurgical instrumentation. In: Homasson JP (ed) *Cryosurgery: mechanism and applications*. International Institute de Refrigeration, Paris, pp 21-36
3. Taylor MJ, Grout BW, Morris GJ (1987) *The effects of low temperatures on biological systems*. Edward Arnold, London
4. Mazur P (1963) Kinetics of water loss from cells at subzero temperatures and the likelihood of intracellular freezing. *J Gen Physiol* 47:347-369
5. Mazur P (1984) Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am J Physiol* 247:C125-C142
6. Meryman HT (1966) *Cryobiology*. Academic Press, New York
7. Sherman JK (1962) Survival of higher animal cells after the formation and dissolution of intracellular ice. *Anatom Rec* 144:171-189
8. Bellman S, Ray JA (1956) Vascular reactions after experimental cold injury. *Angiology* 7:339-367
9. Farrant J, Walter CA (1977) The cryobiological basis for cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol* 3:403-407
10. McGrath JJ, Carvalho EG, Huggins C (1975) An experimental comparison of intracellular ice formation and freeze-thaw survival of HeLa S-3 cells. *Cryobiology* 12:540-550
11. Tatsutani K, Rubinsky B, Onik G, Dahiya R (1996) The effect of thermal variables on frozen human prostatic adenocarcinoma cells. *Urology* 48:441-447
12. Whittaker D (1974) Ice crystals formed in tissue during cryosurgery. *Cryobiology* 11:202-217
13. Whittaker D (1978) Electron microscopy of the ice crystals formed during cryosurgery: relationship to duration of freeze. *Cryobiology* 15:603-607
14. Smith J, Fraser J (1974) An estimation of tissue damage and thermal history in the cryolesion. *Cryobiology* 11:139-147
15. Smith J, Fraser J, MacIver AG (1978) Ultrastructure after cryosurgery of rat liver. *Cryobiology* 15:426-432
16. Jacob G, Kurzer M, Fuller B (1985) An assessment of tumor cell viability after in vitro. *Cryobiology* 22:417-426
17. Neel HB, Ketcham AS, Hammond WG (1971) Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. *Arch Surg* 45-48
18. Vergnon JM (1999) Techniques d'endoscopie thérapeutique. *Rev Mal Respir* 16:699-702
19. Bardet E, Moro-Sibilot D, Le Chevalier T et al (2001) Standards, options and recommendations for the management of locally advanced non small cell lung carcinoma. *Bull Cancer* 88:369-387
20. Vergnon JM (1995) Traitement palliatif de l'obstruction bronchique tumorale. Pour qui? Pourquoi? Comment?. *Rev Mal Resp* 12:331-334
21. Maiwand MO, Homasson JP (1995) Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med* 16:427-443
22. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM et al (1993) Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis: indications, limits, personal experience. *Chest* 103:472-475
23. Maiwand MO (2001) Endobronchial cryosurgery. *Surg Clin N Am* 11:791-811
24. Cahan W (1965) Cryosurgery of malignant and benign tumors. *Fed Proc* 24:S241-S248
25. Vergnon JM (1995) How I do it: bronchoscopy cryotherapy. *J Bronchology* 2:323-327
26. Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E et al (1992) Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 102:1436-1440
27. Gage A, Koepf S, Wehrle D, Emmings F (1965) Cryotherapy for cancer of the lip and oral cavity. *Cancer* 18:1646-1651
28. [No authors listed] (1987) Temperature and animal cells. Proceedings of a meeting. Durham, England, 10-12 September 1986. *Symp Soc Exp Biol* 41:1-460
29. Onik G, Cohen J, Zakbar J, Porterfield B (1988) US characteristics of frozen prostate. *Radiology* 168:629-631
30. Sherman JK (1962) Survival of higher animal cells after the formation and dissolution of intracellular ice. *Anat Rec* 144:171-189
31. Gage AA, Guest K, Montes M et al (1985) Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 22:175-182

32. Poppendiek HF, Randall FR, Breeden JA et al (1966) Thermal conductivity measurements and prediction for biological fluids and tissues. *Cryobiology* 3:318-327
33. Bischof JC, Smith D, Pazhayannur PV et al (1997) Cryosurgery of Dunning AT-1 rat prostate tumor: thermal, biophysical, and viability response at the cellular and tissue level. *Cryobiology* 34:42-69
34. Wong WS, Chinn DO, Chinn M et al (1997) Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma: results and complications. *Cancer*. 79:963-974
35. Sheski FD, Mathur PN (1999) Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy. *Clin Chest Med* 20:123-138
36. Ponder E (1962) The coefficient of thermal conductivity of blood and various tissues. *J Gen Physiol* 45:545-551
37. Mazur P, Rand R, Rinfret A (1968) Cryosurgery. Von Leden H Editors, Springfield
38. Cooper IS (1965) Cryogenic surgery for cancer. *Fed Proc* 24:S237-S240
39. Gage AA (1978) Experimental cryogenic injury of the palate. Observation pertinent to the cryosurgical destruction of tumors. *Cryobiology* 15:415-425
40. Rivoire ML, Voiglio EJ, Kaemmerlen P, Molina G (1996) Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 61:242-248
41. Stewart GJ, Preketes A, Horton M, Ross WB (1995) Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. *Cryobiology* 32:215-219
42. Dilley AV, Dy DY, Warlters A et al (1993) Laboratory and animal model evaluation of the Cryotech LCS 2000 in hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 30:74-85
43. Baust JG, Hollister W, Mathews A, Van Buskirk R (1997) Gene-regulated cell death follows cryosurgery. *Cryobiology* 35:322
44. Sheets E, Yeh J (1997) The role of apoptosis in gynaecological malignancies. *Ann Med* 29:121-126
45. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF et al (1996) Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest* 112:718-723
46. Noppen M (2002) Interventional palliative treatment options for lung cancer. *Ann Oncol* 13[Suppl 4]:247-250
47. Sheski FD, Mathur PN (2000) Endoscopic treatment of early-stage lung cancer. *Cancer Control* 7:35-44
48. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM (2001) Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 120:26-31
49. Mathisen DJ, Grillo HC (1989) Endoscopic relief of malignant airways obstruction. *Ann Thorac Surg* 48:469-475
50. Marasso A, Gai R, Protta R (1995) An unusual case of foreign bodies in the bronchial tree. *J Bronchol* 2:339-340

37 Brachiterapia endobronchiale

Carlo Mereu, Paolo Panagà

■ INTRODUZIONE

■ METODOLOGIA

■ INDICAZIONI ALLA BRACHITERAPIA

■ CONTROINDICAZIONI

■ ASPETTI CLINICI

■ DISCUSSIONE

- Trattamento curativo

- Trattamento palliativo

■ INTRODUZIONE

Per brachiterapia endobronchiale si intende l'applicazione di terapia radiante direttamente su lesioni endobronchiali, tramite un impianto interstiziale permanente di semi radioattivi o il posizionamento temporaneo di una sonda "afterloading" a livello endoluminale.

La radioterapia esterna, in pazienti operabili dal punto di vista tecnico ma non da quello medico, raggiunge un controllo locale a lungo termine nel 30%–60% dei pazienti [1, 2] ed i migliori risultati si sono avuti utilizzando alte dosi (>6500 cGy) [3, 4].

La tecnica consente di erogare dosi radianti selettive sulla neoplasia, minimizzando l'esposizione delle strutture limitrofe radiosensibili, quali il polmone sano, il cuore ed il midollo spinale, ottimizzando quello che viene definito "therapeutic ratio" (dose totale di radiazione necessaria per eradicare il tumore/dose massima tollerata dai tessuti sani circostanti) [5].

Nella brachiterapia endobronchiale inizialmente furono utilizzate le basse dosi [6] che successivamente furono sostituite dall'impiego delle alte dosi (HDR>10 cGy/h) che permisero una minore durata d'esposizione a costo di un maggiore frazionamento della dose [7, 8].

La brachiterapia endobronchiale trova indicazione nel trattamento dei NSCLC e può essere eseguita con intenti radicali negli "early" non reseccabili [9, 10], senza estensione esoluminale, o a scopo palliativo, nell'ostruzione endobronchiale di tumori primitivi o secondari endoluminali, da sola o associata ad altri trattamenti disostruttivi, con miglioramento sintomatico nel 70%-80% dei casi [7, 11].

■ METODOLOGIA

La tecnica può essere eseguita in pazienti ricoverati (30-72 ore), erogando frazioni a basse dosi di emissioni radianti in tempi lunghi, o, più comunemente, in pazienti ambulatoriali con somministrazione in tempi brevi di alte dosi frazionate in sessioni multiple; in questo caso il ra-

di isotopo di prima scelta è l'iridio¹⁹²; non esistono standard relativi alle dosi ottimali da erogare ed al loro frazionamento; gli schemi più comuni prevedono l'applicazione di cinque frazioni settimanali, o l'iperfrazionamento che consiste in una o due applicazioni giornaliere per due giorni consecutivi.

La procedura prevede l'esecuzione di una broncoscopia con strumentario flessibile preferibilmente per via trans-nasale, in anestesia locale con sedazione monitorata; dopo l'esplorazione dell'albero tracheobronchiale si introduce, attraverso il canale operativo del broncoscopio, il catetere "afterloading", che viene posizionato nel bronco sede della neoplasia ed ivi ancorato (Fig. 1).

Successivamente si rimuove il broncoscopio lasciando in sede il catetere, quindi, previo controllo fluoroscopico del corretto posizionamento endobronchiale (Fig. 2), si procede alla pianificazione del trattamento con studio dosimetrico (Fig. 3), ultimamente migliorato con l'utilizzo di tecniche di tomografia assiale tridimensionale [12] ed alla somministrazione delle dosi radianti.

In caso di trattamento brachiterapico associato ad altra terapia endobronchiale disostruttiva o coagulativa, il posizionamento del catetere "afterloading" può essere effettuato in corso di broncoscopia rigida in anestesia generale.

La brachiterapia può essere associata ad altre metodiche di trattamento endobronchiale quali l'elettrocoagulazione, la crioterapia, la resezione con laser fototermico e può inoltre essere seguita da inserzione di stent endobronchiali.

La brachiterapia endobronchiale è stata anche utilizzata, ad alte dosi e CT-guidata, per trattare piccoli carcinomi periferici inoperabili dal punto di vista medico [13].

Tale tecnica prevede:

- videobroncoscopia CT-assistita;
- con pinza biptica (lesioni più grandi) o con ago da citologia (lesioni più piccole) si trapassa la lesione canalizzando il bronco tributario (eventuale 0,2 ml di bario al 100% in H₂O instillato nell'ago);
- si introduce un introduttore con sorgente d'irradiazione "finta": paziente in radiologia;
- Rx del torace in 2 proiezioni e calcolo dosi: sostituzione sorgente "finta" con iridio¹⁹².



Fig. 1. Catetere *afterloading* nel bronco superiore destro



Fig. 2. Controllo fluoroscopico di catetere *afterloading*



Fig. 3. Stesso caso della figura precedente: curve di isodose

INDICAZIONI ALLA BRACHITERAPIA

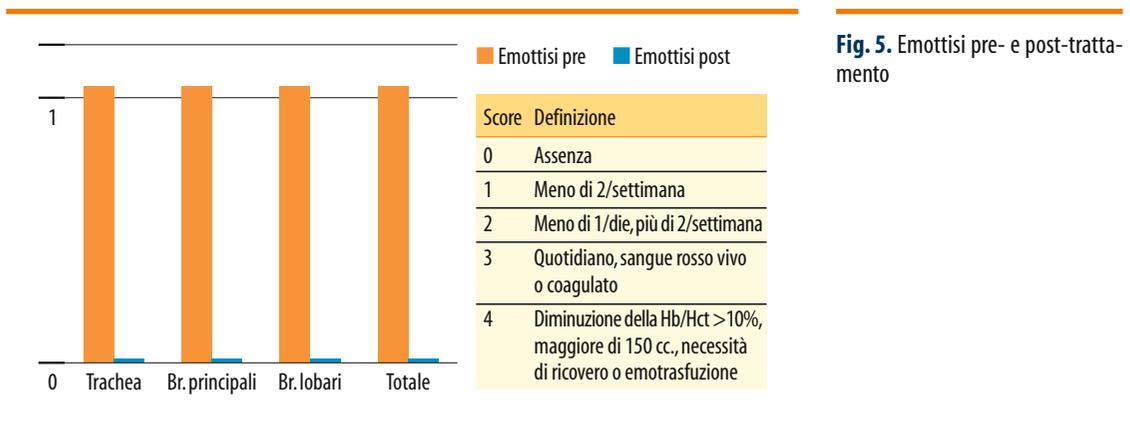
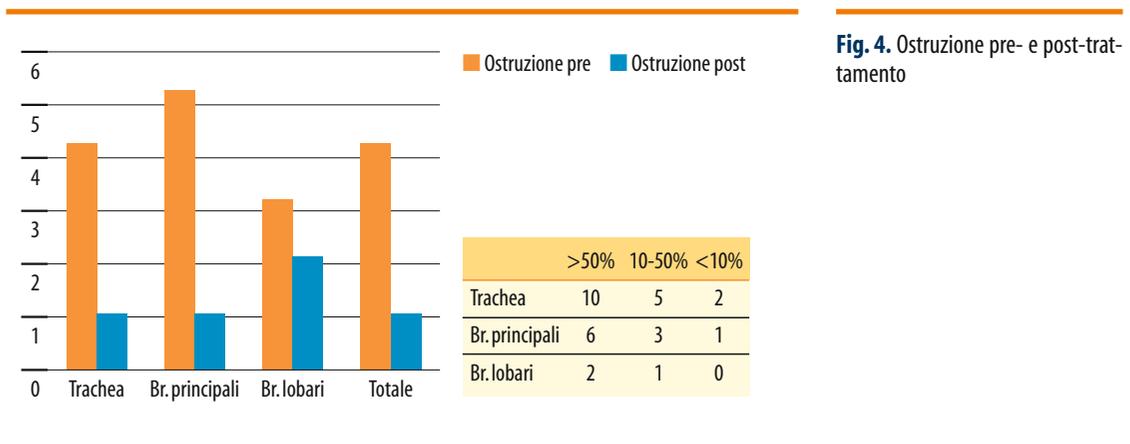
- Trattamento ad intenti curativi in tumori primitivi che non possono essere asportati chirurgicamente o non possono essere trattati con radioterapia esterna.
- Trattamento ad intento palliativo per l'ostruzione da parte di tumori endobronchiali primari o metastatici.

CONTROINDICAZIONI

- Fistola bronchiale.
- Infiltrazione esofagea.

ASPETTI CLINICI

Viene di seguito riportata l'esperienza di Orsatti et al. [14] relativa ai risultati ottenuti con la brachiterapia sull'ostruzione (Fig. 4), sull'emottisi (Fig. 5), la tosse (Fig. 6), e la dispnea (Fig. 7), mentre nella Tabella 1 vengono riportati gli eventi avversi comparsi dopo il trattamento.



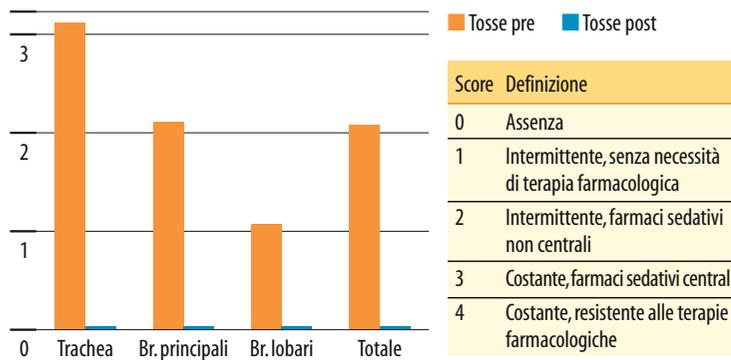


Fig. 6. Tosse pre- e post-trattamento

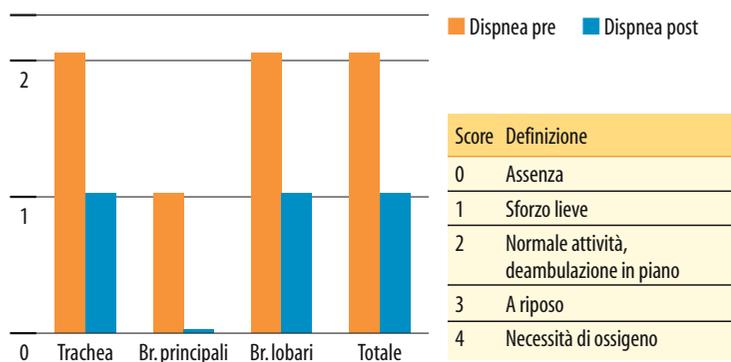


Fig. 7. Dispnea pre- e post-trattamento

Precoci (temporaneo peggioramento dei sintomi)	4
Tardivi	0

Tabella 1. Side effects

Le caratteristiche dell'apparecchio utilizzato, in tale esperienza, l'isotopo, le frazioni, il numero dei trattamenti, le associazioni con la laserterapia e la sopravvivenza media sono riportate nelle Tabelle 2 e 3.

Apparecchio	Microselectron
Isotopo	Iridio ¹⁹²
Dose	1500 cGy (ad 1 cm dall'asse)
Frazioni	1

Tabella 2. Caratteristiche generali del trattamento brachiterapico

	Totale	Trachea	Br. principali	Br. lobari
N° trattamenti	29	3	12	5
Associazione con laserterapia	9	3	4	2
Sopravvivenza (mesi)	6,6	11	5,5	6,5

Tabella 3. Caratteristiche generali del trattamento brachiterapico

Dai dati sopra riportati è evidente che i migliori risultati in termini di controllo dell'ostruzione lo si ottiene nelle grosse vie aeree (trachea e grossi bronchi); ciò è da imputare probabilmente allo sviluppo endoluminale ed intramurale dell'infiltrazione neoplastica, mentre nelle vie aeree di medio calibro (bronchi lobari) è da considerare l'interessamento anche del parenchima polmonare circostante; si può altresì notare come si sia ottenuto un controllo totale dei sintomi emottisi e tosse, mentre nella dispnea il miglior controllo è stato ottenuto nelle ostruzioni localizzate nei bronchi principali. Il trattamento è stato ben tollerato, essendosi verificati solo in 4 casi, entro le 48 ore successive, temporanei peggioramenti precoci dei sintomi, ben controllati con terapia farmacologica di supporto.

DISCUSSIONE

Tattamento curativo

I candidati per il trattamento curativo sono essenzialmente pazienti con tumori endobronchiali in stadio iniziale (*early stage*) che non sono considerati candidati per resezione chirurgica o radiazione esterna a causa di comorbidità o posizione del tumore.

Le indicazioni ed i risultati della brachiterapia come terapia curativa sono paragonabili a quelli segnalati per la terapia fotodinamica: controllo macro e microscopico del 72%-79% a 2 mesi e del 63% ad un anno con una sopravvivenza media di 23 mesi [15, 16].

Al contrario la brachiterapia palliativa ha dimostrato uno scarso controllo sia macro e microscopico (29% e 10% a 2 mesi) che sulla sopravvivenza media (5 mesi) [16].

È stata inoltre valutata la possibilità di erogare trattamenti brachiterapici come consolidamento di applicazioni di radioterapia esterna a dosi massimali radicali; a tale proposito Huber et al. [17] hanno riportato risultati di un "trial" in cui sono stati randomizzati 98 pazienti con cancro polmonare NSCLC inoperabile cui è stata somministrata o radioterapia esterna o brachiterapia endobronchiale. Mentre nel gruppo brachiterapia è stato osservato un periodo più lungo di controllo locale, la sopravvivenza fra i due gruppi non presentava nessuna differenza significativa [17].

Mantz et al. [18] hanno valutato controllo locale ed effetti collaterali di una brachiterapia (a basse o alte dosi) associata ad una radioterapia esterna in 39 pazienti con NSCLC tecnicamente reseccabile, ma inoperabile dal punto di vista medico (T1-2); il follow-up medio è stato di 17 mesi, con un range tra 5 e 65 mesi.

I piani di trattamento prevedevano dosi totali che andavano dai 1000 ai 3000 cGy, le dosi per frazione da 400 a 900 cGy ed il numero delle razioni da 2 a 4.

La brachiterapia è stata effettuata durante (26 pazienti) o dopo (13 pazienti) la radioterapia esterna.

La radioterapia esterna da sola ha determinato una probabilità di controllo locale ad 1,3 e 5 anni pari rispettivamente al 72%, al 43% ed al 32%; in associazione alla brachiterapia le sopravvivenze medie sono state rispettivamente dell'84%, 58% e 58%.

Considerando poi l'effetto delle "basse" (<6500 cGy) rispetto alle "alte" dosi (≥6500 cGy) di radioterapia esterna, la probabilità di controllo locale risultava ad 1, 3 e 5 anni rispettivamente dell'80%, 67% e 67% contro il 100%.

Trattamento palliativo

Il trattamento brachiterapico può essere indicato a scopo palliativo nel controllo di sintomi in soggetti con NSCLC in stadio avanzato cui non è possibile somministrare trattamenti standard radio-chemioterapici o in quanto non candidabili ad ulteriori terapie radianti esterne, a causa della limitata tolleranza del tessuto normale, o per la presenza di comorbilità, o come trattamento di consolidamento.

In una revisione di studi condotti fra il 1985 ed il 1994, Villaneuva et al. [19] hanno segnalato che il trattamento brachiterapico endobronchiale palliativo è risultato efficace nel 60%-100% di pazienti relativamente al controllo di sintomi quali l'emottisi, la tosse e la dispnea e la risoluzione di ostruzioni del lume bronchiale, di atelettasie e di polmoniti ostruttive. La sopravvivenza mediana di questi pazienti generalmente non supera i 9 mesi e nessuno studio ha indicato che la brachiterapia endobronchiale migliora il tasso di sopravvivenza [17, 18].

Non esistono "trials" di confronto tra le differenti metodiche di trattamento palliativo, quali brachiterapia, terapia fotodinamica, laser terapia e crioterapia, per cui non è possibile indicare, mediante criteri di evidenza oggettivi, quale di tali metodiche sia più efficace nel controllo locale della malattia o se combinazioni di esse sia in grado di offrire migliori risultati.

La scelta della modalità può dipendere dal disponibilità locale e dalla perizia del singolo medico [18].

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ et al (1989) Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 14:89-94
2. Graham PH, Stat GM, Langlands AO (1995) Radical radiotherapy for early non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:261-266
3. Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH et al (1993) Local control in medically inoperable lung cancer; an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:507-516
4. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH et al (1996) Medically inoperable lung carcinoma: the role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 6:98-104
5. Harrison LB, Enker W, Anderson LL (1995) High dose rate intraoperative radiation therapy for colorectal cancer (part 2). *Oncology* 9:737-755
6. Mendiondo OA, Dillon M, Beach LJ (1983) Endobronchial brachytherapy in the treatment of recurrent bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:579-583
7. Fowler JF (1989) The radiobiology of brachytherapy. In: *Brachytherapy HDR and LDR (Proceedings Brachytherapy Meeting, May 1989, Dearborn, Mich)*. Nucletron Corp, Columbia, 122-137
8. Speiser BL, Spratling L (1993) Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:579-587
9. Macha HN, Wahler B, Reichle C et al (1995) Endobronchial radiation therapy for obstruction malignancies: 10 years experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung* 173:271-280
10. Tredaniel J, Hennequin C, Zalman G et al (1994) Prolonged survival after high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. *Chest* 105:767-772

11. Goldman JM, Bulman AS, Rathmell AJ et al (1993) Physiological effect of endobronchial radiotherapy in patients with major airway occlusion by carcinoma. *Thorax* 48:110-114
12. Taulelle M, Chauvet B, Vincent E et al (1999) Bronchial brachytherapy. *Rev Mal Respir* 16:609-618
13. Kobayashi T, Kaneko M, Sumi M et al (2000) CT-assisted transbronchial brachytherapy for small peripheral lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 30:109-112
14. Orsatti M, Verna A, Cavagnetto F et al (1995) La brachiterapia endobronchiale nella palliazione del carcinoma broncogeno. *Radiol Med* 90:364
15. Perol M, Caliandro R, Pommier P et al (1997) Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose-rate brachytherapy. *Chest* 111:1417-1423
16. Nori D, Allison R, Kaplan B et al (1993) High dose-rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. *Chest* 104:1006-1011
17. Huber RM, Fischer R, Hautmann H et al (1997) Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:533-540. PMID 9231677. UI 97375360
18. Mantz CA, Dosoretz DE, Rubenstein JH et al (2004) Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: a matched-pair analysis. *Brachytherapy* 3:183-190.
19. Villanueva AG, Lo TCM, Beamis JF (1995) Endobronchial brachytherapy. *Clin Chest Med* 16:445-454

38 Terapia fotodinamica

Marco Patelli, Rocco Trisolini, Daniela Paioli

- INTRODUZIONE
- TECNICA
- INDICAZIONI

- RISULTATI NELLA TERAPIA DEL CARCINOMA BRONCOGENO IN FASE “EARLY”
- CONCLUSIONI

■ INTRODUZIONE

La fotochemioterapia o terapia fotodinamica (PDT, *photodynamic therapy*) è un metodo fisico-chimico per il trattamento locale delle neoplasie. La metodica si basa sull'impiego di sostanze fotosensibili quali l'ematoporfirina (HP) o suoi derivati che, somministrate per via sistemica, vengono selettivamente accumulate e trattenute più a lungo di quanto non accada nei tessuti sani dai tessuti in rapida crescita, quindi anche ed in particolare dai tessuti neoplastici [1, 2]. Dopo somministrazione per via endovenosa tali sostanze diffondono in tutto l'organismo ma, mentre sono rapidamente eliminate dai tessuti sani e normali, rimangono più a lungo localizzate in quelli neoplastici dove, a distanza di 48-72 ore, mantengono una concentrazione maggiore di 5-6 volte rispetto ai tessuti sani circostanti. Questa proprietà rende gli emoderivati utili markers delle lesioni neoplastiche a consente di impiegare la citotossicità legata alla attivazione attraverso la luce di questi composti a fini terapeutici. Se la lesione neoplastica contenente HP viene opportunamente illuminata con luce di lunghezza d'onda di 630 nm l'attivazione della HP determina la necrosi del tessuto che la contiene (Fig. 1). L'attivazione della HP da parte dell'energia luminosa determina una serie di eventi estremamente rapidi attraverso una reazione fotochimica con produzione di ossigeno “singoletto” responsabile di numerosi danni cellulari ed in grado di causare la necrosi del tessuto.

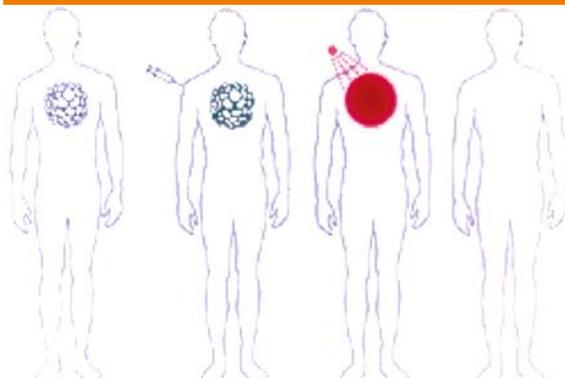


Fig. 1. L'HP iniettata per ev si concentra nella lesione neoplastica. L'irraggiamento con luce laser di 630 nm di opportuna potenza determina la attivazione dell'HP e la necrosi della lesione

L'ossigeno singoletto interferisce con numerosi processi biologici cellulari come la replicazione e la riparazione degli acidi nucleici [3], la respirazione cellulare e la sintesi proteica [4], le funzioni di membrana [5]. Inoltre, il danno tessutale indotto dalla fotosensibilizzazione dell'HP è causato dalla compromissione del microcircolo della lesione con presenza di alterazioni subendoteliali delle pareti capillari dell'area neoplastica [6]. La luce usualmente impiegata per la PDT è la luce laser: a scopo terapeutico possono essere impiegati diversi tipi di laser: il laser a vapori d'oro, l'argon-dye laser o il laser a diodi in grado di generare una luce di lunghezza d'onda di 630 nm (Fig. 2). La curva di assorbimento della HP in relazione alle diverse lunghezze d'onda della luce incidente mostra un massimo assorbimento a 405 nm (lunghezza d'onda impiegata per la fotosensibilizzazione selettiva, cioè per ottenere la fluorescenza a scopo diagnostico). Per attivare la HP ed innescare gli effetti fotodinamici si impiegano invece lunghezze d'onda superiori a 600 nm che, poco assorbite, possono penetrare in profondità nei tessuti assicurando un migliore effetto terapeutico [7].

Dopo PDT si osservano effetti biologici tissutali selettivi per uno spessore di 5-15 mm [8], mentre nel tessuto sano circostante l'intensità della reazione è poco severa o addirittura assente.



Fig. 2. Argon-dye laser: la luce rossa (630 nm) generata dal laser viene condotta con una fibra flessibile di quarzo attraverso il fibrobroncoscopio all'interno dell'albero bronchiale

TECNICA

La maggior parte dei lavori pubblicati sulla PDT sono stati condotti con la somministrazione per via endovenosa di HP alla dose di 5,0 mg/Kg o derivati dell'HP alla dose di 2,5 mg/Kg. Dal 1990 è stato impiegato anche un farmaco a base di *porfirmer sodium* (photofrin). Dopo 48-72 ore dalla iniezione ev del farmaco la terapia è stata condotta con luce di 630 nm (argon dye laser o laser a diodi) o di 628 nm (laser a vapori d'oro): è stata impiegata una potenza di 300-600 mW per un tempo variabile da 5 a 25 min a seconda del farmaco iniettato con erogazione di una dose stimata di 360 J/cm². La procedura è condotta usualmente in anestesia locale con broncofibroscopio: attraverso il canale operativo dello strumento viene introdotta una fibra di quarzo in grado di condurre la luce laser senza perdite significative di potenza; la luce laser viene erogata da una punta a spot in caso di lesioni circoscritte o da una punta cilindrica con illuminazione a 360 gradi in caso di lesioni parietali più estese. Nelle lesioni estese sono necessarie sedute broncoscopiche di toilette nei giorni seguenti la terapia per rimuovere la fibrina ed i tessuti necrotici che possono indurre fenomeni ostruttivi anche severi.

INDICAZIONI

Le possibilità terapeutiche della PDT nei tumori maligni sono note da tempo [9]. In virtù delle caratteristiche selettive della PDT le indicazioni terapeutiche elettive in endoscopia bronchiale sono le lesioni precancerose ed i tumori in stadio iniziale (“*early stage central type lung cancer*”) [10].

Alcuni autori [11, 12] hanno proposto la PDT a scopo palliativo in pazienti con carcinomi tracheobronchiali in stadio avanzato con presenza di ostruzione e sviluppo extrabronchiale associando la PDT alla radiochemioterapia ed alla terapia endoscopica con Nd-YAG laser [13].

In questi pazienti la PDT è efficace nel migliorare i sintomi. Dopo PDT nei tumori broncogeni avanzati sono state segnalate emottisi non fatali nel 18% dei casi e fatali nel 2,2% [14]. La esistenza di tecniche più efficaci, come il laser termico, hanno fatto quasi ovunque abbandonare queste indicazioni.

La PDT è stata proposta allo scopo di aumentare le indicazioni ed estendere le possibilità chirurgiche, riducendo le estensioni delle resezioni chirurgiche e preservando parenchima polmonare [15]. La metodica è stata infine proposta nella terapia endoscopica della papillomatosi laringotracheale con buona prospettiva di successo [16].

RISULTATI NELLA TERAPIA DEL CARCINOMA BRONCOGENO IN FASE “EARLY”

Il carcinoma squamoso in fase *early* è stato definito come una lesione radiologicamente occulta che è confinata all’interno della cartilagine bronchiale. La diagnosi può essere condotta con l’esame citologico dell’escreato in pazienti ad alto rischio e con metodiche broncoscopiche: oltre all’esame in luce bianca sono impiegate le tecniche ad autofluorescenza (AFL) [17] per una migliore evidenziazione delle lesioni e la ultrasonografia endobronchiale (EBUS) [18] per valutare la profondità dell’invasione neoplastica nella parete del bronco. Il carcinoma in fase “*early*” può presentarsi come lesione superficiale o nodulare (Fig. 3).

Tradizionalmente la terapia delle lesioni neoplastiche è chirurgica. Anche in caso di neoplasie molto piccole, la lobectomia viene effettuata nel 70% dei casi [19]. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dopo resezione chirurgica è del 70% in caso di NSCLC in stadio IA e del 90% nel “carcinoma in situ”. “La terapia endoscopica può rappresentare una possibile alternativa se in grado di assicurare risultati sovrapponibili alla terapia chirurgica con riduzione della mortalità e morbilità operatoria e riduzione dei costi. Attualmente la PDT sembra rappresentare l’approccio migliore.” [20].

La risposta alla terapia con PDT delle lesioni neoplastiche in fase *early* viene valutata a tre mesi in tre gradi:

- completa risposta (CR) se non si osserva tumore residuo microscopicamente e microscopicamente dopo biopsia (Fig. 4);



Fig. 3. Carcinoma squamoso in fase *early*: superficiale e nodulare



Fig. 4. Carcinoma squamoso superficiale del bronco lobare inferiore destro alla diagnosi, a 15 giorni dalla seduta di PDT (necrosi selettiva) e a tre mesi dalla terapia (risposta completa)

- remissione/risposta parziale (PR) se vi è stata una riduzione macroscopica >50% pur in assenza di negativizzazione istologica;
- risposta assente (NR) in caso di riduzione della neoplasia <50%.

Dopo PDT si osservano lesioni istologiche di degenerazione tissutale con picnosi nucleare e processi di riparazione con presenza di tessuto di granulazione e fibrina (Fig. 5).

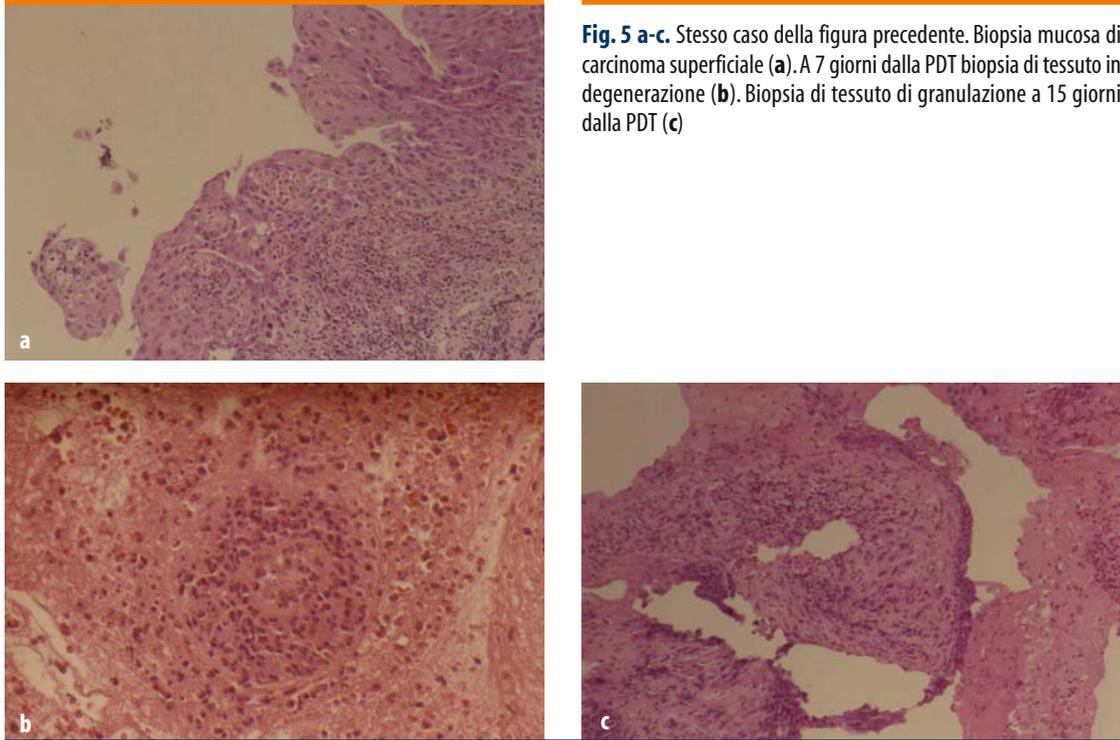


Fig. 5 a-c. Stesso caso della figura precedente. Biopsia mucosa di carcinoma superficiale (a). A 7 giorni dalla PDT biopsia di tessuto in degenerazione (b). Biopsia di tessuto di granulazione a 15 giorni dalla PDT (c)

Le esperienze più numerose di PDT in caso di *early cancer* sono state condotte da autori giapponesi in pazienti non candidati all'intervento chirurgico [10, 21-23]. Risposte complete sono state ottenute soprattutto in caso di lesioni di piccole dimensioni, in particolare in lesioni con maggior diametro di 1 cm o meno. Infatti risposte complete sono state ottenute nell'86% di 191 lesioni con una ricorrenza del 13% ed una risposta a lungo termine del 75%. Più precisamente le lesioni con maggior diametro <1 cm hanno mostrato completa risposta nel 95% dei casi, mentre le lesioni ≥ 2 cm hanno mostrato una completa risposta solo nel 46% dei casi trattati [24].

Studi europei con minor numero di casi hanno riportato valori di complete risposte dal 62% al 91% dei casi trattati [25, 26].

Alla fine degli anni '80 il nostro gruppo ha partecipato ad uno studio multicentrico poli-specialistico italiano la cui finalità era ottenere la registrazione di una ematoporfirina prodotta in Italia (autorizzazione del Ministero della Sanità n. 800 MM/C 35/75660 del 19/12/1985). Pur con molte limitazioni riguardanti soprattutto la definizione diagnostica (estensione e profondità della lesione neoplastica) i risultati furono incoraggianti: in 26 casi di carcinomi bronchiali in stadio *early* di pazienti non trattabili chirurgicamente (per motivi generali o locali) trattati con PDT si ottenne completa risposta nel 62% dei casi e parziale risposta nel restante 38% [25] (Fig. 6).

Ricercatori della Mayo Clinic hanno riportato trattamenti con PDT in pazienti con *early lung cancer* non chirurgici con una percentuale del 84% di complete risposte dopo un trattamento. Nel 39% dei pazienti era stato necessario un secondo trattamento dopo recidiva e la percentuale complessiva di completa risposta a lungo termine era stata del 66% [27].

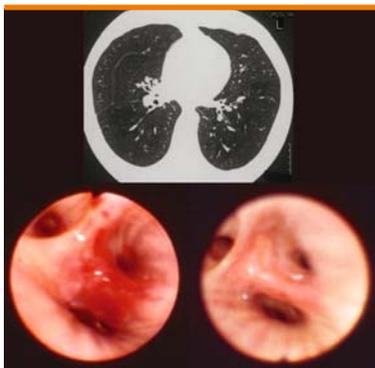


Fig. 6. Infiltrazione neoplastica della carena del bronco basale anteriore destro prima e dopo PDT (risposta completa). TC torace negativa alla diagnosi

Infine, la PDT è stata proposta come alternativa alla resezione chirurgica in 21 pazienti con carcinomi broncogeni in fase *early* [28]. Sono state osservate risposte complete nel 71% dei casi con il 52% di risposte complete mantenute per più di 12 mesi. I pazienti che non avevano mostrato risposta furono avviati al trattamento chirurgico. Un totale di 9 pazienti (43%) evitarono l'intervento chirurgico.

In conclusione la PDT ha mostrato buoni risultati nella terapia e nella guarigione del carcinoma squamoso broncogeno in fase *early*. I risultati migliori sono stati ottenuti nei casi di lesioni neoplastiche superficiali con diametro <1 cm.

In caso di carcinoma broncogeno in fase *early* la PDT sembra essere il trattamento di scelta in caso di: 1) pazienti non operabili o che rifiutano l'intervento chirurgico; 2) recidiva di tumore endobronchiale, 3) pazienti con cancro in varie sedi (tumori sincroni) [13].

In 523 pazienti trattati con PDT non si è osservata mortalità correlata alla procedura [13]. Tra le complicanze viene riportata fotosensibilizzazione cutanea dal 7% al 28% a seconda delle varie casistiche e severa emottisi in tre casi. Tra le complicanze minori sono riportate tosse (10%), espettorato denso (20%), ostruzione bronchiale da secrezioni dense e fibrina (21%) e ulcerazioni (9%).

CONCLUSIONI

La PDT trova indicazione in caso di carcinoma broncogeno centrale in fase “*early*” quando:

- la lesione è interamente visibile in broncoscopia;
- la sede della lesione è tale da potere essere raggiunta completamente dalla luce laser;
- in caso di lesione superficiale il diametro maggiore è <1 cm;
- in caso di lesione nodulare in diametro della lesione non supera 0,5 cm;
- la tipizzazione istologica è tumore a cellule squamose;
- non vi è coinvolgimento di linfonodi (parametro N0).

In questi casi la PDT può raggiungere un rendimento di CR elevato (94% di CR a tre mesi) [22] e costituisce quindi un'alternativa alla terapia chirurgica.

È possibile condurre la terapia endoscopica delle lesioni diagnosticate come carcinoma centrale in fase “*early*” con altre metodiche con rendimenti di completa risposta a 3 mesi elevati in caso di lesioni con diametro maggiore <1 cm.

Con laser termico è possibile ottenere la guarigione di lesioni neoplastiche superficiali che non infiltrano la parete oltre l'anello cartilagineo (Fig. 7).

La terapia con Nd-YAG laser ha consentito il 96% di completa risposta in casi di carcinoma in situ [29].

Tra le indicazioni della brachiterapia sono elencate anche le lesioni neoplastiche superficiali in pazienti non operabili (Fig. 8). Con questa metodica sono state ottenute complete risposte a tre mesi nel 85% dei casi *early cancer* trattati [30].

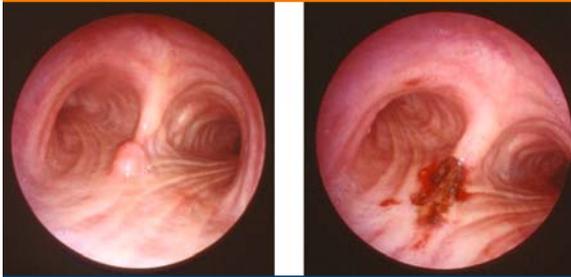


Fig. 7. Lesione neoplastica nodulare trattata per via endoscopica con laser termico (Nd-YAG laser) con risposta completa

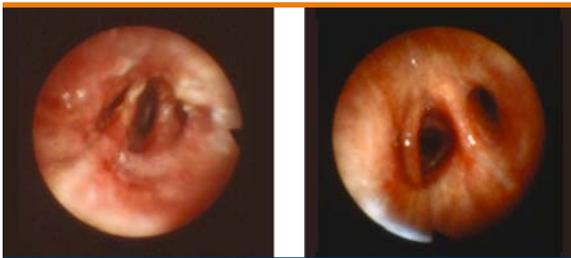


Fig. 8. Infiltrazione neoplastica dei bronchi basali a destra trattati con brachiterapia (1500 mGy frazionati in 3 sedute)

L'elettrocoagulazione ha consentito complete risposte nel 80% dei casi trattati [31].

Con la crioterapia, infine, sono state segnalate complete risposte a tre mesi nel 89% dei casi trattati [32].

Il problema terapeutico delle lesioni precancerose e dei carcinomi in situ delle vie aeree centrali è divenuto sempre più attuale con il recente diffuso impiego di nuove metodiche diagnostiche in via di sperimentazione e di affermazione [33]: l'elevata sensibilità dell'autofluorescenza nel segnalare e diagnosticare la metaplasia e la displasia pongono il problema di come trattare queste lesioni, sapendo che la storia naturale di queste lesioni mucose è nota solo in parte [34]. Alcuni autori [35] suggeriscono di seguire in follow-up le lesioni epiteliali a basso grado nei pazienti senza lesioni ad alto grado di malignità al primo esame per un periodo di due anni, e propongono una terapia endoscopica in caso di displasia severa che persiste dopo tre mesi. Altri autori [36] hanno scelto di porre sotto stretta sorveglianza le lesioni precancerose di ogni grado, incluso quindi il carcinoma in situ, e di intervenire solamente al primo segno di progressione della malattia invasiva: un approccio di questo tipo potrebbe facilitare l'identificazione dei markers molecolari che potrebbero predire il comportamento e l'evoluzione delle lesioni.

Dopo una fase sperimentale entusiastica gli alti costi dei farmaci fotosensibili, il loro accoppiamento con la strumentazione laser e la relativa bassa incidenza delle indicazioni non hanno consentito, soprattutto in Italia, il decollo della metodica. Negli ultimi anni è stato approvato dalla CUF un farmaco con la indicazione alla fototerapia dei tumori esofagei e bronchiali estesi (quando la indicazione principale sono i tumori in fase *early*) ed il farmaco non è attualmente commercializzato (farmaco orfano).

BIBLIOGRAFIA

1. Figge FHJ, Weiland GS, Manganello LOJ (1948) Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. *Proc Soc Exp Biol Med* 68:640-641
2. Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM (1961) The use of derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J Nat Canc Inst* 26:1-8
3. Ling S, Al-Dakan AA, Gibson DP (1986) Inhibition of DNA and protein synthesis and cell division by photoactivated hematoporphyrin derivative in hamster ovary cells. *Br J Cancer* 53:265-269
4. Moreno G, Atlante A, Salet C (1987) Photosensitivity of DNA replication and respiration to hematoporphyrin derivative (photofrin II) in mammalian CV-1 cells. *Int J Radiat Biol* 52:213-222
5. Henderson BW, Waldow SM, Mang TS (1985) Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumors following photodynamic therapy. *Cancer Res* 45:572-576
6. Nelson JS, Liaw LH, Orenstein A (1988) Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin and phthalocyanine. *J Nat Cancer Inst* 80:1599-1605
7. Werkhaven I, Harris DM, Krol G, Hill JH (1986) Light dosimetry in animal models: application to photodynamic therapy in otolaryngology. *Laryngoscope* 96:1058-1061
8. Mc Coughan JS, Williams T, Betel BH (1986) Photodynamic therapy of endobronchial tumors. *Lasers Surg Med* 6:336-345
9. Dougherty TJ, Kaufman JH, Goldfarb A (1978) Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 38:2628-2635
10. Hayata Y, Kato H, Konaka C (1984) Photoradiation therapy with hematoporphyrin derivative in early and stage 1 lung cancer. *Chest* 86:169-177
11. Vincent RG, Dougherty TJ, Rao N (1984) Photoradiation therapy in advanced carcinoma of the trachea and bronchus. *Chest* 85:29-33
12. Cortese DA, Kinsey JK (1984) Hematoporphyrin derivative phototherapy in the treatment of bronchogenic carcinoma. *Chest* 86:8-13
13. Moghissi K, Dixon K (2003) Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur Respir J* 22:535-541
14. McCoughan JS Jr, Williams TE (1997) Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:940-947
15. Kato H (1985) PDT in combination with operation in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*
16. Abramson AL, Waner M, Bbramsa J (1988) The clinical treatment of laryngeal papillomas with hematoporphyrin therapy. *Arch Neck Surg* 114:795-800
17. Lam S, Kennedy T, Unger M (1998) Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 113:696-702
18. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y (2002) Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 165:832-837
19. Cortese DA, Pairolo P, Bergstahl E (1983) Roentgenographically occult lung cancer: a ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:373-380
20. Sheski FD, Mathur PN (2000) Endoscopic treatment of early-stage lung cancer. *Cancer Control* 7:35-44
21. Hayata Y, Kato H, Konaka C (1993) PDT in early stage lung cancer. *Lung Cancer* 9:287-294
22. Kato H, Okunaka T, Stimatami H (1996) Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 14:235-238
23. Kato H (1998) Photodynamic therapy for lung cancer: a review of 19 years' experience. *J Photochem Photobiol B* 42:96-99
24. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM (2003) Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 123:1765-1805
25. Patelli M, Lazzari AL, Poletti V (1999) Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:315-318
26. Sutedja T, Lam S, leRiche J (1994) Response and pattern of failure after photodynamic therapy for intraluminal stage I lung cancer. *J Bronchology* 1:295-298
27. Cortese D, Edell E, Kinsey J (1997) Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 72:595-602
28. Edell E, Cortese D (1992) Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma a san alternative to surgical resection. *Chest* 102:1319-1322
29. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P (1996) Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2.008 patients. *Chest* 110:1536-1542
30. Perol M, Caliandro R, Pommier P (1997) Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose rate radiotherapy. Results of a pilot study. *Chest* 111:1417-1423

31. vanBoxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM et al (1998) Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 11:169-172
32. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM (2001) Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 120:26-31
33. Patelli M, Paioli D, Trisolini R (2004) On the matter of fluorescence bronchoscopy. *Monaldi Arch Chest Dis* 61:78-79
34. Banerjee AK, Rabbitts PH, Gorge J (2003) Lung cancer. Fluorescence bronchoscopy. Clinical dilemmas and research opportunities. *Thorax* 58:266-271
35. Bota S, Aulic JB, Paris C et al (2001) Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1688-1693
36. Banerjee AK, Rabbitts PH, Gorge PJ (2004) Preinvasive bronchial lesions. Surveillance or intervention? *Chest* 125:955-965

39 Protesi tracheo-bronchiali

Mario Salio, Claudio Simonassi

-
- TIPI DI PROTESI
 - CARATTERISTICHE
 - INDICAZIONI
 - COMPLICANZE E LORO GESTIONE
 - Ostruzione da secrezioni
 - Migrazione
 - Ostruzione da tessuto
 - Perforazione
 - Infezione
 - PROSPETTIVE FUTURE
 - CONCLUSIONI
-

Nell'ambito delle varie metodiche a disposizione del broncologo per il trattamento dell'ostruzione delle grosse vie aeree, un posto di rilievo spetta sicuramente all'impianto protesico. Si tratta di una tecnica ad azione immediata e per tale motivo utilizzabile sia nelle situazioni di emergenza che di elezione.

Il termine stent risale al 19° secolo, quando il dentista inglese Charles Thomas Stent ideò un dispositivo stomatologico per pazienti edentuli [1]. Successivamente altri autori, come ad esempio nel 1919 Albricht e Bruning [2] e nel 1933 Norton e Canfield [3], tentarono di posizionare nelle vie aeree sistemi atti a ristabilirne la pervietà; tuttavia tali esperimenti non ebbero successivo sviluppo assumendo quindi una valenza puramente aneddotica. Nel 1965 Montgomery [4] diede un notevole impulso alla metodica con l'introduzione di un tubo a T per il trattamento delle stenosi sottoglottiche. Successivamente Neville [5] propose una protesi in silicone da inserire chirurgicamente a supporto dell'albero bronchiale; tale sistema venne completamente abbandonato per l'elevata incidenza di complicanze. Nel 1990 J.F. Dumon [6] con l'introduzione della protesi omonima in silicone, dà l'avvio, grazie alle caratteristiche favorevoli della stessa, all'era moderna della protesizzazione dell'albero bronchiale. Altri autori in seguito, utilizzando materiali di vario genere, hanno proposto vari tipi di protesi; attualmente se ne possono elencare circa 30 varietà.

■ TIPI DI PROTESI

Nell'ambito dei vari tipi di protesi possiamo distinguere tre gruppi: siliconiche, metalliche e miste.

Le *siliconiche* attualmente risultano le più utilizzate.

Il *tubo a T di Montgomery* (Fig. 1) appartiene a questo gruppo; è una protesi a T formata da un tubo verticale situato in trachea, collegato perpendicolarmente ad un secondo tubo che, dopo aver attraversato la parete, fuoriesce dallo stoma e consente, oltre l'ancoraggio della protesi, l'aspirazione delle secrezioni e l'ispezione con il fibrobroncoscopio [4]. Rispetto ad una comune cannula tracheostomica permette, con il tappino chiuso, la fonazione ed il passaggio fisiologico dell'aria. In commercio è disponibile in diverse lunghezze e diametri. La sua inserzione non è semplice e presuppone l'esistenza di uno stoma (secondo la maggior parte degli autori que-

st'ultimo, se non già presente, dovrebbe essere preparato prima); è necessario l'utilizzo di pinze da corpo estraneo che, attraverso il broncoscopio rigido, permettono di afferrare lo stent, una volta introdotto nello stomaco, per tirarlo verso l'interno sino al raggiungimento del corretto posizionamento. È indicato nel trattamento di stenosi tracheali, in particolare di quelle sottoglottiche, nelle quali gli altri stents danno più spesso problemi di migrazione e formazione di granulomi. Westaby [7] ha modificato questo dispositivo facendo terminare il braccio inferiore con due diramazioni per i bronchi principali; in conseguenza di ciò la lunghezza era tale da ostacolare il drenaggio delle secrezioni e pertanto il modello è stato abbandonato [5].



Fig. 1. Tubo a T di Montgomery

La *protesi di Dumon* [6] è la più usata nel mondo, è formata da silicone morbido con rilevatezze regolarmente distribuite sulla sua superficie esterna che ne facilitano l'ancoraggio. È fornita in lunghezze variabili fino a 7 cm, in diametri da 10 a 18 mm (diametro esterno) e con diversi gradi di rigidità; esiste inoltre un modello radio-opaco. Gli speroni hanno il compito di prevenire la migrazione e limitare il contatto con la mucosa. La superficie interna è ricoperta da un rivestimento antiaderente per ridurre il ristagno di secrezioni. Alle estremità i bordi sono opportunamente levigati per evitare sbavature che, avendo un'azione irritante sulla mucosa, potrebbero portare alla formazione di granulomi (Fig. 2).

Si inserisce con degli appositi introduttori rigidi a stantuffo (Fig. 3) e per tale motivo l'impianto richiede sempre l'utilizzo del broncoscopio rigido. Sono disponibili 4 introduttori di calibro diverso con 4 corrispondenti cilindri ad imbuto che favoriscono l'inserimento della protesi, opportunamente collasata, nell'introduttore stesso. Queste manovre dovrebbero essere eseguite sterilmente e con relativa delicatezza. La punta del broncoscopio viene posizionata all'estremità distale della steno-



Fig. 2. Protesi di Dumon

si, l'introduttore viene spinto al suo interno e quindi la protesi viene espulsa mentre il broncoscopio è progressivamente ritirato. Dopo l'eiezione viene rimosso l'introduttore ed inserita l'ottica per confermare il corretto posizionamento. In una buona parte di casi è necessario correggere la posizione e favorire l'apertura dello stent con pinze ed eventualmente con palloncino. A tale proposito va ricordato che, essendo più facile spostare la protesi verso l'alto piuttosto che verso il basso, è preferibile errare con posizionamenti distali anziché prossimali.



Fig. 3. Broncoscopi rigidi e introduttori per protesi di Dumon

La Dumon può essere facilmente rimossa con pinze da corpo estraneo che ci consentono di effettuare una dissezione a 360° intorno alla protesi (manovra che può essere necessaria se la rimozione viene effettuata dopo parecchio tempo), di collassare il bordo prossimale e tirarla verso il becco di flauto del broncoscopio che lentamente viene fatto arretrare sino all'estubazione.

Le principali complicanze sono: migrazione (2,8%-18,6%), formazione di granulomi (1%-18,9%) ed ostruzione da secrezioni (1%-30,6%). I dati riportati in letteratura [8] dimostrano ampie variazioni legate alla diversa tipologia delle patologie trattate. La migrazione in genere non rappresenta una situazione di particolare drammaticità, poiché la pervietà delle vie aeree solitamente viene mantenuta; tuttavia questo non ci consente di considerare l'evento non d'emergenza e quindi rimandare il controllo endoscopico con l'eventuale riposizionamento. Complicanze rare sono: ostruzione da tumore, infezione, shock settico ed afonia. Va ricordato che le complicanze sono più frequenti nei pazienti con stenosi benigne rispetto a quelli con patologia neoplastica: 18% vs 6% per la migrazione, 17,2% vs 1,4% per formazione di granulomi e 5,7% vs 1,4% per l'ostruzione [9-13].

La *Poliflex* è una protesi autoespandibile in silicone con una maglia di poliestere all'interno, nata per unire i vantaggi dei dispositivi metallici alla maneggevolezza delle Dumon. Come le metalliche la Poliflex ha uno spessore minimo ed una buona capacità di adattarsi a variazioni di calibro e di decorso delle vie aeree. Ha inoltre markers radiopachi per controllare il corretto posizionamento e possiede rinforzi in silicone all'estremità per una minore stimolazione della mucosa [14]. La superficie esterna molto liscia potrebbe però favorire la migrazione. Per questo motivo nel 1999 Bolliger ha proposto una variante dotata di spicole sulla superficie esterna per migliorare l'ancoraggio [15]. L'inserimento si effettua con un introduttore dedicato, rigido e dunque la procedura deve essere effettuata in broncoscopia rigida.

Nonostante sia stata commercializzata da diversi anni, molto pochi sono i lavori in letteratura che ne riferiscono l'utilizzo. Nell'unica casistica con un discreto numero di pazienti (19), si è rilevata una ritenzione di muco in 7 casi, migrazione in 2 ed introflessione dello strato interno di silicone in 2 [14].

La *Noppen stent* è una protesi “a vite” derivata dall’analogo modello esofageo. Presenta un’ aumentata superficie di contatto stent-parete, possiede una filettatura che si posiziona fra gli anelli cartilaginei. È nata per ridurre il rischio di migrazione pur mantenendo la possibilità di rimozione a distanza. Questa protesi non ha avuto un grande successo soprattutto per la difficoltà di posizionamento: viene montata, insieme ad un tubo di plastica, sopra la punta del broncoscopio rigido ed il tutto viene fatto passare attraverso la glottide. Viene poi rilasciata spingendo il tubo distalmente e retraendo il broncoscopio [16, 17].

La *protesi ad Y* (Fig. 4), creata appositamente per affrontare la patologia che coinvolge la carina ed i bronchi principali [18], può essere fornita con diversi diametri e lunghezze dei tre bracci che la compongono e con la superficie del braccio tracheale liscia o dotata di rilevatezze. Per esigenze particolari può essere ordinata su misura. L’ancoraggio è garantito dall’angolazione dei due bracci bronchiali e pertanto la migrazione è estremamente rara, mentre la ritenzione di secrezioni è piuttosto frequente e può rappresentare un problema. È facilmente rimovibile anche dopo diverso tempo, ma il suo posizionamento è piuttosto difficoltoso. Può essere inserita con diverse modalità: tramite l’introduttore delle Dumon, direttamente con pinza mediante un laringoscopio oppure caricando la protesi (con i bracci bronchiali opportunamente avvicinati mediante legatura) all’esterno del broncoscopio rigido.



Fig. 4. Protesi a “Y”

Nell’ambito delle *protesi metalliche* ci limitiamo a descrivere i tipi più importanti (da un punto di vista storico) e soprattutto i più utilizzati attualmente.

La *protesi di Gianturco* (Fig. 5) è stata una delle prime ad essere proposta e quindi descritta in letteratura. Si tratta di uno stent autoespandibile che risulta costituito da una maglia di acciaio modellata a zig-zag in modo da riprodurre espandendosi un cilindro. È posizionabile anche con il fibrobroncoscopio e disponibile come singola o doppia unità. Piccoli uncini sono presenti all’estremità per ridurre le possibilità di migrazione. La Gianturco è abbastanza rigi-



Fig. 5. Protesi di Gianturco

da e pertanto mal si adatta alle variazioni di calibro delle vie aeree. Nonostante sia stata usata in passato con soddisfacenti risultati [19], vengono descritte frequenti complicanze consistenti nella penetrazione da parte di tessuto neoplastico all'interno, formazione di granulomi, rottura di maglie e, soprattutto, tragiche perforazioni che ne hanno sconsigliato l'uso [20-25].

La *Palmaz stent* è una maglia di acciaio espandibile con pallone, ideata in origine come protesi vascolare [26, 27]. È stata usata inizialmente in pediatria, data la possibilità di averne di piccole dimensioni e di poterle espandere successivamente [28, 29]. Le potenziali complicanze ne limitano l'utilizzo.

La *Strecker stent* è costituita da una maglia metallica espandibile con pallone [30]. Risulta facile da posizionare (anche in anestesia locale) mentre la sua rimozione tardiva si presenta problematica per l'epitelizzazione. Nella patologia neoplastica il limite del dispositivo è rappresentato dalla penetrazione del tessuto, attraverso le maglie, nel suo interno.

La *Wallstent* (Fig. 6) è una maglia autoespandibile costituita da un monofilamento di una lega a base di cobalto [31-35]. Sebbene attualmente esista un modello ricoperto da poliuretano, la maggior parte della letteratura riporta lavori riferiti a modelli non rivestiti. Essa possiede due dispositivi per introduzione; uno progettato per il broncoscopio rigido, il *Rigidstep*, l'altro per il fibrobroncoscopio, il *Telestep*.

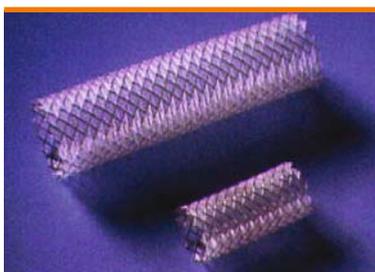


Fig. 6. Protesi Wallstent rivestita

Viene aperta gradualmente dalla retrazione di una membrana di rivestimento; la sua posizione può essere modificata fino a metà della sua apertura. Dopo il posizionamento esercita una buona forza radiale. Può essere rimossa anche con il fibrobroncoscopio anche se questo è possibile soltanto con i modelli rivestiti. Purtroppo l'epitelizzazione può verificarsi in poche settimane ed a quel punto la rimozione può causare danni alla parete. Altro dato importante nella valutazione del dispositivo è rappresentato dal fatto che la sua lunghezza varia in base al diametro, per tale motivo le fisiologiche variazioni di calibro delle vie aeree inducono movimenti che possono determinare, per irritazione della mucosa, la formazione di granulomi [36, 37].

Nel gruppo delle metalliche, le più usate sono le *nitinol stents*. Possono essere posizionate anche con il fibrobroncoscopio e risultano composte da una trama costituita da un singolo filo di nitinol (lega di nickel-titanio) [38, 39]. Possiedono una memoria di forma: ciò significa che si deformano alle temperature più basse mentre riacquistano la loro forma originale quando la temperatura si rialza. La lavorazione a maglia consente loro di adattarsi bene alle irregolarità delle vie aeree come ad esempio le variazioni di calibro e le curvature anomale che possono verificarsi negli esiti chirurgici (Fig. 7). Non possiedono tuttavia una soddisfacente forza radiale,

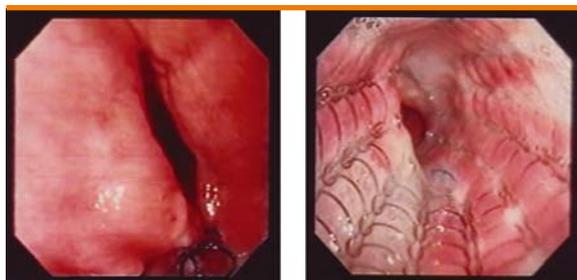


Fig. 7. Impianto di protesi in nitinol rivestita in stenosi su sutura di *sleeve pneumonectomy* destra

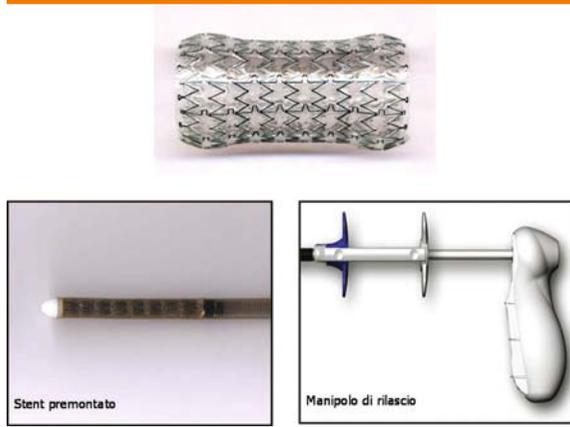


Fig. 8. Protesi Alveolus con introduttori dedicati

per cui spesso è necessaria una dilatazione con palloncino. In commercio sono presenti modelli con rivestimento in poliuretano che, evitando la penetrazione del tessuto nelle maglie, migliora la performance del dispositivo. Il rivestimento, anche se in genere è incompleto, rende la protesi più liscia e può quindi indurre la migrazione. Anche per queste protesi la formazione di granulomi è la complicanza più frequente: è riportata dal 15% al 36% in letteratura [40-43].

Una nuova proposta è rappresentata dalle protesi *Alveolus* (Fig. 8), nitinol e silicone a ricoprire completamente la parete metallica, di forma a clessidra, con estremità di maggior diametro per evitare i fenomeni di dislocazione.

Riportiamo di seguito due modelli che rientrano, per le loro caratteristiche, nel *gruppo misto*.

La *protesi di Orłowski* [44] è nata dalla modifica di tubi tracheostomici armati (Tracheoflex Rush) che venivano tagliati delle dimensioni desiderate e quindi inseriti con una tecnica simile a quella descritta per le Noppen stent. In caso di posizionamento in trachea la probabile migrazione rendeva necessario il fissaggio all'esterno con un punto di prolene.

La *Dynamic stent* (Fig. 9), ideata da Freitag [45, 46], è una protesi a Y. È costruita in modo da riprodurre l'anatomia e la funzione della trachea: ha una parte posteriore di silicone flessibile che corrisponde alla pars membranacea e dei semianelli metallici anteriori che simulano gli anelli cartilaginei. La membrana posteriore si introflette durante i colpi di tosse favorendo l'espulsione delle secrezioni. È molto lunga, ma può essere tagliata secondo le necessità del caso. Trova la sua indicazione principalmente nella tracheobroncomalacia, nella tracheobroncomegalia e nelle stenosi tracheali molto lunghe che coinvolgono la zona carenale. Il posizionamento, piuttosto difficoltoso, richiede l'utilizzo del laringoscopia e di una pinza apposta con valve molto lunghe.

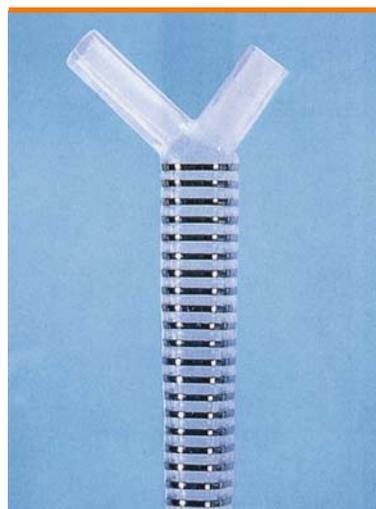


Fig. 9. Dynamic stent

CARATTERISTICHE

Nella Tabella 1, Cavaliere [47], in base alla sua esperienza personale, mette a confronto le caratteristiche dei vari tipi di protesi distinte nei gruppi: siliconiche e metalliche.

Tabella 1. Principali caratteristiche delle protesi siliconiche e metalliche

	Vantaggi	Svantaggi
Protesi siliconiche	Facile posizionamento e rimozione Impenetrabilità al tessuto neoplastico Impenetrabilità al tessuto di granulazione Costo non elevato Minori complicanze importanti	Ostacolata clearance Scarsa adattabilità anatomica Spessore discreto Possibile dislocazione Posizionamento con rigido
Protesi metalliche	Adattabilità anatomica Conservata clearance (non ricoperte) Spessore ridotto Stabilità di posizione (non ricoperte)	Penetrabilità al tessuto neoplastico e di granulazione (non ricoperte) Difficile od impossibile rimozione (specie non ricoperte) Posizionamento impreciso Costo elevato Possibili rischi importanti (perforazione)

INDICAZIONI

La protesizzazione dell'albero tracheo-bronchiale trova la sua indicazione in numerose patologie maligne e benigne; condizione fondamentale per l'impianto è, nella maggioranza dei casi, la presenza di una compressione estrinseca e/o di un'instabilità di parete [48]. Le potenziali indicazioni sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Potenziali indicazioni all'impianto di protesi

Patologia neoplastica maligna			
Patologia neoplastica benigna			
Stenosi tracheo-bronchiale:	congenita idiopatica post-intubazione post-tracheostomia post-infettive (Tbc)	granulomatosi di Wegener policondrite recidivante post-resezione tracheale post-pneumectomia post-trapianto	post-radioterapia amiloidosi sclerodermia sarcoidosi
Tracheobroncomalacia:	congenita idiopatica policondrite recidivante	indotta da radioterapia post-intubazione post-trapianto	da compressione estrinseca
Compressione tracheo-bronchiale:	mediastinite fibrosante cifoscoliosi	cisti struma tiroideo	aneurisma
Fistola:	tracheo-bronco-esofagea broncopleurica		

La *patologia neoplastica* rappresenta la più frequente indicazione. Va ricordato che il posizionamento protesico in queste situazioni ha solo una valenza terapeutica palliativa e non radi-

cale; comunque la sua utilità è intuitiva ed il beneficio per il paziente è immediato. Numerosi studi hanno dimostrato, dopo l'impianto, una riduzione della dispnea con miglioramento dei parametri funzionali e soprattutto della qualità di vita [38, 49, 50]. Nel caso di ostruzioni miste (compressione estrinseca associata alla presenza di una vegetazione) l'impianto è preceduto da una disostruzione meccanica assistita (laser, elettrocauterio, crioterapia) che consente l'asportazione del materiale vegetante [51-53]; tali manovre vengono effettuate in una sola seduta di anestesia generale (ad eccezione della crioterapia) e questo è un altro dato importante in quanto pone il paziente in condizione di proseguire, dopo pochi giorni, i trattamenti tradizionali della patologia (chemioterapia e radioterapia) e riduce al minimo i tempi di ospedalizzazione.

L'indicazione al posizionamento di uno stent vi è quando la stenosi, localizzata a livello della trachea o dei grossi bronchi, determina un impatto funzionale rilevante. Bolliger [39], confermando che la decisione deve essere presa comunque in base alle condizioni cliniche del paziente, suggerisce il posizionamento di uno stent quando il lume risulta ridotto di almeno il 50% (Figg. 10-13). Condizione fondamentale per la riuscita dell'intervento è, ovviamente, la pervietà dei bronchi distali alla lesione. Nei casi di lesioni infiltranti o vegetanti sono più indicate le protesi siliconiche o quelle metalliche rivestite per evitare la crescita neoplastica fra le maglie, mentre nelle compressioni estrinseche possono essere considerate le metalliche nude che hanno una maggiore tenuta sulla parete [54]. In questi casi, la probabilità di migrazione delle Dumon, anche se maggiore delle metalliche, è comunque bassa.

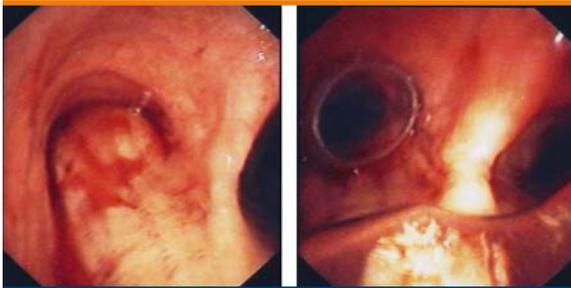


Fig. 10. Impianto di protesi di Dumon in stenosi mista del bronco principale sinistro

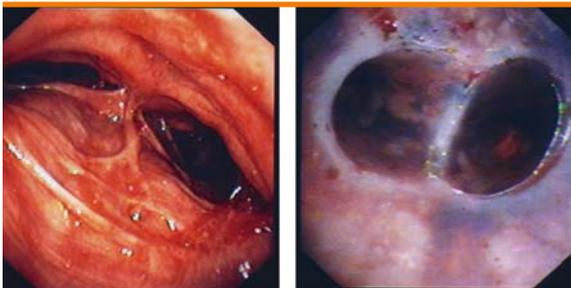


Fig. 11. Impianto di protesi a Y in compressione tracheo-bronchiale da massa mediastinica

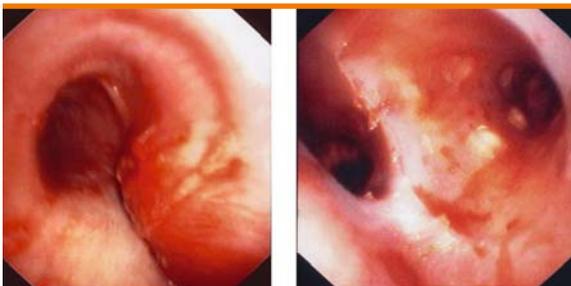


Fig. 12. Impianto di protesi a Y in corso di stenosi mista dell'angolo tracheobronchiale destro



Fig. 13. Impianto di nitinol stent in compressione estrinseca tracheale da neoplasia della tiroide (visione prossimale e distale della protesi)

Spesso ci si rivolge al trattamento endoscopico come estrema ratio, quando le altre terapie non sono riuscite ad ottenere un controllo di malattia; in tali condizioni l'intervento diventa estremamente rischioso e spesso i risultati non sono pienamente soddisfacenti. Per questo motivo è auspicabile che l'impianto protesico diventi, insieme alle altre tecniche operative endoscopiche, parte integrante del trattamento della patologia neoplastica maligna. La radioterapia, che in genere determina edema della mucosa con ulteriore riduzione del calibro delle vie aeree, potrà essere effettuata in maniera più confortevole se il paziente è stato preventivamente ricanalizzato. La chemioterapia potrà essere applicata con minori complicanze infettivologiche se è garantito il drenaggio delle secrezioni.

Nell'ambito della *patologia benigna*, l'indicazione più comune è rappresentata dalle stenosi post-intubazione. Molti fattori sono stati chiamati in causa: ipotensione, infezioni batteriche e tossicità dei materiali usati, anche se il denominatore comune più importante è il danno ischemico da compressione diretta della cuffia sulla mucosa. L'utilizzo di tubo con cuffia ad alto volume e bassa pressione ha ridotto questo tipo di lesioni tracheali [55, 56].

Nella Figura 14 presentiamo un algoritmo per il trattamento delle stenosi iatrogene [57]. È molto importante stabilire innanzitutto il tipo di lesione: sono definite stenosi a diaframma (*web-like*) quelle di lunghezza non superiore al centimetro senza alterazione dello scheletro cartilagineo, mentre quelle complesse comprendono lesioni più lunghe, con coinvolgimento e distruzione cartilaginea o malacia.

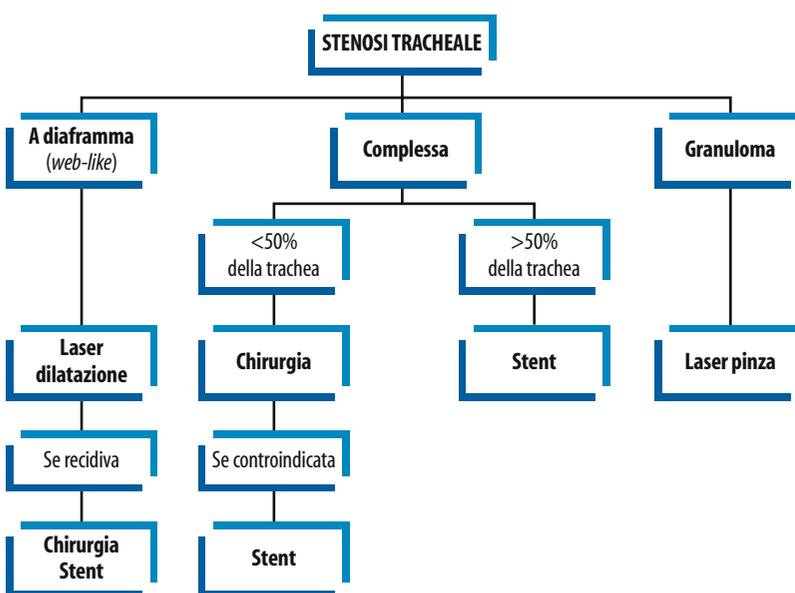


Fig. 14. Algoritmo per il trattamento delle stenosi tracheali cicatriziali. Modificato da [57]

Nelle stenosi a diaframma il trattamento di scelta è quello descritto da Shapshay [58] che consiste in incisioni radiali con laser seguite da una cauta dilatazione con il broncoscopio rigido. In caso di recidiva, in genere alla seconda, si può procedere a resezione chirurgica o a posizionamento di stent. La scelta fra le due opzioni dipende soprattutto dalla situazione clinica del paziente.

Nelle stenosi complesse il trattamento di elezione dipende soprattutto dalla loro lunghezza e dalla distanza dalla glottide. Quando le condizioni cliniche e l'estensione della lesione lo consentono il trattamento chirurgico è considerato il gold standard. Il tratto di trachea resecabile varia con l'età e le condizioni del paziente: si può, in linea di massima, affermare che sino a circa metà dell'organo nell'adulto può essere asportata con una perfetta ricostruzione [59, 60]. Spesso però si tratta di soggetti in condizioni critiche che hanno subito un'intubazione per trauma o una grave patologia e non sono eleggibili per un intervento chirurgico. Altre volte la severità della stenosi determina un'insufficienza respiratoria acuta che richiede un intervento di dilatazione meccanica d'urgenza. In questi casi l'impianto può risolvere la sintomatologia e permettere al paziente di essere preparato per un successivo, eventuale intervento di resezione.

Brichet et al. [61] propongono, nelle stenosi complesse e non resecabili, l'inserimento di una Dumon ed una rivalutazione dopo 6 mesi: se il paziente diventa operabile si rimuove lo stent e si programma un follow-up clinico ed endoscopico. Se vi è una recidiva viene inviato al chirurgo per l'intervento di resezione tracheale. Se non si raggiunge l'operabilità, la protesi viene mantenuta in sede e l'osservazione viene ripetuta ogni 6 mesi. La percentuale di recidive dopo rimozione varia da circa il 60% [61] a circa il 20% [12].

Nei casi di stenosi benigne le protesi di Dumon (Fig. 15) sono senz'altro preferibili in quanto rimovibili anche a distanza di tempo, a differenza delle metalliche che, in questa patologia, possono causare fistole tracheoesofagee, stenosi sottoglottiche e granulomi endoluminali. Il danno provocato può precludere un successivo intervento chirurgico o richiedere una resezione tracheale più estesa [37].

Per stenosi molto alte, vicine alle corde vocali, può essere necessario praticare una tracheotomia e posizionare un tubo a T di Montgomery.

Un'altra importante conseguenza legata all'intubazione è la *malacia*, situazione che può essere determinata da altre cause (come riportato nella Tabella 2); in questo caso si creano alterazioni infiammatorie che conducono ad un assottigliamento della cartilagine in assenza di ulcerazioni della mucosa. Il rammollimento dell'anello determina, soprattutto in espirazione forzata, il collasso delle vie aeree con intrappolamento e ristagno di secrezioni. Un altro tipo di malacia è quella tipica degli enfisematosi che interessa principalmente la pars membranacea.

Spesso in queste situazioni ci viene richiesta una valutazione per eventuale impianto. Anche se vi sono numerosi lavori che riportano l'uso di stent per questa patologia, non vi è ancora con-

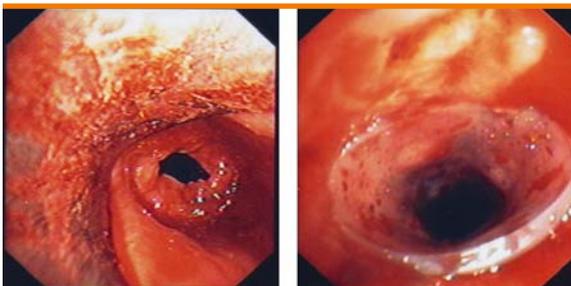


Fig. 15. Stenosi tracheale complessa post-intubazione trattata con impianto di protesi di Dumon dopo terapia laser e dilatazione meccanica

senso su quando sia opportuno il posizionamento e su quale dispositivo utilizzare [62]. L'alterazione che interessa principalmente l'architettura cartilaginea, come avviene nella policondrite recidivante, è quella che più frequentemente richiede il posizionamento di uno stent [63].

Lo studio del grado di malacia, della sua estensione, ai fini della scelta terapeutica, si avvale dei test funzionali e della broncoscopia. Le nuove tecniche di TAC dinamica possono inoltre fornire importanti elementi di valutazione [64]. A causa delle continue ed importanti variazioni di calibro delle vie aeree malaciche, la protesi subisce notevoli sollecitazioni che giustificano l'alta incidenza di rotture della struttura protesica e di formazione di granulomi [65].

L'alto tasso di complicazioni suggerisce di optare per l'impianto solo nei casi più gravi e quando una terapia conservativa (ventilazione con CPAP, fisioterapia) è fallita.

Anche la scelta non è semplice: la Dumon tende a migrare per mancanza di tenuta sulla parete, le nitinol stents possono rompersi per le sollecitazioni. La Wallstent ha una particolare tendenza a formare granulazioni avendo una lunghezza variabile. La protesi strutturalmente più indicata, nei casi di malacia estesa, è la Dynamic stent, per la quale sono comunque possibili rotture della membrana flessibile posteriore e granulomi all'estremità protesiche.

Alterazioni stenotiche (tali da richiedere l'impianto protesico) possono essere causate inoltre da particolari *processi infiammatori*: tubercolare [66, 67], difterico, granulomatosi di Wegener, luetico e tifoideo.

Nel *trapianto polmonare*, nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche, le complicanze rimangono un marcato problema; l'ischemia e l'irregolare cicatrizzazione della sutura (*impaired airways healing*) sembrano essere i principali fattori che conducono alla stenosi in sede di anastomosi. In tali casi, oltre alla dilatazione meccanica, può essere utile l'impianto di uno stent eventualmente preceduto dall'asportazione del tessuto di granulazione; inoltre l'endoscopista deve tenere in considerazione l'eventuale concomitanza di una patologia flogistica che andrà trattata prima di procedere con il posizionamento [68-71].

Mediastiniti fibrosanti e deformazioni della gabbia toracica raramente possono determinare compressioni tali da richiedere l'impianto protesico. Per quanto riguarda le anomalie vascolari riteniamo che esse non rappresentino un'indicazione all'inserimento di uno stent (la compressione sulle pareti vasali potrebbe determinare problemi emodinamici) nonostante in letteratura vengano riportati casi trattati [72].

Una *fistola esofago-tracheobronchiale* insorge in circa il 5%-10% dei pazienti portatori di cancro dell'esofago. La neoplasia può infiltrare la mucosa tracheo-bronchiale e quindi condurre ad una necrosi con conseguente formazione di una fistola. La lesione può anche essere la sequela della radioterapia. Il trattamento chirurgico ha, in questa situazione, una valenza palliativa con una percentuale di mortalità elevata ed una prolungata ospedalizzazione. Soddisfacenti risultati, anche se limitati nel tempo, sono stati riportati con l'impianto di una protesi nell'esofago [73]; Colt e Freitag [74, 75] hanno dimostrato che il doppio impianto (esofago e vie aeree) consente un migliore risultato sul controllo della fistola ed in particolare sulle sue conseguenze (aumento della sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita). In alcuni casi l'impianto della seconda protesi nelle vie aeree diventa obbligato per l'insorgenza di una stenosi critica dopo il posizionamento dello stent nell'esofago [76]. Va comunque ricordato che il doppio impianto può determinare un'erosione con seconda fistolizzazione nella porzione membranacea della trachea, dovuta alla necrosi ischemica determinata dalla compressione esercitata dai due stents.

La protesi in questi casi deve aderire alla mucosa tracheale o bronchiale anche in assenza di stenosi. Per tali motivi le protesi metalliche rivestite sono quelle che meglio assolvono questo compito: in particolare le nitinol stents, per la loro tollerabilità, sono da considerare il gold standard (Figg. 16, 17).



Fig. 16. Fistola tracheo-esofagea successiva a radioterapia per neoplasia esofagea

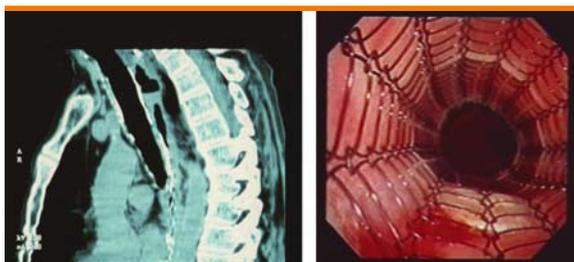


Fig. 17. Stesso caso della figura precedente dopo inserimento di protesi in nitinol rivestita

Le *fistole bronco-pleuriche* possono verificarsi per deiscenza della sutura di una lobectomia o, più frequentemente, di una pneumonectomia. In questi casi una protesi deve essere inserita fra la trachea ed il bronco principale controlaterale alla fistola. Anche in queste circostanze la protesi migliore è la nitinol stent rivestita (Fig. 18) che, oltre alla buona tenuta sulla parete, è in grado di assecondare la curvatura e le variazioni di calibro delle vie aeree [77].

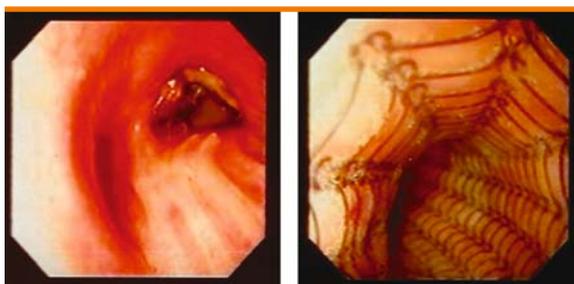


Fig. 18. Fistola bronco-pleurica post-pneumonectomia destra a tutto canale trattata con impianto di nitinol stent rivestita posizionata fra la trachea e il bronco principale sinistro

■ COMPLICANZE E LORO GESTIONE

Dopo aver descritto nella parte iniziale di questo capitolo i principali tipi di protesi, elencandone per ciascuno le caratteristiche favorevoli e non, si ritiene opportuno riassumere le maggiori complicanze legate all'impianto protesico e la loro gestione.

Ostruzione da secrezioni

L'assenza della clearance mucociliare e lo stimolo alla formazione di secrezioni per "effetto corpo estraneo", possono creare le condizioni favorevoli al ristagno di muco all'interno di una protesi. Spesso queste secrezioni sono dense e possono creare una alterazione della ventilazio-

ne per parziale o, più raramente, totale, ostruzione del lume dello stent. Questa complicazione è tipica delle protesi siliconiche o delle metalliche rivestite anche se il trattamento antiaderente della superficie interna delle Dumon ha ridotto questo rischio. Due fattori importanti nel favorire la ritenzione di secrezioni sono la lunghezza e la rigidità della protesi in quanto riducono l'efficacia della tosse.

La prevenzione si avvale essenzialmente dell'impiego di umidificatori termali con periodico utilizzo di fluidificanti. È anche importante trattare tempestivamente eventuali sovrainfezioni con antibiotici, possibilmente con la guida di un antibiogramma.

Migrazione

Nonostante vengano fornite con speroni esterni di ancoraggio, le protesi siliconiche hanno, a differenza delle metalliche autoespandibili, un diametro fisso e pertanto possono migrare soprattutto in presenza di una mucosa liscia (compressioni estrinseche). Il rivestimento di una protesi metallica, rendendola più liscia, può favorire la migrazione: maggiore è la superficie rivestita e minore è la tenuta sulla parete. È molto importante, per evitare la dislocazione, posizionare la protesi in modo che il punto di maggior compressione sia il più possibile centrale. È per questo motivo che la probabilità di migrazione nella regione sottoglottica è alta. In genere la migrazione è un evento precoce dopo il posizionamento, salvo i casi in cui un trattamento chemio- o radioterapico induce una riduzione della stenosi. Raramente la dislocazione di uno stent provoca una sintomatologia acuta; in genere si manifesta un lieve incremento della dispnea ed una sintomatologia irritativa spesso con tosse specie se la protesi "balla".

Ostruzione da tessuto

Nelle neoplasie vegetanti o infiltranti la parete, le protesi metalliche non rivestite sono in genere considerate controindicate per la facilità del tessuto neoplastico a crescere attraverso le maglie. In un lavoro, Hauch [78] ha evidenziato come solo nel 20% dei casi si verificava una stenosi funzionalmente significativa. In uno studio successivo [79] lo stesso autore ha dimostrato che la quantità di cellule vitali diminuiva in modo sensibile nel tessuto neoplastico dopo l'inserimento della protesi. Probabilmente la compressione esercitata dalla maglie sul tumore crea una ischemia superficiale ed un aumento delle cellule necrotiche.

Anche la formazione di tessuto di granulazione può indurre ostruzione di uno stent. Nelle protesi rivestite le granulazioni possono formarsi agli estremi, sul bordo o nella zona non rivestita che in genere viene lasciata per favorire l'ancoraggio. È particolarmente a rischio la regione sottoglottica dove anche le protesi in silicone possono indurre la formazione di granulomi. Per ridurre l'incidenza è importante scegliere il diametro corretto per evitare l'eccessiva pressione radiale o la frizione delle maglie sulla parete (dispositivo sovra o sottodimensionato). Inoltre le metalliche vanno evitate in pazienti con importante infiammazione tracheale o bronchiale in atto. Molti utilizzano, per evitare la formazione di granulomi, gli steroidi per via generale oppure per via inalatoria; non vi sono dati in letteratura che confermino l'efficacia di questa terapia. Il trattamento della formazione di tessuto di granulazione fra le maglie, come della crescita neoplastica, prevede l'uso del laser a bassa potenza (10 W) [41], della coagulazione con argon plasma [42] o della brachiterapia [43]. Il laser va usato con molta cautela per il rischio di rottura delle maglie. Quando la situazione lo richiede può essere tentata la rimozione della protesi che, però è sempre molto difficoltosa (specie per le metalliche non rivestite).

Perforazione

È la complicanza più temibile delle protesi metalliche per le drammatiche conseguenze che può indurre: emorragie fatali, fistole e mediastiniti. È molto rara, soprattutto dopo l'introduzione delle nuove protesi in nitinol.

Molto raramente, in conseguenza di una terapia radiante, può verificarsi, anche con le Dumon, una dislocazione dello stent all'interno della massa colliquata con possibili gravi conseguenze.

Infezione

È stata dimostrata [80] una colonizzazione batterica dopo inserimento di una protesi in un elevata percentuale di pazienti. Questo fatto, però, raramente induce un'infezione importante. La colonizzazione è la responsabile della frequente alitosi che affligge i pazienti portatori di protesi metalliche; in genere la terapia antibiotica non è in grado di evitare questo fastidioso problema.

Le complicanze dopo l'inserimento di uno stent non sono infrequenti e possono creare situazioni d'emergenza respiratoria che richiedono l'effettuazione di un'endoscopia d'urgenza. A tale proposito vogliamo ribadire l'importanza della strumentazione rigida il cui utilizzo è fondamentale; non risulta, infatti, possibile la rimozione dello stent con strumento flessibile ed anche la gestione delle altre complicanze è limitata. Per rilevare precocemente la presenza di situazioni avverse, molti centri programmano una fibroscopia di controllo nei primi 2 o 3 mesi dall'inserimento di una protesi. Questa pratica però non si basa su una chiara evidenza: Matsuo e Colt [81] in uno studio retrospettivo concludono che una broncoscopia di routine dopo l'inserimento di una protesi di silicone, in un paziente asintomatico, è probabilmente inutile. Riteniamo invece opportuno proporre che tutti i pazienti che vengono sottoposti ad impianto siano dimessi con un documento che indichi il tipo, la sede e le dimensioni della protesi, le possibili complicanze, la loro sintomatologia e gli eventuali problemi d'intubazione.

■ PROSPETTIVE FUTURE

Sin dagli inizi degli anni novanta, come descritto nei precedenti paragrafi, sono stati introdotti in commercio numerosi stents che, avendo caratteristiche strutturali diverse, consentono di affrontare situazioni di vario genere. Nonostante ciò, come si può dedurre dalla valutazione della Tabella 2, la protesi ideale non esiste, non esiste cioè un dispositivo che possieda interamente tutte le seguenti caratteristiche:

- biocompatibilità;
- tollerabilità e facilità di gestione;
- semplicità e sicurezza di posizionamento e di rimozione;
- compatibilità anatomica;
- efficacia.

L'idoneità dei nuovi modelli ideati sarà tanto maggiore quanto più il dispositivo soddisferà le suddette caratteristiche. Attualmente la protesi di Dumon, oltre ad essere la più usata, rappresenta il modello che si avvicina maggiormente al gold standard e ad essa dovranno compararsi i futuri prototipi [1].

In questi ultimi anni sono state effettuate variazioni a modelli preesistenti. A tale proposito possiamo ricordare la protesi a clessidra che Vergnon [82] ha proposto nelle stenosi benigne post-intubazione, modificando la classica Dumon (restringimento della porzione centrale e dilatazione delle due estremità). Tale dispositivo ha dimostrato una riduzione dei rischi di migrazione; resta da verificare che lo spessore maggiore non rappresenti un aumentato ostacolo alla clearance delle secrezioni.

Altri esperimenti sono stati effettuati con particolari materiali: Korpela [83] e successivamente Saito [84] hanno sperimentato su animale uno stent bioassorbibile in poly-L-lactic acid (PLLA); la protesi potrebbe essere utilizzata nelle stenosi benigne.

Recentemente è stato messo a punto un sistema di elettroplaccatura delle protesi metalliche con materiale radioattivo (Co/(188)Re) che potrebbe prevenire la formazione di granulazioni e la crescita neoplastica fra le maglie [85]. Questa procedura è stata applicata, con buoni risultati in termini di stabilità, sia alle Wallstent che alle Ultraflex. Saranno ovviamente necessari ulteriori studi clinici, per valutare la validità della metodica.

In questo capitolo dedicato alla protesizzazione delle vie respiratorie, riteniamo opportuno ricordare, nonostante l'obiettivo non sia più il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la recente proposta di un nuovo tipo di protesi endobronchiale per il trattamento dell'enfisema polmonare, in alternativa alla *lung volume reduction surgery* (LVRS) [86]. Questi dispositivi, dotati di un sistema a valvola unidirezionale, vengono inseriti endoscopicamente a livello dei segmenti polmonari più interessati dalla patologia enfisematosa. Essi impediscono all'aria di entrare nel segmento polmonare, ma permettono alle secrezioni di fuoriuscire, inducendo atelettasia nelle zone enfisematose e riespansione di segmenti poco ventilati. L'effetto funzionale è simile a quello della LVRS senza esporre il paziente ai rischi dell'intervento. I risultati dei primi trials [87, 88] sono incoraggianti, ma necessitano studi clinici più approfonditi per valutare l'efficacia e la sicurezza della metodica, soprattutto a lungo termine.

CONCLUSIONI

Da quanto sin qui esposto possiamo comprendere come l'impianto protesico costituisca una tecnica di interesse crescente nel trattamento delle stenosi tracheobronchiali. È importante sottolineare l'importanza di alcune considerazioni da parte dell'operatore, prima di procedere col posizionamento di uno stent.

Innanzitutto sarà necessario stabilire se, in base alla situazione clinica, si potrà avere un vantaggio dall'impianto protesico. Un paziente affetto da patologia neoplastica e con un'aspettativa *quod vitam* molto breve, probabilmente non otterrà alcun beneficio dall'intervento. Nel caso di un soggetto portatore di patologia benigna e scarsamente sintomatico, sarà necessario chiedersi se i rischi, legati alla metodica, potranno essere evitati soprassedendo all'impianto e mantenendo comunque il paziente sotto controllo. È evidente che, per il raggiungimento di un risultato soddisfacente, un momento fondamentale è rappresentato dalla scelta dello stent, decisione che può andare oltre le motivazioni tecniche dettate dalla tipologia della stenosi. A tale proposito va ricordato che l'esperienza dell'operatore costituisce spesso un fattore determinante. Alcuni endoscopisti, non avendo ricevuto un adeguato training a compiere interventi con strumentazione rigida, preferiscono utilizzare protesi metalliche posizionabili con fibrobroncoscopio [89]. Per evitare scelte inadeguate, sarebbe opportuno che la formazione dello pneumologo interventista [90] comprendesse anche un adeguato addestramento con lo strumentario rigido che, a nostro parere, risulta indispensabile in questo tipo di attività.

BIBLIOGRAFIA

1. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC (2004) Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1278-1297
2. Brunings W, Albrecht W (1915) *Direkt Endoskopie der Luft-und Speisewege*. Enke, Stuttgart
3. Canfield N, Norton N (1949) Bony stenosis of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 58:559-565
4. Montgomery WW (1965) T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol* 82:320-321
5. Neville WE, Hamouda F, Anderson J et al (1972) Replacement of intrathoracic trachea and both stem bronchus with a molded silastic prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 63:569-576
6. Dumon JF (1990) A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 97:328-332
7. Westaby S, Jackson JW, Pearson FG (1982) A bifurcated silicone rubber stent for relief of tracheobronchial obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:414-417
8. Dumon JF, Diaz-Jimenez JP, Cavaliere S, Vergnon JM (1996) Seven-years experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol* 3:6-10
9. Diaz-Jimenez PD, Farrero ME, Martinez-Ballarín JI et al (1994) Silicone stents in the management of obstructive tracheobronchial lesions: 2 years experience. *J Bronchol* 1:15-18
10. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz P (1994) Tracheobronchial stents: follow-up. Rigid bronchoscopy meeting. 4-8 October, Marseille
11. Dumon JF, Meric B, Cavaliere S, Vilcoq P (1988) Indwelling tracheobronchial prosthesis. *Chest* 93:94-98
12. Martinez-Ballarín JI, Diaz-Jimenez JP, Castro MJ et al (1996) Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. Tolerance and early results in 63 patients. *Chest* 109:626-629
13. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al (1996) Endoscopic treatment of malignant airways obstructions, 2008 patients. *Chest* 20:139-151
14. Wasserman K, Koch A, Muller-Ehmsen J et al (1997) Clinical and laboratory evaluation of a new thin-walled self-expanding tracheobronchial silicone stent: progress and pitfalls. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:527-534
15. Bolliger CT, Wyser C, Wu X et al (1999) Evaluation of a new self-expandable silicone stent in an experimental tracheal stenosis. *Chest* 115:496-501
16. Noppen M, Dhaese J, Meysman M et al (1996) A new screw-thread tracheal endoprosthesis. *J Bronchol* 3:22-26
17. Noppen M, Meysman M, Claes I et al (1999) Screw-thread vs Dumon endoprosthesis in the management of tracheal stenosis. *Chest* 115:496-501
18. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GP et al (1989) Use of silicone stents in management of airways problems. *Ann Thorac Surg* 47:371-378
19. Stockton PA, Ledson MJ, Hind CR, Walshaw MJ (2003) Bronchoscopic insertion of Gianturco stents for the palliation of malignant lung disease: 10 year experience. *Lung Cancer* 42:113-117
20. Mehta AC, Dasgupta A (1999) Airway stents. *Clin Chest Med* 20:139-151
21. Kim J, Kim H, Kim K, Shim YM (1998) Open surgery for removal of a failing Gianturco stent with reversed sleeve resection of the right middle and lower lobes. *Eur J Cardiothorac Surg* 14:329-331
22. Nakajima Y, Kurihara Y, Niimi H et al (1999) Efficacy and complications of the Gianturco-Z tracheobronchial stent for malignant airway stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22:287-292
23. Alfaro J, Varala G, De Minguet E, Martin de Nicolas JL (1993) Successful management of a tracheo-innominate artery fistula following placement of a wire self-expandable tracheal Gianturco stent. *Eur J Cardiothorac Surg* 7:615-616
24. Maynar M, Lopez L, Gorris E et al (1993) Massive brachiocephalic artery bleeding due to a Gianturco tracheal stent. *J Vasc Interv Radiol* 4:289-291
25. Nouraei SM, Pillay T, Hilton CJ (2001) Emergency management of aorto-bronchial fistula after implantation of a self-expanding bronchial stent. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:642-644
26. Palmaz J (1992) Intravascular stents. In: Kollath J, Liermann D (eds) *Stent II*. Schnetator-Verly, Konstanz, pp 162-173
27. Palmaz J (1988) Ballon expandable intravascular stent. *AJR Am J Roentgenol* 150:1263-1269
28. Furman RH, Backer CL, Dunahm ME et al (1999) The use of ballon-expandable metallic stents in the management of pediatric tracheomalacia and bronchomalacia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:203-207
29. Filler RM, Forte V, Chait P (1998) Tracheobronchial stenting for the treatment of airway obstruction. *J Pediatric Surg* 33:304-311
30. Strecker EP, Liermann D, Barth KH et al (1990) Expandable tubular stents for treatment of arterial occlusive diseases: experimental and clinical results. *Radiology* 175:87-102

31. Dasgupta A, Dolmach BL, Abi-Saleh WJ et al (1998) Self-expandable metallic airway stent insertion employing flexible bronchoscopy: preliminary results. *Chest* 114:106-109
32. Tsang V, Goldstraw P (1992) Self-expanding metal stent for tracheobronchial strictures. *Eur J Cardiothorac Surg* 6:555-559
33. Carre P, Rousseau H, Lombart L et al (1994) Ballon dilatation and self-expanding metal Wallstent insertion for management of bronchostenosis following lung transplantation. *Chest* 105:343-348
34. Brichon PY, Blanc-Jouvan F, Rousseau H et al (1992) Endovascular stents for bronchial stenosis after lung transplantation. *Transplant Proc* 24:2656-2659
35. Bolliger CT, Heitz M, Hauser R et al (1996) An airway Wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 51:1127-1129
36. Freitag L, Eicher K, Donovan TJ, Dimov D (1995) Mechanical properties of airway stents. *J Bronchol* 2:270-278
37. Gaissert HA, Grillo HC, Wright CD et al (2003) Complications of benign tracheobronchial stenosis by self-expanding metal stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:744-747
38. Becker HD (1995) Stenting of the central airways. *J Bronchol* 2:98-106
39. Bolliger CT (1997) Airway stents. *Semin Respir Crit Care Med* 18:563-570
40. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC (2003) Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy long-term outcomes analysis. *Chest* 124:1993-1999
41. Madden BP, Park JE, Sheth A (2004) Medium-term follow-up after deployment of Ultraflex expandable metallic stents to manage endobronchial pathology. *Ann Thorac Surg* 78:1898-1902
42. Tremblay A, Marquette CH (2004) Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation: a practical approach. *Can Respir J* 11:305-310
43. Kramer MR, Katz A, Yarmolovsky A (2001) Successful use of high dose rate brachytherapy for non-malignant bronchial obstruction. *Thorax* 56:415-416
44. Orlowsky TM (1987) Palliative intubation of tracheobronchial tree. *J Thorac Cardiovascular Surg* 94:343-348
45. Freitag L, Tekolf E, Eiker R et al (1994) Theoretical and experimental basis for the development of a dynamic airway stent. *Eur Respir J* 7:2038-2045
46. Freitag L (2000) Tracheobronchial stents. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds) *Interventional bronchoscopy*. Karger, Basel, pp 171-186
47. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Trapelli V (2000) Tracheobronchial stent. *Monaldi Arch Chest Dis* 55:25-28
48. Dineen KM, Janta MA, Silvestri GA (2002) Tracheobronchial stents. *J Bronchol* 9:127-137
49. Vergnon JM, Costes F, Bayon MC et al (1995) Efficacy of tracheal and bronchial stent placement on respiratory functional tests. *Chest* 107:741-746
50. Tanigawa N, Sawada S, Okuda Y et al (2000) Symptomatic improvement in dyspnea following tracheobronchial metallic stenting for malignant airway obstruction. *Acta Radiol* 41:425-428
51. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C (1994) Nd-YAG laser in lung cancer: an 11 years experience with 2253 applications in 1585 patients. *J Bronchol* 1:105-111
52. Van Boxem TJ, Westerga J, Venmans BJ et al (2000) Tissue effects of bronchoscopic electrocautery: bronchoscopic appearance and histologic changes of bronchial wall after electrocautery. *Chest* 117:887-891
53. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM et al (1993) Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis: indications, limits, personal experience. *Chest* 103:472-474
54. Miyazawa T, Yamakido M, Ikeda S et al (2000) Implantation of Ultraflex nitinol stents in malignant tracheo-bronchial stenoses. *Chest* 118:959-965
55. Grillo HC (2003) Development of tracheal surgery: a historical review. 1: techniques of tracheal surgery. *Ann Thorac Surg* 75:610-619
56. Grillo HC (2003) Development of tracheal surgery: a historical review. 2: techniques of tracheal surgery. *Ann Thorac Surg* 75:1039-1047
57. AIPO, Gruppo di Studio Endoscopia Toracica (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
58. Shapshay SM, Beamis JF Jr, Hybels RL, Bohigian RK (1987) Endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis by radial laser incision and dilation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:661-664
59. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ et al (1995) Postintubation tracheal stenosis: treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:486-492
60. Piacenza G (1992) *La trachea*. WR Edizioni, Alessandria
61. Bricchet A, Verkindre C, Dupont J et al (1999) Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J* 13:888-893

62. Hautmann H, Huber RM (1996) Stent flexibility: an essential feature in the treatment of dynamic airway collapse. *Eur Respir J* 9:609-611
63. Dunne JA, Sabanathan S (1994) Use of metallic stents in relapsing polycondritis. *Chest* 105:864-867
64. Boiselle PM, Ernst A (2002) Recent advances in central airway imaging. *Chest* 121:1651-1660
65. Hramiec JE, Haasler GB (1997) Tracheal wire stent complication in malacia: implication of position and design. *Ann Thorac Surg* 63:209-212
66. Low SY, Hsu A, Eng P (2004) Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J* 24:345-347
67. Iwamoto Y, Miyazawa T, Kurumoto N et al (2004) Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis. *Chest* 126:1344-1352
68. Kaditis AG, Gondor M, Nixon PA et al (2000) Airway complication following pediatric lung and heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 162:301-309
69. Higgins R, McNeil K, Dennis C et al (1994) Airway stenoses after lung transplantation: management with expanding metal stents. *J Heart Lung Transplantation* 13:774-778
70. Colt HG, Janssen JP, Dumon JF et al (1992) Endoscopic management of bronchial stenosis after double lung transplantation. *Chest* 102:10-16
71. Sonett JR, Keenan RJ, Ferson PF et al (1995) Endobronchial management of benign, malignant, and lung transplantation airway stenoses. *Ann Thorac Surg* 59:1417-1422
72. Weiss JP, Sexauer WP, Saab EM (1995) Bronchial obstruction secondary to aortic pseudo aneurysm: treatment with an expandable metallic stent. *AJR Am J Roentgenol* 165:547-549
73. Shin JH, Song HY, Ko GY et al (2004) Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology* 232:252-259
74. Colt HG, Meric B, Dumon JF (1992) Double stents for carcinoma of the esophagus invading the tracheo-bronchial tree. *Gastrointest Endosc* 38:485-489
75. Freitag L, Tekolf E, Steveling H et al (1996) Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting. *Chest* 110:1155-1160
76. Ping Wah Chan K, Eng P, Hsu A et al (2002) Rigid bronchoscopy and stents for esophageal cancer causing airway obstruction. *Chest* 122:1069-1072
77. Janta M, Silvestri GA (2000) Silicone stents versus metal stents for management of benign tracheobronchial disease - pro: metal stents. *J Bronchol* 7:177-183
78. Hauck RM, Lembeck R, Emslander HP (1997) Implantation of Accuflex and Strecker stents in malignant bronchial stenoses by flexible bronchoscopy. *Chest* 112:134-144
79. Hauck RW, Barbur M, Lembeck R et al (2002) Cellular composition of stent-penetrating tissue. *Chest* 122:1615-1621
80. Noppen M, Pierard D, Meysman M et al (1999) Bacterial colonization of central airways after stenting. *Am J Respir Crit Care Med* 160:672-677
81. Matsuo T, Colt HG (2000) Evidence against routine scheduling of surveillance bronchoscopy after stent insertion. *Chest* 118:1455-1459
82. Vergnon JM, Costes F, Polio JC (2000) Efficacy and tolerance of a new silicone stent for the treatment of benign tracheal stenosis. *Chest* 118:422-426
83. Korpela A, Aarnio P, Sanda H et al (1999) Bioabsorbable self-reinforced poly-L-lactide, metallic and silicone stents in the management of experimental tracheal stenosis. *Chest* 119:532-535
84. Saito Y, Minami K, Kareda H et al (2004) New tubular bioabsorbable knitted airway stent: feasibility assessment for delivering and deployment in a dog model. *Ann Thorac Surg* 78:1438-1444
85. Zhang H, Hafeli UO (2004) Preparation and characterization of radioactive Co/1888Re stents intended for lung cancer treatment using an electrodeposition method. *J Med Eng Technol* 28:197-204
86. Yim AP, Hwong TM, Lee TW et al (2004) Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1564-1573
87. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J et al (2003) Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 361:931-963
88. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL et al (2003) The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 124:1073-1080
89. Rodriguez AN, Diaz-Jimenez PD, Edell ER (2000) Silicone stents versus metal stents for management of benign tracheobronchial disease. *J Bronchol* 7:184-187
90. Prakash UB (1999) Advances in bronchoscopic procedures. *Chest* 116:1403-1408

Marco Patelli, Rocco Trisolini

-
- INTRODUZIONE
 - TECNICHE DI TERAPIA BRONCOSCOPICA
 - MODALITÀ DI TERAPIA ENDOSCOPICA PALLIATIVA
 - CONCLUSIONI
-

■ INTRODUZIONE

La broncoscopia nasce come procedura invasiva con finalità terapeutica alla fine del XIX secolo. Alcune procedure, quali le broncoaspirazioni e l'estrazione di corpi estranei hanno fatto parte del bagaglio dei broncologi per tutto il secolo scorso. L'avvento della strumentazione laser agli inizi degli anni '80, la disponibilità di elettrocoagulatori certamente sottoutilizzati in endoscopia respiratoria e la commercializzazione delle prime protesi endobronchiali negli anni '90, insieme alla mai dimenticata confidenza, soprattutto europea, con la strumentazione rigida hanno consentito di rilanciare le metodiche di terapia endoscopica presso i maggiori centri di broncologia in Italia ed in Europa. L'indicazione prevalente è divenuta la patologia neoplastica ostruttiva con terapie palliative, con la finalità di migliorare la sintomatologia secondaria alla ostruzione delle vie aeree prossimali e di evitare la morte per insufficienza respiratoria.

Le indicazioni alla terapia broncoscopica [1] in pneumologia interventistica sono le patologie in grado di determinare ostruzioni delle vie aeree centrali (Tabella 1), in particolare le neoplasie broncogene non operabili o, in rari casi, in prospettiva chirurgica (Fig. 1).

I tumori benigni evidenziabili endoscopicamente, raggiungibili in broncoscopia e con base di impianto completamente visibile vengono trattati con finalità radicali così come le formazioni granulomatose.

Le stenosi cicatriziali vengono trattate per via endoscopica con finalità radicali nella maggior parte dei casi. Le stenosi complesse vengono spesso trattate con finalità sintomatiche in attesa di una soluzione chirurgica. Queste problematiche sono estesamente discusse nel capitolo "La terapia radicale".

Approssimativamente il 30% dei pazienti con tumore maligno del polmone giunge alla diagnosi con ostruzione delle vie aeree centrali. L'interessamento neoplastico delle vie aeree può determinare una sintomatologia importante caratterizzata da tosse cronica, emoftoe in gran

Tabella 1. Cause di ostruzioni delle vie aeree centrali. Modificata da [1]

Maligne	Non maligne
Tumore broncogeno	Adenopatie
Carcinoma	Granulomatosi
Adenoideo cistico	Infettive
Mucoepidermoide	Vascolari
Carcinoide	Condrite
Metastasi da tumore di:	Policondrite recidivante
Polmone	Granulomi
Rene	Tubi e cannule
Mammella	Chirurgici
Tiroide	S. di Wegener
Colon	Pseudotumori
Sarcoma	Amartomi
Melanoma	Amiloidosi
Tumori della laringe	Tumore a cellule dendritiche
Carcinoma dell'esofago	Tumori benigni e papillomatosi
Tumore della tiroide	Stenosi cicatriziali
Tumore mediastinico	Post intubazione
Timo	Chirurgiche
A cellule germinali	Infettive
Linfoma	S. di Wegener
Adenopatie da:	Tracheomalacia
Carcinoma polmonare	
Tumori di altri organi	

**Fig. 1.** Carcinoma adenoideo-cistico prima e dopo rimozione laser-assistita

parte dei casi, dispnea, polmonite ostruttiva e vera e propria asfissia in caso di ostruzioni prossimali e tracheali. La terapia broncoscopia assume quindi importanza fondamentale nell'eliminare o comunque ridurre i sintomi presentati da questi pazienti. La terapia broncoscopica consente nella maggior parte dei casi la ricanalizzazione delle vie aeree ostruite dalla patologia neoplastica e la riventilazione dei distretti polmonari a valle della ostruzione. Infine la maggior parte di questi pazienti non operabili andrà indirizzato a protocolli di terapia complementare con cicli di chemioterapia e/o radioterapia. La terapia disostruttiva broncoscopica dovrà precedere queste terapie in quanto diversi saranno i risultati di una chemio/radioterapia con-

dotti su un paziente in discrete condizioni respiratorie rispetto allo stesso paziente con dispnea, polmonite ostruttiva o emoftoe in atto. Se la terapia complementare non mostrerà una buona risposta o nessuna risposta il paziente andrà rivalutato per una ulteriore terapia endoscopica.

Da un punto di vista più generale potremo trovarci di fronte a tre diverse situazioni:

- a) Pazienti in insufficienza respiratoria o vera e propria asfissia che richiedono una terapia endoscopica disostruttiva urgente [2]: terapia di salvataggio, per consentire il miglioramento delle condizioni respiratorie; la terapia di salvataggio viene eseguita anche in assenza di informazioni sullo stato generale e respiratorio.
- b) Pazienti borderline con ostruzioni estese o pazienti con ostruzioni parziali in buone condizioni generali: in questi pazienti la terapia endoscopica potrà essere preceduta dalla raccolta delle informazioni necessarie e fondamentali: anamnesi con particolare riguardo a quella cardiovascolare (pregressa ischemia, infarto o aritmie); uso di farmaci, precedenti terapie chirurgiche, radio-chemioterapie. Raccolta dei dati di funzionalità respiratoria con prove funzionali respiratorie ed emogasanalisi, esecuzione di Rx torace e TC torace, soprattutto per lo studio delle vie aeree distali. Utili le immagini di broncoscopia virtuale. Esecuzione degli esami della coagulazione, della creatininemia e degli esami indicati per una anestesia generale. Esecuzione di un esame broncoscopico diagnostico con prelievi biotipici.
- c) Pazienti programmabili per una terapia precoce primaria, curativa e risolutiva: sono i pazienti affetti da *early stage central type lung cancer*, da stenosi tracheali postintubazione, ed infine da patologia benigna.

Da un punto di vista morfologico, le lesioni neoplasiche meglio trattabili con terapia endoscopica sono i tumori maligni con aspetto vegetante, nodulare o peduncolato. In questi casi la possibilità di coagulare e/o vaporizzare la componente vegetante con la luce laser o con elettrocoagulazione, associata alla resezione meccanica con il broncoscopio rigido, offre quasi costanti possibilità di successo. Nei tumori infiltranti diventa indispensabile associare alla terapia coagulativa il posizionamento di una protesi, mentre nei casi di neoplasia che determinano stenosi tracheo-bronchiali da compressione estrinseca dopo dilatazione risulterà determinante il posizionamento di una protesi endotracheobronchiale. In oltre 2500 casi da noi trattati l'insieme delle metodiche di terapia broncoscopia ha consentito un successo con disostruzione delle vie aeree in oltre il 90% dei casi delle ostruzioni della trachea e dei bronchi principali, nell'80% dei casi di ostruzione del bronco intermedio e nel 60% dei rami lobari. In quest'ultima situazione il rendimento non esaltante della metodica dipende principalmente da due fattori:

- a) l'approccio tecnicamente difficile ai bronchi lobari superiori, nei quali è possibile intervenire solo nel tratto più prossimale;
- b) la frequenza di un interessamento neoplastico distale ai bronchi lobari con l'impossibilità di ottenere la riventilazione del parenchima a valle della ostruzione.

Nel complesso le tecniche di disostruzione broncoscopica hanno consentito un miglioramento non solo sintomatologico per i pazienti con ostruzioni delle vie aeree prossimali, ma anche un aumento significativo della sopravvivenza.

Secondo Brutinel [3] la percentuale di mortalità dei pazienti con ostruzione neoplastica delle vie aeree centrali era del 76% a 4 mesi e del 100% ad un anno in un gruppo storico al quale non erano state proposte le tecniche di terapia endoscopiche in quanto non ancora routinarie. La mortalità in un gruppo di pazienti con analoghe caratteristiche, ma nel quale era stato possibile eseguire tecniche di disostruzione laser assistite, era del 40% a 7 mesi e del 72% ad un anno.

TECNICHE DI TERAPIA BRONCOSCOPICA

Le differenti tecniche impiegate in corso di trattamenti broncoscopici sono elencate nella Tabella 2 [4].

Tabella 2. Tecniche di terapia broncoscopica

Toilette bronchiale	Crioterapia
Dilatazioni	Terapia fotodinamica (PDT)
Rimozione dei corpi estranei	Brachiterapia
Resezione laser	Protesi
Elettrocoagulazione e coagulazione con argon plasma	

Le prime tre tecniche sono state impiegate fin dall'inizio della pratica broncoscopica.

La *toilette bronchiale* viene effettuata di solito con il broncoscopio flessibile nelle UO di Terapia Intensiva e di Fisioterapia. A volte la presenza di secrezioni dense e tenaci richiede l'impiego dello strumento rigido.

La *rimozione dei corpi estranei* è la più antica indicazione alla broncoscopia. Nei pazienti adulti piccoli oggetti possono essere rimossi con broncofibroscopio, con l'ausilio di pinze e canestri opportuni. Gli oggetti più grandi, specialmente oggetti con spigoli o angoli taglienti e gli aghi possono essere rimossi più facilmente e con minori traumi, ed evitando lacerazioni della parete bronchiale, tracheale o del laringe con la introduzione del broncoscopio rigido e mantenendo il corpo estraneo all'interno del canale rigido: nel caso di oggetti molto voluminosi il broncoscopio rigido andrà rimosso insieme al corpo estraneo.

Nei bambini è opportuno eseguire la manovra con broncoscopio rigido in anestesia generale.

La *dilatazione* delle vie aeree è sempre stata tentata con l'impiego di *bougies* o palloncini gonfiati con acqua o mezzo di contrasto idrosolubile per la visione fluoroscopica della manovra (Fig. 2).



Fig. 2. Dilatazione con palloncino di bronco principale sinistro stenotico dopo intervento di *sleeve lobectomy* inferiore

La dilatazione determina usualmente buoni risultati immediati ma di breve durata. Attualmente le tecniche di dilatazione vengono perciò associate alle tecniche di terapia endoscopica descritte nei precedenti capitoli.

MODALITÀ DI TERAPIA ENDOSCOPICA PALLIATIVA

Il *laser termico* (Nd-YAG laser, laser a diodi, YAP-laser) si è dimostrato efficace nel trattamento disostruttivo in broncoscopia per la possibilità di ottenere effetto di vaporizzazione con scomparsa del tessuto e formazioni di escare ed effetto di coagulazione con buon dominio del

sanguinamento. La disostruzione meccanica laser-assistita consiste nella associazione della coagulazione laser con la disostruzione meccanica del tessuto eseguita con il becco del broncoscopio rigido e con la rimozione con pinza seguita da successiva coagulazione con il laser. L'impiego del laser termico è certamente la metodica più impiegata ed efficace in quanto consente un effetto terapeutico rapido e la propagazione del calore e quindi un effetto terapeutico nell'ambito della parete tracheobronchiale. Le prime e più numerose casistiche ed i risultati dei trattamenti endoscopici con laser termico sono state pubblicate da Cavaliere nel 1988 [5].

L'elettrocoagulatore impiegato nelle tecniche di disostruzione viene scherzosamente chiamato il laser dei poveri. In effetti la strumentazione ha attualmente costi minori rispetto al laser ed il rendimento della elettrocoagulazione applicata alle tecniche disostruttive non è significativamente differente da quello della disostruzione laser assistita. In uno studio di vanBoxem [6] sono messi a confronto i risultati ottenuti in termini di miglioramento dei sintomi e sopravvivenza ed i costi complessivi dei trattamenti palliativi eseguiti con laser ed elettrocoagulatore in due gruppi di pazienti con ostruzioni neoplastiche delle vie aeree: il primo gruppo di 14 pazienti trattato con il laser Nd-YAG ha mostrato miglioramento della dispnea nel 70% dei casi con sopravvivenza media di $8,5 \pm 2,5$ mesi con un costo di 5321 \$ USA per trattamento. Un secondo gruppo di 17 pazienti con le stesse caratteristiche trattato con elettrocoagulatore ha mostrato un miglioramento della dispnea nel 70% dei casi con sopravvivenza media di $11,5 \pm 3,5$ mesi ed un costo medio per trattamento di 4290 \$ USA.

La azione biologica dell'elettrocoagulatore è di difficile regolazione per quanto riguarda il danno tissutale profondo. L'azione del laser sembra risultare più efficace in profondità se si esegue un trattamento a bassa potenza con dosi elevate dopo la fase di disostruzione vera e propria: non esistono comunque in letteratura lavori dedicati.

La brachiterapia (Figg. 3-5) ha mostrato una buona efficacia nella risoluzione dei sintomi e nella disostruzione delle vie aeree prossimali: Taulelle [7] riferisce una completa remissione delle emottisi nel 74% dei casi, della dispnea nel 54% dei casi, e della tosse nel 54% dei casi in 189 pazienti trattati con brachiterapia ad alte dosi (HDR) per ostruzioni bronchiali neoplastiche. Riferisce una obiettiva risposta endobronchiale nel 79% di questi pazienti. Certamente la brachiterapia, così come la crioterapia, offre un risultato tardivo rispetto al momento terapeutico e non è quindi indicata e applicabile in caso di terapia di urgenza o di salvataggio per stenosi tracheali con asfissia o tirage importante.

La terapia combinata con Nd-YAG laser e brachiterapia offre risultati di maggiore durata e stabilità della disostruzione in caso di ostruzione neoplastica maligna [8]. In uno studio prospettico randomizzato un gruppo di pazienti è stato trattato con Nd-YAG laser ed un secondo gruppo con Nd-YAG laser e HDR brachiterapia: nel primo gruppo trattato solo con terapia laser il periodo libero dai sintomi era stato di 2,8 mesi, mentre nel secondo gruppo trattato con laser e brachiterapia il periodo libero da sintomi era stato di 8,5 mesi.



Fig. 3. Strumenti per brachiterapia



Fig. 4. Sonda per brachiterapia posizionata in sede ilare destra

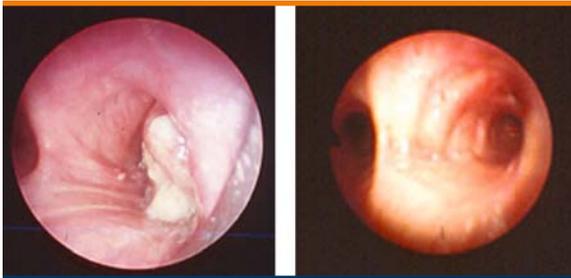


Fig. 5. Recidiva neoplastica del moncone del bronco lobare superiore destro prima e dopo brachiterapia

Inoltre l'associazione delle due metodiche terapeutiche determinò anche vantaggi significativi in termini di sopravvivenza rispetto alla terapia eseguita con solo laser [9].

La *terapia fotodinamica* è una modalità di terapia selettiva che si basa sulla proprietà dei tessuti neoplastici di concentrare e trattenere sostanze fotosensibili, quali le ematoporfirine e derivati, in maggiore quantità e più a lungo rispetto ai tessuti normali. La attivazione della sostanza fotosensibile attraverso la illuminazione con luce di particolare lunghezza d'onda determina la sua attivazione ed una catena di reazioni fotochimiche che portano il tessuto ricco di questa sostanza alla necrosi. Tale metodica è stata impiegata con successo nella terapia endoscopica di lesioni molto piccole e superficiali visibili e raggiungibili con luce laser. È stata anche tentata nella terapia di lesioni endobronchiali più voluminose [10, 11].

Furono riscontrati alcuni vantaggi legati alla facilità della metodica ed alla possibilità di impiego in fibrobroncoscopia. Ma furono segnalati molti svantaggi secondari ad edema secondario, alla necessità di rimuovere il tessuto necrotico e l'abbondante fibrina, alla impossibilità di eseguire trattamenti in emergenze respiratorie ed alla possibilità di fenomeni di fotosensibilizzazione cutanea in seguito alla casuale esposizione alla luce solare nei giorni seguenti alla terapia.

Inoltre, erano state segnalate importanti complicanze quali febbre e polmonite in percentuali molto elevate, fino al 50% dei casi trattati, ed emottisi nel 30% dei casi con frequenti episodi mortali nelle 2 settimane successive alla terapia [12].

Attualmente si ritiene indicata la PDT quale completamento della terapia disostruttiva con laser termico (Nd-YAG laser), in grado di dare un immediato miglioramento della dispnea, per migliorare i risultati a lungo termine [13].

Nei casi in cui dopo la terapia disostruttiva il lume tracheobronchiale non presenti un calibro soddisfacente o comunque $>50\%$, oppure nei casi di stenosi da compressione estrinseca per neoplasie broncogene, per neoplasie metastatiche o per tumori esofagei o tiroidei, trova indicazione il posizionamento di una protesi per via endoscopica. Altra indicazione può essere rappresentata dalla presenza di una fistola tracheoesofagea o anche broncopleurica dopo pneumonectomia.

Le *protesi o stent* (dal nome di un dentista, Charles Stent, 1845-1901, che inventò materiali per protesi dentarie) sono utili presidi per prevenire la insufficienza respiratoria in quanto in grado di superare la ostruzione delle vie aeree centrali, di supportare la parete tracheobronchiale in caso di malattie neoplastiche (ma anche di malattie infiammatorie, di stenosi cicatriziali e di tracheobroncomalacia) e di coprire eventuali soluzioni di continuo della parete tracheobronchiale. Sono un valido presidio per le ostruzioni delle vie aeree centrali nei pazienti terminali [14].

In caso di tumori che mostrino risposta alla terapia farmacologica (linfomi, microcitoma) la protesi potrà essere rimossa (*temporary stenting*). Le protesi attualmente disponibili sono molte ma, come dettagliatamente esposto nel capitolo “Protesi tracheo-bronchiali”, sono soprattutto impiegate quelle siliconiche di Dumon e quelle metalliche (nitinol) ricoperte (Figg. 6, 7).



Fig. 6. Neoplasia della carena tracheale: posizionamento di protesi ad Y



Fig. 7. Fistola tracheoesofagea: posizionamento di protesi metallica (nitinol) ricoperta

Le prime riconoscono il vantaggio di avere un costo contenuto, di essere facili da rimuovere e riposizionare, di costituire una efficace barriera alla crescita endoluminale della neoplasia e provocare minima irritazione sui tessuti normali adiacenti.

Le maggiori complicanze si presentano quando posizionate in stenosi benigne, per esempio in caso di stenosi cicatriziali: possono infatti dislocarsi nel 6% dei casi di neoplasia ma nel 18% dei casi di stenosi cicatriziale, quasi costantemente nelle stenosi sottoglottiche, possono presentare ostruzione da secrezioni secche (complicanza temibile per il rischio di asfissia) nel 5% dei casi ed infine provocare reazioni granuleggianti fino al 17% dei casi [15].

Recentemente, per ridurre i fenomeni di migrazione nelle situazioni benigne, si è dimostrata efficace la protesi di Dumon modificata da Vergnon (tipo a clessidra).

Le protesi metalliche sono derivate direttamente da protesi vascolari ed erano state propo-

ste per essere posizionate sotto guida radiologica. Ovviamente possono essere agevolmente posizionate sotto visione broncoscopia diretta. I vantaggi di questo modello di stent sono principalmente la flessibilità e la capacità di adattarsi a curvature e differenze di lume (pensiamo alla necessità di uno stent a cavaliere tra trachea ed un bronco principale); la stabilità, soprattutto per quelle non ricoperte, anche nella regione sottoglottica e la trascurabile ritenzione di secrezioni. Gli svantaggi e le complicanze sono rappresentate, oltre che dall'elevato costo, dalla possibilità di crescita del tessuto neoplastico all'interno delle maglie (24% nelle stents non ricoperte), e dalle granulazioni nella porzione non ricoperta da silicone.

■ CONCLUSIONI

I pazienti affetti da patologia polmonare neoplastica con ostruzione delle vie aeree centrali possono giovare di terapia disostruttiva per via endoscopica prima di intraprendere i cicli di terapia complementare, sia chemio- che radioterapia. La terapia endoscopica diventa mandatoria in caso di sintomatologia respiratoria come emottisi, dispnea, polmonite ostruttiva. È l'unica terapia possibile in casi di sindrome asfittica per ostruzione tracheale.

La modalità terapeutica impiegata dipenderà dalla natura, dalla sede e dall'estensione dell'ostruzione, dalla tecnologia disponibile e dall'esperienza degli operatori. I tumori endoluminali possono essere trattati con laser, elettrocoagulazione, crioterapia o brachiterapia. Se però la ostruzione richiede una immediata ricanalizzazione i metodi endoscopici efficaci sono la coagulazione/vaporizzazione con laser o con elettrocoagulatore seguito da disostruzione meccanica (*coring-out*) della massa tumorale. Nelle stenosi miste dopo la rimozione della componente endoluminale del tumore e nelle stenosi da compressione estrinseca è indicato il posizionamento di uno stent. Dopo un trattamento disostruttivo si può dare indicazione al posizionamento di una protesi se il lume rimane <50% o se la parete tracheobronchiale non presenta un sufficiente sostegno per distruzione delle strutture cartilaginee o per malacia [2].

La possibilità di eseguire trattamenti combinati aumenta l'efficacia della terapia. La disostruzione laser assistita seguita da brachiterapia o da terapia fotodinamica, se disponibile, comporta un significativo allungamento del tempo di ricostruzione della via aerea da parte del tumore.

I trattamenti endoscopici disostruttivi, ad eccezione della brachiterapia il cui dosaggio andrà sommato a quello della eventuale radioterapia convenzionale, sono ripetibili e spesso sono in grado di prevenire la morte dei pazienti neoplastici per insufficienza respiratoria.

Lo specialista pneumologo ha un ruolo centrale nella gestione della malattia respiratoria neoplastica: riveste un ruolo di riferimento nel momento diagnostico clinico e strumentale, nella stadiazione e nell'indirizzo terapeutico. I casi di ostruzione neoplastica delle vie aeree centrali documentati alla TC e alla broncoscopia vanno indirizzati alla terapia broncoscopica prima di iniziare le eventuali terapie oncologiche (radioterapia e/o chemioterapia).

BIBLIOGRAFIA

1. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Metha AC (2004) Central airway obstruction. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1278-1297
2. Colt HG, Harrell JH (1997) Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction. *Chest* 112:202-206
3. Brutinel WM, Cortese DA, McDougall JC et al (1983) A two year experience with the Nd-YAG-Laser in endobronchial obstruction. *Chest* 91:159-165
4. Bolliger CT (1996) Introduction to different approaches to intrabronchial treatment. *Monaldi Arch Chest Dis* 51:316-324
5. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL (1988) Nd YAG-Laser bronchoscopy: a five year experience with 1396 applications in 1000 patients. *Chest* 94: 15-24
6. van Boxem TJ, Muller M, Venmans B et al (1999) Nd-YAG Laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study. *Chest* 116:1108-1112
7. Taulelle M, Chauvet B, Vincent P et al (1998) HDR endobronchial brachiterapy: results in 189 cases. *Eur Resp J* 11:162-198
8. Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A et al (2000) Combined Nd YAG Laser/HDR brachiterapy vs Nd YAG only in malignant airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 27:169-175
9. Shea JM, Allen RP, Tharrath RS et al (1993) Survival of patients undergoing Nd:YAG-Laser therapy compared with Nd:YAG-Laser therapy and brachiterapy for malignant airway disease. *Chest* 103:1028-1031
10. Kato H, Okunaka T, Konaka C (1991) Photodynamic therapy for bronchogenic carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 98: 36-40
11. McCoughan JS, Williams TE (1997) Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 114:940-947
12. Vincent RG, Dougherty TJ, Rao U et al (1984) Photoradiation therapy in advanced carcinoma of the trachea and bronchus. *Chest* 85:29-33
13. Moghissi K, Dixon K (2003) Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur Respir J* 22:535-541
14. Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG (2001) Tracheobronchial stenting in the terminal care of cancer patients with central airways obstruction. *Chest* 120:1811-1814
15. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JPD et al (1996) Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchology* 3:6-10

Sergio Cavaliere, Pierfranco Foccoli

■ PATOLOGIA NEOPLASTICA

- Tecnica
- Carcinomi in stadio “early”
 - Carcinoma *in situ*
 - Carcinoma microinvasivo
- Carcinoidi
- Tumori benigni

■ STENOSI TRACHEALI POST-INTUBAZIONE

- Terapia
 - Tecnica
 - Conclusioni
-

La più frequente indicazione alla broncoscopia terapeutica è rappresentata dai tumori ostruenti la trachea ed i grossi bronchi. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di tumori maligni non operabili in cui la rimozione della componente endoluminale ostruente oppure il posizionamento di una protesi nelle compressioni estrinseche rappresentano una terapia palliativo-sintomatica.

Il trattamento endoscopico può peraltro essere radicale sia in campo neoplastico che, a maggior ragione, nella patologia benigna, in particolare nelle stenosi tracheali post-intubazione che rappresentano la più frequente indicazione di questo secondo gruppo.

■ PATOLOGIA NEOPLASTICA

Fin dall’inizio della broncoscopia terapeutica si era constatato che un discreto numero di tumori benigni, alcuni carcinoidi tipici strettamente endoluminali, sporadici carcinomi *in situ* e talora anche carcinomi microinvasivi non erano recidivati dopo un trattamento laser.

La natura anedottica di tali osservazioni non consentiva però di definire a priori se e quali tumori fossero trattabili endoscopicamente con finalità curative, rendendo tali riscontri di scarso valore pratico.

L’esperienza maturata negli anni, la standardizzazione della tecnica e la costanza dei risultati ci hanno man mano consentito di precisare le indicazioni e di suggerire algoritmi terapeutici per alcuni tipi di tumori potenzialmente guaribili con la sola terapia endoscopica [1-8].

Ecco come siamo giunti a tale risultato.

In occasione di uno studio sui tumori benigni [5] effettuato insieme al Centro Laser di Marghita diretto da J. F. Dumon, il confronto della nostra casistica con quella del pioniere della broncologia terapeutica e mio maestro evidenziò un maggior numero di tumori guariti dopo un singolo trattamento nella casistica bresciana, pur utilizzando entrambi la stessa apparecchiatura e la stessa metodica.

Rivalutati tutti i parametri emerse che Dumon, per la progressiva perdita di potenza del suo apparecchio laser Nd-YAG CILAS 100, lo aveva sostituito con uno identico mentre noi, pur accusando lo stesso problema, non avevamo potuto sostituirlo se non molto dopo. Poiché l'effetto biologico sul tessuto dipende dalla energia somministrata (che è la risultante della densità di potenza per la durata dell'emissione) ne consegue che avendo meno potenza noi dovessimo utilizzare tempi più lunghi. Così facendo invece di ottenere un effetto vaporizzante del tessuto determinavamo una "cottura" in profondità, ossia l'effetto del laser invece di estrinsecarsi nel punto di impatto, rilasciandovi tutta l'energia con conseguente vaporizzazione, penetrava in profondità determinando la coagulazione termica delle proteine.

Questo meccanismo d'azione fu poi confermato dallo studio istologico su bronchi già destinati alla resezione chirurgica e precedentemente trattati con laser Nd-YAG a bassa potenza per tempi lunghi: si poté documentare infatti la morte biologica delle cellule fino ad oltre 5 mm di profondità.

La maggiore estensione in profondità dell'effetto biologico del laser, utilizzando bassa potenza e tempi lunghi, determinò con tutta probabilità un miglioramento dell'efficacia curativa.

Un'altra utile esperienza derivò dalla collaborazione con i colleghi otorinolaringoiatri del nostro ospedale che utilizzano il laser CO₂ per la cura dei papillomi. Dato che tale patologia interessa frequentemente sia la regione glottidea che la trachea abbiamo avuto la possibilità di trattare gli stessi pazienti con il CO₂ in laringe e in regione glottidea e con l'Nd-YAG in trachea, constatando che, molto frequentemente, le localizzazioni cordali e glottidee trattate con il CO₂ recidivavano al contrario di quelle tracheali trattate con l'Nd-YAG che guarivano. Anche in questo caso il differente risultato è attribuibile alla profondità dell'effetto del laser usato: quello a CO₂ è limitato a 1-2 mm mentre lo YAG può arrivare a 5 mm.

L'esperienza empirica e lo studio dei reperti operatori di bronchi precedentemente trattati con laser hanno consentito quindi di definire come e quali tumori possano essere trattati con finalità radicali utilizzando la tecnica da noi codificata e di seguito descritta. Si tratta di molti tumori benigni, di alcuni carcinoidi tipici esclusivamente endoluminali, peduncolati o con base d'impianto circoscritta e di alcuni carcinomi in stadio "early". I notevoli vantaggi del trattamento endoscopico rispetto alla chirurgia a cielo aperto sono evidenti: minore morbilità e mortalità, risparmio di parenchima polmonare e possibilità di ulteriori trattamenti in nuove localizzazioni.

Tecnica

Il trattamento della base d'impianto del tumore è la parte più delicata e qualificante del trattamento laser curativo e si effettua dopo la rimozione della componente endoluminale.

Per comprendere la tecnica utilizzata è opportuno un breve rimando alla fisica del laser Nd-YAG.

La penetrazione è inversamente proporzionale all'assorbimento superficiale. Quest'ultimo è direttamente proporzionale al colore del tessuto e alla potenza del laser, mentre è inversamente proporzionale alla distanza della fibra dal bersaglio. Pertanto se vogliamo che l'energia del laser vada in profondità (forte penetrazione) dobbiamo evitare che essa si esaurisca in superficie (forte assorbimento). Per limitare l'assorbimento dobbiamo utilizzare potenza bassa (20 W) e distanza maggiore della norma (>5 mm), ma soprattutto dobbiamo evitare il sanguinamento e la carbonizzazione che determinano la colorazione scura del tessuto bersaglio [8].

Per un corretto trattamento bisognerebbe riuscire a somministrare circa 1000-1500 J/cm² senza carbonizzare e/o vaporizzare il tessuto, ma coagulando le proteine in profondità, ottenendo cioè un effetto citocida profondo senza perdita di tessuto.

Carcinomi in stadio "early"

Si definiscono carcinomi in stadio "early" l'insieme delle lesioni pre-invasive come i vari gradi di displasia, il carcinoma *in situ* ed il carcinoma microinvasivo.

Carcinoma *in situ*

Il carcinoma *in situ* è una condizione pre-neoplastica che non necessariamente evolve verso il carcinoma conclamato. È lo stadio della neoplasia in cui le alterazioni sono limitate all'epitelio, con o senza coinvolgimento delle ghiandole sottomucose. La membrana basale è intatta e non c'è invasione dello stroma. I caratteristici aspetti istologici includono atipie nucleari e cellulari. L'ispessimento della mucosa è contenuto in 130 μm circa.

Dato che il carcinoma *in situ* è confinato all'epitelio bronchiale, esso non può dare metastatizzazione linfonodale a distanza per l'assenza di vascolarizzazione e di linfatici.

Il laser YAG può determinare la completa distruzione del tumore poiché, come abbiamo già ricordato, gli effetti biologici del raggio laser Nd-YAG giungono sino ad una profondità di 5 mm, cioè ben oltre la sede del carcinoma *in situ*. I vantaggi della terapia endoscopica sono importanti specie per i portatori di carcinoma broncogeno forti fumatori che, essendo ad alto rischio di sviluppare un secondo tumore (4% all'anno per persona), possono giovarsi di un trattamento conservativo pur nell'ambito della radicalità [9].

Altri metodi sono stati proposti per il trattamento endoscopico dei carcinomi *in situ*: elettrocoagulazione [10], crioterapia [11], terapia fotodinamica [12] e brachiterapia [13]. Anche se queste due ultime tecniche hanno teoricamente un'elevata azione selettiva sulle cellule neoplastiche, nella nostra esperienza il trattamento laser ha dimostrato di essere curativo nella quasi totalità dei casi con impegno nettamente inferiore [8] (Fig. 1). In una recente rassegna Mathur [14] sconsiglia l'utilizzo del laser Nd-YAG nel trattamento degli *early cancers* per l'elevato rischio di perforazione. Utilizzando la tecnica sopra descritta in numerosi trattamenti noi non abbiamo mai riscontrato questa complicazione. Una nostra casistica pubblicata nel 2002 comprendeva 38 carcinomi *in situ* diagnosticati in 28 pazienti. Dopo il trattamento laser endoscopico in 24 dei 38 carcinomi *in situ* la broncoscopia con biopsia non evidenziò segni di recidiva (follow-up mediano 22 mesi, range 8-144 mesi). Dieci pazienti (14 carcinomi *in situ*) non completarono il follow-up per svariati motivi [8].

Nel trattamento dei carcinomi *in situ*, indipendentemente dalla metodica usata, è quindi importante affermare la superiorità del metodo endoscopico rispetto alla chirurgia.

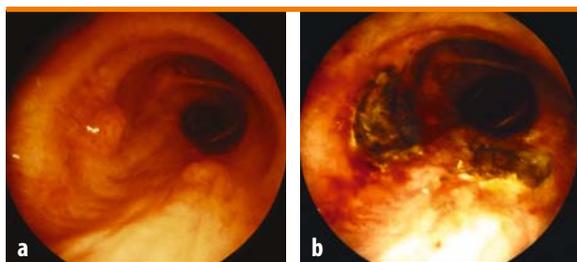


Fig. 1 a, b. (a) Due carcinomi *in situ* sincroni della parte posteriore del bronco intermedio. (b) Stesso caso dopo trattamento mediante Nd-YAG laser con finalità radicali

Carcinoma microinvasivo

È una neoplasia radiologicamente occulta che ha superato la membrana basale senza superamento della cartilagine e/o del muscolo, pertanto con limitata estensione nella parete bronchiale. Studi clinici evidenziano inoltre che i tumori microinvasivi con estensione lungo la pa-

rete bronchiale inferiore ai 10 mm, a crescita non polipoide e con limiti ben definiti danno metastasi in meno del 5% dei casi [15]. Pertanto, nei pazienti non operabili per vari motivi, è possibile suggerire la terapia endoscopica con laser con finalità radicale.

Per quanto riguarda l'uso del laser YAG in alternativa ad altre terapie endoscopiche (fotodinamica, brachiterapia) valgono le considerazioni fatte per i carcinomi in situ.

Carcinoidi

I carcinoidi sono tumori neuroendocrini prevalentemente a basso grado di malignità. Anche se la loro incidenza è limitata al 2%-3% di tutti i tumori polmonari la loro complessità ha da sempre suscitato l'interesse degli studiosi. La loro classificazione è andata precisandosi negli anni. Dapprima raggruppato sotto il nome di adenoma insieme al carcinoma adenoido-cistico, al carcinoma mucoepidermoide e all'adenoma pleiomorfo, il carcinoido fu poi considerato un'entità autonoma e, successivamente, suddiviso in tipico e atipico. Il primo è un tumore neuroendocrino ben differenziato mentre il secondo è un carcinoma neuroendocrino ben differenziato. Va sottolineato che alla famiglia dei tumori neuroendocrini appartengono anche il microcitoma e il carcinoma neuroendocrino a larghe cellule che sono carcinomi neuroendocrini indifferenziati rispettivamente a piccole e grandi cellule.

I carcinoidi atipici sono caratterizzati dalla presenza di 2-10 mitosi/2 mm² e/o di necrosi coagulativa mentre i carcinoidi tipici devono avere meno di 2 mitosi/2 mm² in assenza di necrosi coagulativa [16]. Le metastasi linfonodali loco-regionali si verificano in circa il 10% dei tipici rispetto al 50% degli atipici [17-20]. La sopravvivenza post-operatoria a 5 anni è rispettivamente intorno al 90% e al 50%-70% [16, 18-26].

Si tratta quindi di due tumori nettamente diversi. I carcinoidi atipici, anche se meno aggressivi dei carcinomi broncogeni, devono essere considerati alla stregua dei tumori maligni mentre quelli tipici mostrano minori aggressività ed evolutività con una prognosi decisamente migliore. La definizione istologica è pertanto molto importante in quanto prognosi e terapia cambiano a seconda dell'istotipo. La biopsia è peraltro a rischio di emorragia. Pur senza arrivare al catastrofismo tramandato dalla vecchia letteratura (specie otorinolaringoiatrica), è comunque vero che il prelievo biotipico di questi tumori è spesso associato ad emorragie talora importanti.

Per quanto sopra noi pensiamo che in presenza di un sospetto carcinoido possa essere indicata la broncoscopia rigida in anestesia generale. Resecendo la massa endoluminale con il becco del broncoscopio dopo coagulazione con laser è possibile estrarla in toto con limitato rischio emorragico. La possibilità di esaminare tutta la massa tumorale permette una diagnosi preoperatoria esaustiva che invece è assente o errata in circa la metà dei carcinoidi [17, 27-29]. Inoltre, dopo che il lume bronchiale è stato disostruito, è più facile valutare l'estensione della base di impianto del tumore sia in profondità che lungo l'asse bronchiale (Fig. 2).

Nei carcinoidi tipici, completamente endoluminali con base di impianto piccola (diametro inferiore a 1 cm) o addirittura pedunculata, non profondamente infiltrata e ben raggiungibile dalla fibra laser si può cominciare ad ipotizzare un trattamento endoscopico con finalità radicali alternativo alla chirurgia. Si tratta di un'affermazione impegnativa di cui chi scrive rivendica la paternità [1-3, 7, 8].

Peraltro, dopo anni di scetticismo, la possibilità di guarire localmente un carcinoido tipico è ora riconosciuta e l'utilizzo della terapia endoscopica con finalità radicale, anche alternativa alla chirurgia, in taluni selezionati casi comincia ad essere discussa [24, 30-33].

La decisione definitiva sulle possibilità endoscopiche di radicalità o sul tipo di intervento chirurgico ipotizzabile va presa al controllo endoscopico, TC [34] e, se disponibile, con l'ecografia

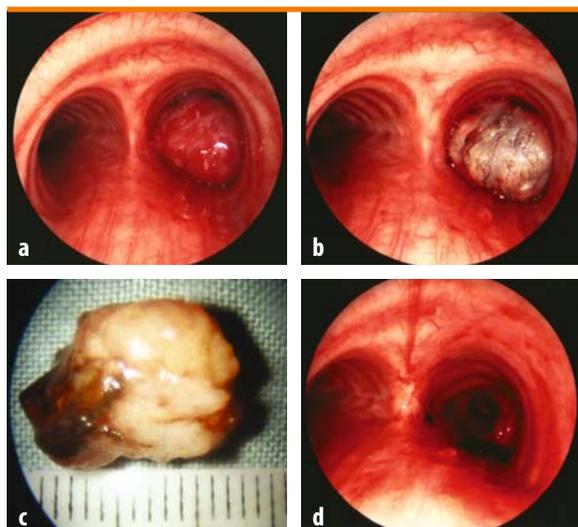


Fig. 2 a-d. (a) Carcinoide tipico del bronco principale. (b) Stesso caso dopo coagulazione laser propedeutica alla rimozione meccanica. (c) Stesso caso: la componente endoluminale è asportata in toto ed inviata per esame istologico. (d) Stesso caso alla fine di una singola seduta di resezione meccanica laser assistita (RMLA) con finalità radicale

endobronchiale (*Endobronchial ultrasound*, EBUS) [35, 36] dopo 30 giorni dal trattamento distruttivo. Dopo tale lasso di tempo la frequente suppurazione post-stenotica, le reazioni da decubito del tumore, i traumatismi meccanici e la fibrina correlati al trattamento si sono risolti e la base d'impianto è ben valutabile.

Dal 1982 al 2004 abbiamo trattato endoscopicamente 217 carcinoidi, 188 tipici e 29 atipici. Gli atipici sono stati trattati per lo più a scopo sintomatico.

Dei 188 tipici, 47 avevano le sopra ricordate caratteristiche compatibili con una possibile radicalità endoscopica e pertanto fu prospettata la possibilità di guarigione endoscopica, pur esplicitando che l'intervento chirurgico avrebbe offerto una guarigione pressoché certa, mentre tale garanzia non sussisteva per il trattamento endoscopico.

Quarantaquattro pazienti accettarono e sono tuttora in controllo endoscopico. Un'unica recidiva riscontrata a 3 anni dal trattamento fu prontamente sottoposta ad intervento chirurgico risparmiativo (resezione/anastomosi termino-terminale del bronco principale sinistro). Tre pazienti preferirono la soluzione chirurgica. Nel pezzo operatorio di questi non vennero evidenziati residui neoplastici, confermando che il laser era stato curativo.

Per gli altri 141 carcinoidi tipici e tutti i 29 atipici il trattamento endoscopico risultò utile a scopo sintomatico o per una più accurata valutazione preoperatoria.

Il punto debole della terapia endoscopica con finalità radicale nei carcinoidi tipici operabili è l'eventuale presenza di metastasi linfonodali ilo-mediastiniche omolaterali radiograficamente occulte che la chirurgia, al contrario dell'endoscopia, è in grado di asportare.

Peraltro nei carcinoidi tipici la metastatizzazione è già rara in assoluto (10% dei casi) [18-20] ed è direttamente proporzionale al volume del carcinoide, sino ad essere, secondo alcuni [16], pressoché nulla nei carcinoidi endoluminali inferiori ai 3 cm di diametro.

Secondo uno studio giapponese [15] perfino i carcinomi broncogeni endobronchiali radiologicamente occulti con estensione longitudinale lungo la parete bronchiale inferiore al centimetro non darebbero metastasi.

Se comunque, nonostante quanto sopra, si verificassero recidive a livello bronchiale o linfonodale, i controlli broncoscopici e radiologici (TC) li evidenzerebbero tempestivamente [34], permettendo alla chirurgia di intervenire efficacemente.

Va infine detto che anche la chirurgia non esclude la possibilità di metastasi: 7 dei nostri 188 casi sono stati trattati per metastasi bronchiali di carcinoidi tipici già resecati chirurgicamente.

Tumori benigni

I tumori benigni sono le neoplasie che meglio si prestano al trattamento endoscopico con finalità radicale. Pur costituendo circa il 2% di tutti i tumori polmonari sono presenti in percentuali più elevate nelle casistiche di terapia endoscopica (5%-10%) [5].

Spesso sono asintomatici per molti anni e sono diagnosticati fortuitamente in corso di broncoscopie effettuate per altre cause.

È da notare che quando i pazienti cominciano a diventare sintomatici in relazione all'ostruzione tracheo-bronchiale la diagnosi che viene più frequentemente formulata è quella di asma bronchiale con conseguenti erronei trattamenti con broncodilatatori per lunghi periodi.

Come per i carcinoidi, le caratteristiche richieste per la radicalità del trattamento endoscopico sono:

- la localizzazione esclusivamente endoluminale;
- la base d'impianto piccola;
- la tecnica di resezione idonea.

Mentre la maggior parte dei carcinoidi viene scartata per l'estensione dell'infiltrazione intraparietale, per i benigni il più frequente motivo dell'esclusione da un trattamento con finalità radicale è la perifericità della base d'impianto.

Meno comunemente i tumori benigni mostrano un'estesa infiltrazione intramurale o addirittura extrabronchiale.

Circa il tipo di terapia endoscopica da utilizzare vale quanto detto per i carcinomi in situ: la resa del trattamento laser, specie con quello Nd-YAG, è così buona che non sembra conveniente utilizzare le più complicate terapie fotodinamica e/o la brachiterapia, anche se, teoricamente, queste potrebbero offrire maggiori garanzie di radicalità per la loro azione selettiva sui tumori (Fig. 3).

La crioterapia ha il vantaggio di essere esente da rischi di perforazione, ma è inattiva sui tumori poco vascularizzati come fibromi, condromi, lipomi, etc.

La possibilità di ottenere una radicalità spinge al trattamento anche di tumori benigni localizzati in bronchi segmentari che, essendo meno agevolmente raggiungibili, e, soprattutto, avendo pareti più sottili, comportano un maggior rischio di pneumotorace e pneumomediastino.

Di fatto nella nostra casistica non si sono mai verificate vere e proprie perforazioni, ma solo sporadiche slaminature della parete bronchiale con conseguente pneumotorace e/o pneumomediastino che si sono sempre risolti in pochi giorni spesso senza la necessità di posizionare un drenaggio pleurico. Dal 1982 al 2004 abbiamo trattato 290 tumori benigni. Di questi, 179 presentavano le caratteristiche più volte ricordate per essere trattati con finalità radicali; il follow-up non ha rilevato alcuna recidiva nei 126 che abbiamo controllato sia endoscopicamente che bioticamente.

Nella terapia endoscopica dei carcinoidi tipici e dei tumori benigni il fattore più importante per il successo è la meticolosa selezione dei pazienti. Un dettagliato studio con TC ed even-

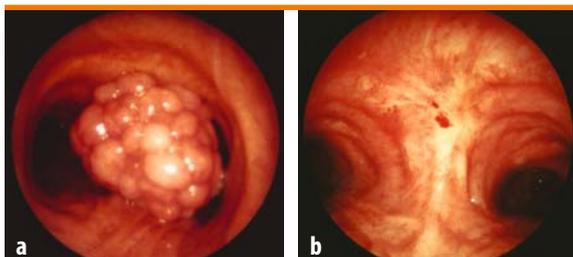


Fig. 3 a, b. (a) Papilloma con base d'impianto sulla carena tracheale. (b) Stesso caso ad un anno dalla RMLA eseguita con finalità radicali: si nota solo una modesta fibrosi. Riprodotto da [56], con permesso

tualmente con la più recente metodica di ecografia endobronchiale (EBUS) può migliorare lo *staging* del tumore escludendo i casi non decisamente localizzati. Nella nostra casistica abbiamo selezionato per trattamento laser-YAG con intento radicale il 62% dei tumori benigni e solo il 25% dei carcinoidi tipici, indipendentemente dalla loro operabilità.

Paradossalmente la selezione è meno importante per i carcinomi in situ che per definizione sono contenuti nell'epitelio tracheobronchiale e quindi abbondantemente compresi nel raggio d'azione del laser e pertanto tutti curabili radicalmente.

■ STENOSI TRACHEALI POST-INTUBAZIONE

Da alcuni decenni, in particolare dopo l'introduzione dei supporti ventilatori meccanici nel corso dell'epidemia poliomielitica degli anni '50, all'intubazione è stata attribuita la responsabilità di determinare un elevato numero di gravi complicazioni a carico delle vie aeree, come danni laringei (soprattutto cordali) e tracheali, questi ultimi rappresentati sostanzialmente da lesioni stenose. Le cause principali sono il decubito del tubo e la pressione esercitata dalla cuffia sulla mucosa [37]. Una pressione maggiore di 30 mmHg supera la pressione di perfusione capillare della mucosa determinando fenomeni ischemici che possono condurre ad ulcerazioni, infiammazione delle cartilagini tracheali e necrosi che esitano talvolta in malacia zonale e fibrosi, espressione quest'ultima di un processo riparativo esuberante [38]. Anche il ricorso frequente alla tracheotomia praticato nei reparti di terapia intensiva per evitare i danni derivanti dall'intubazione prolungata o per consentire l'assistenza ventilatoria domiciliare (quando non è possibile utilizzare metodiche non invasive) determina l'insorgenza di stenosi tracheali con le stesse caratteristiche e patogenesi delle stenosi post-intubazione ed altre complicazioni peculiari come granulomi da punta di cannula, granulomi da chiusura di tracheostoma e stenosi pseudoglottiche da frattura degli anelli cartilaginei. L'uso di tubi con cuffie a grande volume e bassa pressione ha notevolmente ridotto l'incidenza dei traumi tracheali e delle loro sequele stenose, che sono, però ancora presenti in circa il 10% dei pazienti intubati [38-40]. Attualmente la grande maggioranza delle stenosi post-intubazione si presentano a livello dei primi anelli cartilaginei con frequente coinvolgimento della cricoide, suggerendo quindi una patogenesi non legata alla cuffia, ma al decubito del tubo stesso, soprattutto di quelli con calibro eccessivamente elevato.

La diagnosi di stenosi tracheale è fatta sulla base della clinica e di esami strumentali, endoscopici, radiografici e funzionali. La tracheoscopia è l'esame più importante per definire con precisione il tipo di stenosi (a diaframma, a clessidra, manicotto, etc.), la sua lunghezza (o altezza), la localizzazione con l'esatta distanza dalle corde vocali e dalla carena, l'eventuale coinvolgimento della cricoide, lo stato della mucosa (flogosi, ulcerazioni, necrosi), l'eventuale frattura dello scheletro cartilagineo, lo stadio di maturazione verso la fibrosi, la presenza di malacia ed, in particolare, il calibro. Ricordiamo che quando la stenosi raggiunge un diametro di 5-6 mm i sintomi cominciano ad essere importanti e ingravescenti.

Sulla base delle caratteristiche anatomiche si possono distinguere:

- Stenosi da granulomi (da punta di cannula, da chiusura di tracheostoma, etc.).
- Stenosi da briglie cicatriziali o ponti fibrosi.
- Stenosi vere fibrocicatriziali, ulteriormente distinguibili in:
 - stenosi a diaframma (restingimenti circonfenziali membranosi, senza danno cartilagineo, estesi per meno di 1 cm);
 - stenosi complesse (a manicotto, a clessidra, a più gradini, con vari gradi di danno cartilagineo, estese per più di 1 cm).

Terapia

Il trattamento endoscopico delle stenosi tracheali è ancora molto controverso sia come indicazioni che come tecnica, dovendosi confrontare con la chirurgia la quale indubbiamente ha fatto notevoli progressi in questo campo, con diminuzione della mortalità e della morbilità e con un miglioramento della qualità e della stabilità dei risultati [40].

Secondo molti autori [41-46] la resezione chirurgica con anastomosi termino-terminale è il trattamento d'elezione con percentuali di successo superiori al 90% [42, 43, 46], mentre la broncologia terapeutica è considerata solo come trattamento pro-tempore prima della chirurgia, soprattutto nelle situazioni critiche. In alcuni casi, però, la chirurgia è controindicata per l'eccessiva estensione della stenosi o per gravi patologie associate, pertanto sono state proposte le meno invasive alternative terapeutiche endoscopiche. Queste opzioni terapeutiche comprendono la resezione laser-assistita, dilatazioni meccaniche e l'utilizzo di endoprotesi. Molti lavori riportano percentuali di successo variabili dal 32% al 66% secondo il tipo di stenosi e della tecnica endoscopica utilizzata [44-51]. In verità questi studi si basano su numeri limitati di pazienti raccolti nell'arco di molto tempo nel corso del quale le tecniche si sono evolute; il follow-up, inoltre, è piuttosto limitato. Anche per ovviare a queste limitazioni abbiamo recentemente effettuato uno studio retrospettivo, selezionando tutte le stenosi tracheali "vere" post-intubazione e/o post-tracheotomia di primo riscontro sottoposte a trattamento endoscopico standardizzato (dilatazione meccanica laser assistita ed eventualmente stenting) presso il nostro centro nell'arco di 4 anni, dal 1998 al 2001. Tale periodo è stato scelto per avere un numero sufficiente di nuovi casi trattati con la stessa metodica, tutti con un follow-up sufficientemente lungo da poter evidenziare eventuali recidive o complicanze. Questo studio ci ha consentito di concludere che il 66% dei pazienti (48/73) affetti da stenosi tracheale post-intubazione ha raggiunto un risultato soddisfacente e stabile con il trattamento endoscopico, utilizzando endoprotesi in poco meno della metà dei casi (48%). In particolare tutte le stenosi a diaframma selezionate (13/73) sono guarite con la sola DMLA, mentre per arrivare al 58% di guarigione delle stenosi complesse abbiamo spesso utilizzato le protesi silconiche lasciate in sede per un anno (Figg. 4, 5).

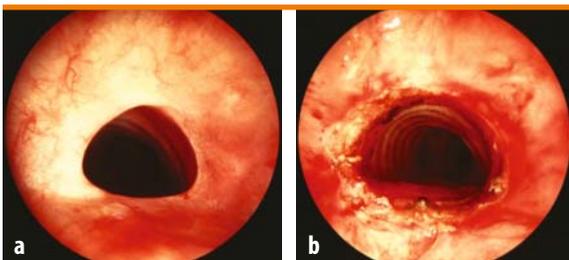


Fig. 4 a, b. (a) Stenosi tracheale post-intubazione a diaframma. (b) Stesso caso subito dopo dilatazione meccanica laser assistita (DMLA)

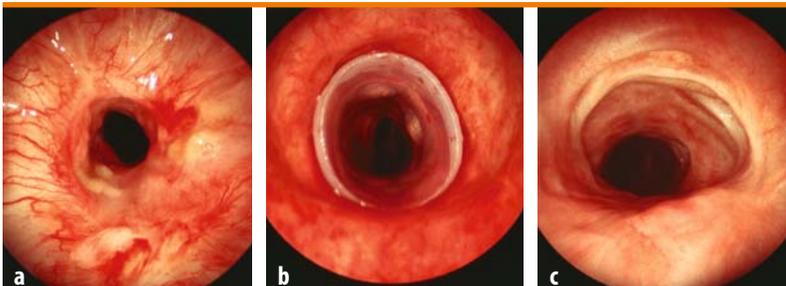


Fig. 5 a-c. (a) Stenosi tracheale post-intubazione complessa in fase attiva. (b) Riduzione della stenosi con DMLA e posizionamento di protesi cilindrica silconata di Dumon (16x30 mm). (c) Risultato stabilizzato ad un anno dalla rimozione della protesi e a due anni dal suo posizionamento. Riprodotto da [57], con permesso di Elsevier

È inoltre un dato consolidato che lesioni stenose sostenute da briglie o ponti fibrosi e da granulomi tracheali sono efficacemente trattate con metodiche endoscopiche, senza recidive.

Sulla base pertanto della nostra esperienza e dei dati forniti dalla letteratura è possibile concludere che il trattamento endoscopico delle stenosi tracheali post-intubazione potrebbe essere finalizzato al raggiungimento della guarigione, riservando alla chirurgia i casi che tendono a recidivare anche dopo stenting. Le stenosi cosiddette “pseudoglottiche” secondarie alla rottura degli anelli cartilaginei nella sede di una pregressa tracheotomia o le stenosi con ampio e profondo coinvolgimento delle cartilagini non sono chiaramente suscettibili di terapia endoscopica radicale. Riteniamo, però, in accordo con molti chirurghi, che in questi casi un trattamento endoscopico “ancillare” sia indicato in caso di temporanea non operabilità al fine di superare l'eventuale emergenza evitando il ricorso a pratiche cruente come la tracheotomia e permettendo un miglior timing operatorio.

Tecnica

Le broncoscopie terapeutiche sono effettuate con broncoscopio rigido in anestesia generale secondo una tecnica ormai standardizzata che prevede l'utilizzo di resezione con laser, dilatazioni progressive ed eventualmente il posizionamento di endoprotesi siliconiche [52, 53].

La resezione si può praticare con laser a diodi per contatto (lunghezza d'onda 940 nm, potenza 20-25 W) o con Nd-YAG (lunghezza d'onda 1064 nm, potenza 60-70 W), effettuando resezioni a raggi come descritto da Shapshay [54]. L'energia totale somministrata varia da 200 a 700 J, secondo lo spessore e la lunghezza della stenosi. Dopo la resezione laser assistita si effettuano dilatazioni con tubi di calibro progressivo.

In caso di recidiva dopo laser o *d'emblée* in caso di stenosi instabili per presenza di flogosi e/o malacia si posizionano protesi siliconiche che vengono mantenute in sede mediamente per un anno. Nella maggior parte dei casi si tratta di protesi cilindriche autofissanti tipo Dumon o di protesi a T di Montgomery, specie quando è già presente una tracheotomia.

Il trattamento endoscopico laser assistito delle stenosi tracheali non è gravato da complicazioni serie o permanenti. Per quanto riguarda le protesi sono segnalati casi di ingombro da secrezioni e dislocazione nel 6%-20% dei casi [48, 51], 6% e 10% rispettivamente nella nostra casistica (in corso di pubblicazione).

Conclusioni

L'approccio terapeutico alle stenosi tracheali cicatriziali deve essere multidisciplinare, coinvolgendo chirurghi toracici, otorinolaringoiatri e broncologi interventisti.

L'esperienza nostra e dei maggiori endoscopisti maturata negli anni consente di trarre alcune conclusioni.

Per i pazienti non operabili a causa dell'eccessiva lunghezza della stenosi o per la presenza di importanti fattori di rischio (età avanzata e comorbidità) il trattamento endoscopico è l'unica scelta terapeutica in grado di migliorare la qualità di vita.

Il trattamento endoscopico delle stenosi critiche (diametro inferiore ai 5 mm), diaframmatiche o complesse, è ormai generalmente accettato in quanto permette di superare condizioni d'emergenza evitando procedure più invasive e potenzialmente non scevre da complicazioni come la tracheotomia [40, 43, 49, 55].

La terapia endoscopica è certamente curativa nelle lesioni semplici come i granulomi e le ste-

nosi a diaframma e la scelta di questo approccio conservativo è giustificata dall'alto tasso di successi [45, 47, 48, 50, 54].

Nell'ambito delle stenosi complesse suscettibili di resezione chirurgica la modalità terapeutica d'elezione è più dibattuta.

La dilatazione meccanica laser assistita può fornire un periodo variabile di palliazione in condizioni cliniche particolari come la flogosi acuta delle vie aeree o polmoniti. Anche il trattamento steroideo prolungato spesso necessario per il controllo dei sintomi legati alla stenosi ha effetti negativi sulla riparazione dell'anastomosi chirurgica. Dopo la dilatazione endoscopica esso può spesso essere sospeso completamente. Infine nei pazienti che necessitano di intubazione tracheale per interventi chirurgici non procrastinabili (ad esempio stabilizzazioni ortopediche) la ricostruzione chirurgica è da postporre. In tutti questi casi di inoperabilità temporanea il ricorso al trattamento endoscopico, anche ripetuto, è raccomandabile e considerato positivamente anche dai chirurghi. È infatti ben noto che un ottimale *timing* chirurgico migliora la resa della resezione-anastomosi diminuendone le complicanze [40].

Di fatto in quasi i due terzi delle stenosi complesse il trattamento laser e l'inserimento di endoprotesi si sono dimostrati risolutivi, con una minore incidenza di mortalità e assenza di complicazioni con esiti gravi e permanenti. Pertanto, contrariamente a quanto sostenuto dai chirurghi, esso potrebbe essere considerato trattamento di prima scelta con finalità radicale, riservando alla chirurgia i casi che recidivano.

Infine nel caso di stenosi tracheali complesse di estensione limitata con netta compromissione dello scheletro cartilagineo, in assenza di controindicazioni assolute, la resezione-anastomosi chirurgica rappresenta il trattamento d'elezione.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavaliere S, Valenti F (1983) Laser-YAG in broncologia. *Med Tor* 3:257-266
2. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL (1988) Nd:YAG laser bronchoscopy: a five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 94:15-21
3. Cavaliere S, Beamis J (1991) Endoscopic views-laser. In: Cavaliere S, Beamis J (eds) *Atlas of therapeutic bronchoscopy, laser-stents*. Ribel, Brescia, pp 23-89
4. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C et al (1994) Nd YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients. *J Bronchol* 1:105-111
5. Shah H, Garbe L, Nussbaum E et al (1995) Benign tumors of the tracheo-bronchial tree: endoscopic characteristics and role of laser resection. *Chest* 107:1744-1751
6. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al (1996) Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2,008 patients. *Chest* 110:1536-1542
7. Cavaliere S (1998) Endobronchial laser treatment. *Eur Respir Monogr* 3:49-64
8. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C (2002) Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors: personal experience. *J Bronchol* 9:90-95
9. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA et al (1984) Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 59:453-466
10. Van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM et al (1998) Radiographically occult cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 11:169-172
11. Deygas N, Froudarakis ME, Ozenne G et al (2001) Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 120:26-31
12. Edell ES, Cortese DA (1992) Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative for surgical resection. *Chest* 102:1319-1322
13. Perol M, Caliendo R, Pommier P et al (1997) Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachithrapy. Results of a pilot study. *Chest* 111:1417-1423

14. Mathur PN, Edell E, Sutedja T et al (2003) Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 123:176S-180S
15. Usuda K, Saito Y, Kanma K et al (1993) Resected roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma tumor size, survival and recurrence. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 94:631-636
16. Travis WD, Rush W, Flieder DB et al (1998) Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 22:934-944
17. Schrevels L, Vansteenkiste J, Deneffe G (2004) Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumors: a long-term single institution experience. *Lung Cancer* 43:39-45
18. McCaughan BC, Martini N, Bains MS (1985) Bronchial carcinoids: review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:8-17
19. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR (2001) Typical and atypical carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 119:1143-1150
20. Grote TH, Macon WR, Davis B et al (1988) Atypical carcinoid of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Chest* 93:370-375
21. Filosso PL, Rena O, Donati G et al (2002) Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Cardiovasc Surg* 123:303-309
22. Bertelsen S, Aasted A, Lund C et al (1985) Bronchial carcinoid tumors: a clinicopathologic study of 82 cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 19:105-111
23. Hurt R, Bates M (1984) Carcinoids tumors of the bronchus: a 33-year experience. *Thorax* 39:617-623
24. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D (1990) Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumor: report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 4:527-532
25. Martini M, Zaman MB, Bains MS et al (1994) Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1-7
26. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T et al (2000) Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish multicenter study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMET-NE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 70:258-263
27. Cardillo G, Sera F, Martelli M (2004) Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 77:1781-1785
28. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P (2000) The feasibility of conservative resection for carcinoid tumors: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 18:301-306
29. McMullan DM, Wood DE (2003) Pulmonary carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 15:289-300
30. Diaz-Jimenez JP, Canela-Cardona M, Maestre Alcacer J (1990) Nd-YAG laser photoresection of low-grade malignant tumors of tracheo-bronchial tree. *Chest* 97:920-922
31. Prakash UBS (1996) Bronchoscopic resection of surgically resectable tracheobronchial neoplasms. *J Bronchol* 3:85-87
32. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG et al (1995) Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 107:556-558
33. Van Boxem TJ, Venmans BJ, van Mourik JC et al (1998) Bronchoscopic treatment of intraluminal typical carcinoid: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:402-406
34. Van Boxem TJ, Golding RP, Venmans BJ et al (2000) High-Resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy. *Chest* 117:125-128
35. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S et al (1999) Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 115:1500-1506
36. Becker HD, Herth F (1999) Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. In: Bollinger CT, Mathur PN (eds) *Interventional bronchoscopy*. Karger, Basel, pp 80-93
37. Cooper JD, Grillo HC (1969) Experimental production and prevention of injury due to cuffed tracheal tubes. *Surg Gynecol Obstet* 129:1235-1241
38. Knowlson GTG, Bassett HFM (1970) The pressure exerted on the trachea by tracheal inflatable cuffs. *Br J Anaesth* 42:834-837
39. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL (1981) Complications and consequences of tracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 70:65-76
40. Wain JC (2003) Post-intubation tracheal stenosis. *Chest Surg Clin N Am* 13:231-246
41. Bisson A, Bonette P, Ben El Kadi N (1995) Tracheal sleeve resection for iatrogenic stenosis. *J Thorac Surg* 60:250-259
42. Couraud L, Jougon JB, Velly JF (1995) Surgical treatment of nontumoral stenoses of the upper airway. *Ann Thorac Surg* 60:250-259

43. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ (1995) Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:486-493
44. Strausz J (1997) Management of postintubation tracheal stenosis with stent implantation. *J Bronchol* 4:294-296
45. Mehta AC, Lee FYW, Cordasco EM (1993) Concentric tracheal and subglottic stenosis. *Chest* 104:673-677
46. Rea F, Callegaro D, Sartori F (2002) Benign tracheal and laryngotracheal stenosis: surgical treatment and results. *Eur J Cardiothorac Surg* 22:352-356
47. Colt HG, Dumon JF (1991) Lasers and endoprosthesis in bronchopneumology. *Rev Pneumol Clin* 47:65-73
48. Martinez- Ballarin JI, Diaz-Jimenez JP, Castro MJ, Moya JA (1996) Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. *Chest* 109:626-629
49. Puma F, Ragusa M, Avenia N (2000) The role of silicon stents in the treatment of cicatricial tracheal stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:1064-1069
50. Simpson GT, Strong MS, Healy GB, Shapsay SM (1982) Predictive factors for success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91:384-388
51. Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Marquette CH (1999) Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Resp J* 13:888-893
52. Natalini G, Cavaliere S, Vitacca M (1998) Negative pressure ventilation vs spontaneous assisted ventilation during rigid bronchoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:1063-1069
53. Vitacca M, Natalini G, Cavaliere S et al (1997) Breathing pattern and arterial blood gases during Nd-YAG laser photoresection of endobronchial lesions under general anesthesia. *Chest* 112:1466-1473
54. Shapshay SM, Beamis JF, Hybels RL (1987) Endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis by radial laser incision and dilatation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:661-664
55. Grillo HC (2004) Urgent treatment of tracheal obstruction. In: Grillo HC (ed) *Surgery of trachea and bronchi*. BC Decker Inc, Hamilton, pp 471-478
56. Cavaliere S (2003) L'endoscopia terapeutica in oncologia: trachea e bronchi. In: Mazzeo F, Forestieri P (eds) *Trattato di chirurgia oncologica*, vol I. Ed Piccin, Nuova Libreria, p 19
57. Prakash UBS, Cavaliere S (2002) Bronchoscopy. In: Gold WM, Murray JF, Madel JA (eds) *Atlas of procedures in respiratory medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, p 253

La riduzione di volume polmonare broncoscopica nell'enfisema

Stefano Gasparini

-
- | | |
|--|------------------------------------|
| ■ PRESUPPOSTI FISIOPATOLOGICI | - Fenestrazione bronchiale |
| ■ LA RIDUZIONE DI VOLUME POLMONARE CHIRURGICA | - Collanti biologici |
| ■ LA RIDUZIONE DI VOLUME POLMONARE BRONCOSCOPICA | - Tappi endobronchiali di silicone |
| | - Valvole endobronchiali |
-

■ PRESUPPOSTI FISIOPATOLOGICI

L'enfisema è definito come una alterazione anatomica caratterizzata da persistente dilatazione degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali, associata alla distruzione delle pareti alveolari, in assenza di fibrosi [1]. La principale conseguenza fisiopatologica di questa condizione anatomica è la perdita di ritorno elastico del polmone che costituisce il fattore più importante alla base della riduzione del flusso aereo espiratorio. I meccanismi con cui la diminuzione di elasticità del polmone determina riduzione del flusso aereo sono essenzialmente due: da un lato si verifica una ridotta pressione di spinta [2] che nella espirazione è principalmente sostenuta dalla capacità di retrazione elastica del parenchima polmonare, dall'altro la mancanza di trazione radiale sulle vie aeree provoca una riduzione di calibro dei vettori bronchiali stessi [3]. Deve inoltre essere ricordato che l'ostruzione al flusso è sostenuta anche da una alterazione intrinseca su base flogistica delle vie aeree, condizione che nell'enfisema in fase avanzata coesiste pressoché costantemente con le alterazioni del parenchima.

La riduzione del flusso espiratorio non consente di avere sufficiente tempo per completare l'espirazione che si conclude su volumi polmonari superiori a quelli della capacità funzionale residua. Come conseguenza di ciò si determina una pressione alveolare fine espiratoria positiva (PEEP intrinseca) ed una iperdistensione del parenchima che obbliga il polmone a lavorare su livelli di volume maggiori. Durante l'esercizio, con l'iperventilazione, i tempi espiratori si riducono ulteriormente ed il volume polmonare tende a subire un ulteriore incremento (iperinflazione dinamica) [4-6].

La situazione determinata dall'iperinflazione obbliga il diaframma a lavorare in condizioni meccaniche sfavorevoli in cui il muscolo riduce la sua capacità di generare pressione a seguito di diversi meccanismi che spiegano la sua perdita di contrattilità (la riduzione di lunghezza del diaframma sposta il livello di lavoro del muscolo su una parte sfavorevole della curva tensione-lunghezza; nell'enfisema si ha una riduzione ed un diverso orientamento delle fibre della zona di apposizione del diaframma con la gabbia costale con ridotta capacità di generare modificazioni di volume; i rapporti tra la porzione crurale e quella costale del diaframma si pos-

sono modificare con l'iperinflazione con conseguente ridotta efficienza meccanica del muscolo) [6]. L'iperinflazione sembra in grado di determinare effetti sfavorevoli anche sugli altri muscoli respiratori (intercostali, scaleni, sternocleidomastoidei, muscoli addominali) [6].

Accanto alle alterazioni meccaniche della ventilazione, il deterioramento degli scambi gassosi nell'enfisema trova altre motivazioni nella ridotta capacità di diffusione alveolo-capillare e nella modificazione dei rapporti ventilazione/perfusione tra cui una aumentata ventilazione dello spazio morto [7].

■ LA RIDUZIONE DI VOLUME POLMONARE CHIRURGICA

I presupposti fisiopatologici su cui si basa il razionale della riduzione volumetrica polmonare nell'enfisema sono essenzialmente riconducibili alla possibilità che, eliminando le aree di parenchima maggiormente affette dalle alterazioni enfisematose, si possa migliorare la capacità di ritorno elastico del polmone aumentando la capacità di spinta del parenchima nel generare il flusso espiratorio e la trazione elastica a supporto del calibro delle vie aeree. Inoltre, riducendo il volume del polmone, si consentirebbe al diaframma di riacquistare la sua morfologia potendo così il muscolo lavorare in una condizione di maggiore efficienza [6].

Alcuni studi evidenziano anche una migliore distribuzione della ventilazione dopo chirurgia di riduzione volumetrica con riduzione dello spazio morto e miglioramento dei rapporti ventilazione/perfusione [8].

Sulla base di questi presupposti, negli anni '50 il gruppo di Brantigan a Baltimora effettuò i primi interventi chirurgici di riduzione di volume polmonare (LVRS) nell'enfisema. I risultati dei primi 33 pazienti vennero pubblicati nel 1957 [9] e di ulteriori 56 pazienti nel 1961 [10]. Nonostante fosse riportato un significativo miglioramento clinico e funzionale nel 75% dei pazienti, l'elevata mortalità postoperatoria riscontrata (16%) impedì alla procedura di diffondersi e di acquisire consenso nella comunità scientifica.

Nel 1993 i concetti espressi da Brantigan furono ripresi da Cooper et al. [11] che riproposero l'approccio chirurgico con riduzione volumetrica di polmone bilaterale mediante accesso sternotomico mediano in pazienti con enfisema e severa iperinflazione polmonare. I risultati incoraggianti di questo studio (miglioramento medio del FEV₁ dell'82% dopo l'intervento) indussero numerosi centri ad attuare interventi di LVRS con diverse modalità di approccio chirurgico (bilaterale o unilaterale, per via sternotomica o toracotomica laterale o toracoscopica, con l'uso di suturatrici o laser). Nonostante la diversità di tecnica chirurgica e l'eterogeneità delle casistiche renda difficile una valutazione globale e definitiva dei risultati ottenuti, la maggior parte dei lavori riporta un miglioramento a breve termine di numerosi parametri funzionali (aumento di FEV₁ e della capacità vitale, riduzione della capacità polmonare totale, della capacità funzionale residua e del volume residuo, riduzione delle resistenze delle vie aeree e miglioramento della conduttanza specifica, aumento della PaO₂ nel sangue arterioso e riduzione della PaCO₂, miglioramento del test del cammino e della capacità di esercizio) [12-18].

Al fine di verificare in maniera definitiva l'efficacia della metodica anche nel lungo termine, è stato avviato negli Stati Uniti uno studio randomizzato multicentrico (*National Emphysema Treatment Trial Research Group*) i cui risultati sono stati pubblicati nel 2003 [19]. Un totale di 1218 pazienti affetti da severo enfisema, dopo un periodo di terapia riabilitativa di 6-10 settimane, sono stati randomizzati in due bracci il primo dei quali di 608 soggetti includeva l'intervento di riduzione volumetrica (eseguito bilateralmente o per via sternotomica o mediante chirurgia videotoracoscopica, con resezione del 20%-35% di ogni polmone avendo come target la zona maggiormente malata) mentre il secondo di 610 pazienti prevedeva la prosecuzione

della terapia medica. Sono stati esclusi dallo studio in quanto considerati ad alto rischio chirurgico e con bassa probabilità di trarre beneficio dall'intervento i soggetti con FEV₁ inferiore al 20% del teorico e con distribuzione omogenea dell'enfisema o una capacità di diffusione per il monossido di carbonio inferiore al 20% del valore teorico.

L'analisi dei risultati ha dimostrato un miglioramento della capacità di esercizio di più di 10 W nel 28%, 22% e 15% dei pazienti sottoposti a chirurgia rispettivamente dopo 6, 12 e 24 mesi, in confronto ad un miglioramento del 4%, 5% e 3% di pazienti nel braccio di controllo per gli stessi periodi. La chirurgia ha inoltre dimostrato un significativo miglioramento rispetto alla terapia medica per quanto concerne il test del cammino per 6 minuti, il FEV₁, il grado di dispnea e la qualità della vita.

La mortalità a 90 giorni è stata del 7,9% nel gruppo sottoposto a terapia chirurgica, valore significativamente più alto rispetto a quello dei soggetti non operati (1,3%). Limitando però l'analisi al sottogruppo di soggetti con enfisema prevalente ai lobi superiori e con bassa capacità di esercizio, la mortalità è risultata inferiore nei pazienti trattati con chirurgia (2,9%) rispetto a quelli in trattamento medico (3,3%). Le conclusioni di questo studio individuano molto bene le caratteristiche dei pazienti che possono giovare, non solo come miglioramento dei parametri funzionali ma anche in termini di sopravvivenza, dell'intervento di riduzione volumetrica polmonare che potrebbe pertanto costituire una valida opzione terapeutica laddove sia presente un enfisema eterogeneo prevalente ai lobi superiori associato ad una bassa capacità di esercizio. Per contro, i soggetti che non possiedono tali caratteristiche non sono buoni candidati alla LVRS che non sarebbe in grado di offrire un significativo vantaggio funzionale a fronte di una aumentata mortalità [19].

Sebbene vi sia quindi una certa evidenza che, in soggetti accuratamente selezionati, la LVRS possa offrire benefici, rimangono aperti numerosi dubbi che concernono in particolare la variabilità interindividuale di risposta, la durata del miglioramento (a 24 mesi di distanza dall'intervento vi è una tendenza dei parametri funzionali a tornare verso i valori basali) [19], i rischi di morbidità legati all'intervento ed in particolare di prolungate perdite aeree che sono descritte dal 30% al 48% dei casi [20], i costi connessi alla procedura e alla protratta ospedalizzazione (nello studio NETT, un mese dopo la randomizzazione, erano ospedalizzati il 28,1% dei pazienti sottoposti ad intervento contro il 2,2% del braccio di controllo) [19].

■ LA RIDUZIONE DI VOLUME POLMONARE BRONCOSCOPICA

Al fine di offrire il beneficio fisiopatologico legato alla riduzione di volume polmonare, evitando nel contempo i rischi ed i costi connessi ad un intervento di chirurgia toracica maggiore, sono state proposte negli ultimi anni metodiche in grado di consentire, per via broncoscopica, la chiusura delle vie aeree tributarie delle zone enfisematose, determinando così il collasso e l'esclusione funzionale di aree di parenchima polmonare, oppure l'apertura di vie aeree supplementari capaci di ridurre le resistenze e favorire la desufflazione del parenchima.

Gli effetti auspicati da queste tecniche sono gli stessi della LVRS: ridurre l'iperinflazione polmonare determinando l'atelettasia di segmenti o lobi, migliorare la forza di retrazione elastica del parenchima, consentire al diaframma di lavorare in condizioni di maggiore efficienza e migliorare la ventilazione delle aree meno coinvolte dalla patologia.

I metodi proposti consistono nella fenestrazione delle pareti bronchiali con creazione di by-pass al flusso aereo, nella applicazione di collanti biologici, di tappi endobronchiali o di valvole unidirezionali in grado di evitare l'ingresso di aria nella inspirazione e di consentirne la fuoriuscita nell'espiazione.

Fenestrazione bronchiale

La procedura consiste nella creazione di fenestrazioni a livello delle pareti dei bronchi segmentari o subsegmentari, utilizzando per via broncoscopica un catetere a radiofrequenze con successiva applicazione di stent espandibili di 3 mm al fine di mantenere pervi i fori [21, 22]. Si determinano così delle connessioni dirette tra il parenchima ed i bronchi in grado di favorire il passaggio di aria, aumentando di conseguenza il flusso espiratorio e riducendo le resistenze delle vie aeree e l'iperinflazione polmonare. Il rischio di perforare vasi di grosso calibro adiacenti alle vie aeree è ridotto con l'utilizzo di una sonda Doppler in grado di identificare le strutture vascolari [21]. In uno studio su 10 pazienti candidati a lobectomia per patologia neoplastica e su 5 pazienti sottoposti a trapianto polmonare, la procedura di fenestrazione è stata effettuata subito prima dell'asportazione del lobo o dell'intero polmone al fine di verificarne la sicurezza, senza evidenza di effetti collaterali ad eccezione di modesto sanguinamento, controllato con instillazione di epinefrina, in 2 soggetti [21]. In un altro studio sperimentale la procedura di fenestrazione e l'applicazione di stent è stata effettuata su 12 polmoni enfisematosi escisi in corso di trapianto [22]. Sui polmoni isolati, posti in una camera di ventilazione, è stata simulata una manovra di espirazione forzata che ha dimostrato un miglioramento del FEV₁ da un valore basale medio di 245 ml a 447 ml (+83%) dopo la creazione dei by-pass.

Sono al momento in corso studi clinici per verificare l'effettiva validità della procedura che presenta ancora alcuni punti interrogativi. In particolare, non è noto quante siano le fenestrazioni necessarie per ottenere un beneficio clinicamente rilevante, quale sia il livello ottimale in cui effettuarle e quale sia la durata della risposta. Le miniprotesi posizionate sono comunque corpi estranei che potrebbero stimolare fenomeni di granulazione e fibrosi potenzialmente in grado di occluderne il lume o di determinare rischi di infezione [23]. In tal senso sono già allo studio nuovi tipi di protesi che sembrano offrire un minor rischio di occlusione [24].

Collanti biologici

Nel 2001 è stato pubblicato il primo lavoro concernente la riduzione di volume broncoscopica, con l'utilizzo di colla di fibrina iniettata all'interno dei bronchi per determinare collasso del parenchima e conseguente riduzione di volume [25]. Lo studio è stato effettuato su 12 pecore alle quali era stato indotto sperimentalmente un enfisema mediante inalazione di papaina. Gli animali sono stati suddivisi in tre gruppi di cui uno sottoposto a riduzione di volume chirurgica, uno a riduzione di volume broncoscopica e uno a sola broncoscopia ispettiva. I risultati della riduzione di volume broncoscopica nella diminuzione del volume residuo e della capacità polmonare totale sono stati analoghi a quelli della riduzione di volume chirurgica. Il principale motivo di preoccupazione dei risultati di tale studio è stato lo sviluppo, in 2 dei 4 animali trattati broncoscopicamente, di ascessi sterili rilevati all'esame autoptico. Il rischio di infezioni e di ascessualizzazione rimane pertanto il problema principale di questa metodica. Con lo scopo di ridurre questo rischio, gli stessi autori hanno successivamente proposto una tecnica alternativa consistente nell'instillazione broncoscopica di una soluzione enzimatica di tripsina per rimuovere le cellule epiteliali seguita da idrogel di fibrina e trombina per promuovere la sintesi di collagene, al fine di sostituire e rimodellare le zone enfisematose con tessuto cicatriziale [26]. La metodica, sperimentata sempre su modelli animali, ha determinato una significativa riduzione della capacità polmonare totale e del volume residuo con aumento della pressione di ritorno elastico. Con questa tecnica l'esame autoptico non ha evidenziato aree ascessuali.

Mancano a tutt'oggi studi sull'uomo che consentano di esprimere un giudizio sulla validità e sulla sicurezza di questa tecnica, che appare peraltro vantaggiosa dal punto di vista dei costi.

Tappi endobronchiali di silicone

La possibilità di utilizzare silicone per occludere fistole bronco-pleuriche è stata riportata già nel 1991 da Yoichi Watanabe [27]. Sulla base di questa esperienza lo stesso Watanabe ha ideato dei tappi in silicone a tronco di cono con dei pedicelli sulle superfici laterali per facilitarne l'ancoraggio alle pareti bronchiali (Fig. 1), proposti per il trattamento di fistole bronco-pleuriche o di fistole parenchimali con pneumotorace persistente, grazie alla possibilità di questi dispositivi di occludere i bronchi tributari di zone di polmone con perdita aerea. I tappi di Watanabe (Novatech, Grasse, Francia) sono disponibili in commercio in tre dimensioni (5, 6 e 7 mm) da utilizzare in base al diametro del bronco da occludere. La loro inserzione con broncoscopio flessibile è relativamente semplice con l'utilizzo di pinze da corpo estraneo che devono essere introdotte nel canale di lavoro del fibroscopio e agganciare il tappo una volta fuoriuscite dallo strumento, prima dell'inserzione dello stesso nelle vie aeree. La Figura 2 mostra l'inserzione di un tappo di Watanabe nel bronco lobare superiore destro in un caso di fistola pleuro-polmonare con pneumotorace persistente, per il trattamento della quale si è resa necessaria l'inserzione di un tappo per ogni bronco segmentario (Fig. 2b).

In uno studio multicentrico giapponese su 63 pazienti di cui 20 affetti da pneumotorace in-trattabile, 12 da piotorace con fistola bronchiale, 7 da fistola polmonare e 4 da condizioni varie

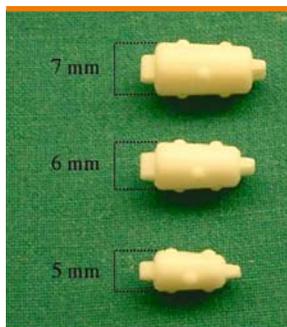


Fig. 1. Tappi al silicone di Watanabe nelle tre dimensioni disponibili sul mercato (5, 6 e 7 mm). Si notino i pedicelli laterali che consentono l'ancoraggio alla parete bronchiale e la maniglietta posta in entrambe le estremità con lo scopo di fornire una zona di appiglio per le pinze biottiche

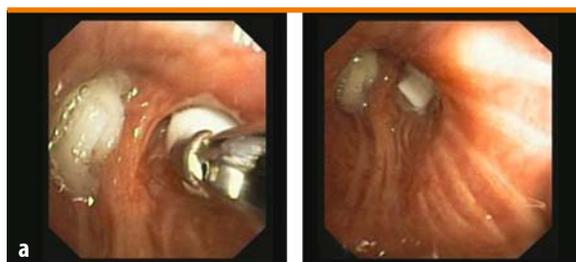


Fig. 2 a, b. (a) Inserimento di un tappo di Watanabe nel bronco segmentario posteriore del lobare superiore destro. Il tappo è tenuto da una pinza biottica (sinistra) e viene poi spinto all'interno del bronco. Si nota un altro tappo già posizionato nel segmentario anteriore. (b) TAC torace: pneumotorace destro cronico conseguente a perdita aerea secondaria ad intervento di decorticazione. Si evidenziano tre tappi di Watanabe nei tre segmentari del bronco lobare superiore destro

(fistola broncosofagea, broncobiliare e broncogastrica) tali dispositivi si sono rivelati efficaci nel 96,7% dei casi [28]. Lo studio non riporta complicanze maggiori, ma solo due casi di dispnea, un caso di febbre e due casi di polmonite risolti con terapia antibiotica e secondo gli autori non correlati all'inserzione dei tappi endobronchiali.

Anche la nostra esperienza nell'Ospedale di Ancona è positiva con l'utilizzo dei tappi di Watanabe nelle perdite aeree persistenti: nel caso riportato in Figura 2 siamo stati in grado di rimuovere il drenaggio toracico che il paziente portava da più di 2 anni.

Vi sono stati alcuni tentativi di utilizzare i tappi endobronchiali di Watanabe anche nella riduzione volumetrica in casi di enfisema [29, 30]. I pazienti trattati sono stati un totale di 38 in 3 differenti casistiche [30]. I risultati, pur se significativi per alcuni parametri funzionali (aumento di FEV₁ da 0,73 a 0,92 l/s, aumento della capacità vitale da 2,54 l a 2,82 l) sono stati inferiori a quelli riportati per la riduzione di volume chirurgica. Solo 9 pazienti su 38 hanno sviluppato un'atelettasia, probabilmente in conseguenza del fatto che i tappi endobronchiali non riescono a bloccare la ventilazione collaterale che impedisce ai segmenti interessati di collassare. Sono pertanto necessari ulteriori studi su campioni più ampi di pazienti anche per verificare se modificazioni del disegno di questi dispositivi possano renderli più efficaci [30].

Valvole endobronchiali

Al fine di evitare le potenziali complicanze infettive dovute al ristagno di secrezioni che si può determinare occludendo i bronchi con collanti biologici o con tappi al silicone, sono state ideate delle valvole unidirezionali in grado di bloccare il passaggio di aria in inspirazione e di consentire invece il passaggio di aria in espirazione ed il drenaggio delle secrezioni. Diverse aziende stanno sviluppando dispositivi di questo tipo nel tentativo di produrre una valvola con caratteristiche ideali che dovrebbero essere efficacia nel produrre una riduzione di volume, sicurezza, facilità di posizionamento, impossibilità di migrazione, possibilità di rimozione. Al momento esistono due tipi di valvole endobronchiali proposte per questo scopo, entrambe autoespandibili, compresse all'interno di un catetere in grado di essere introdotto in un canale di lavoro di un fibrobroncoscopio e posizionabili quindi con una broncoscopia flessibile. Un tipo di valvola (IBV; Spiration Inc) è un dispositivo "ad ombrello" formato da un supporto in nitinol e da una membrana di poliuretano. La convessità della valvola, orientata verso la periferia, consente il passaggio di aria unidirezionalmente durante l'espirazione. Gli studi su modelli animali finora effettuati hanno dimostrato che queste valvole consentono di ottenere una effettiva riduzione volumetrica del polmone, sono facili da posizionare e da rimuovere e non hanno determinato complicanze [31]. Mancano però a tutt'oggi studi clinici sull'uomo con l'utilizzo di questi dispositivi.

Maggiormente studiate e attualmente disponibili sul mercato sono le valvole prodotte dalla Emphasys Medical Inc (EBV; Emphasys Medical, Redwood City, CA). Questi dispositivi sono costituiti da una rete di nitinol (che ricorda nella sua struttura le protesi bronchiali metalliche autoespandibili) rivestita al suo interno da silicone e presentano nel loro lume una doppia membrana, sempre di silicone, che si apre nella espirazione e si accolla nell'inspirazione impedendo il passaggio di aria (con un meccanismo analogo alle valvole di Heimlich utilizzate nei drenaggi pleurici) (Fig. 3). Sono disponibili in due misure, una piccola in grado di essere posizionata nei bronchi segmentari ed una grande capace di occludere un bronco lobare. L'ancoraggio alla parete bronchiale è garantito dalla forza di autoespansione della valvola e dalla irregolarità della superficie prodotta dalle maglie della rete di nitinol. Il posizionamento è attuato tramite un catetere all'interno del quale la valvola è compressa. Un meccanismo di spinta posto all'estremità prossimale del catetere determina la fuoriuscita della valvola che, espan-

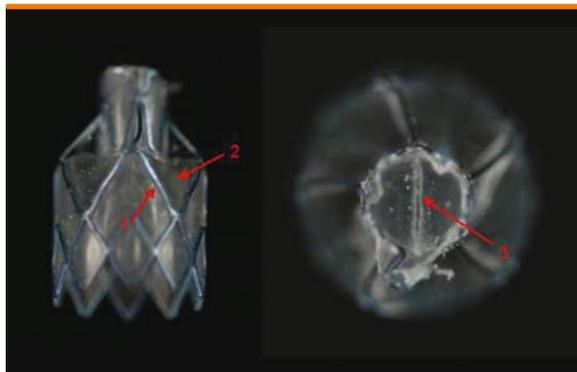


Fig. 3. Valvola endobronchiale EBV (Emphasys Medical, Redwood City, CA). Visione laterale. Si nota la rete in nitinol (1) e la membrana di silicone (2) che ricopre la rete al suo interno. Visione dall'alto. Al centro si osserva la doppia membrana in silicone (3) che svolge la funzione di valvola

dendosi, si ancora alla parete bronchiale (Fig. 4). La Figura 5 mostra una valvola posizionata all'interno di un bronco segmentario del bronco lobare superiore destro.

Nel primo studio pilota su 10 pazienti trattati tra il luglio del 2001 e il marzo del 2002 [32] con valvole di prima generazione successivamente modificate dal produttore, non si sono osservate complicazioni severe (un caso di polmonite risolto con terapia antibiotica, 2 episodi di riacutizzazione infettiva della BPCO ed un caso di modesto pneumotorace) né migrazione delle valvole. I valori medi dei parametri funzionali non hanno subito variazioni significative, ad eccezione della capacità di diffusione che è aumentata da 7,47 a 8,26 ml/min/mmHg, e in nessuno dei

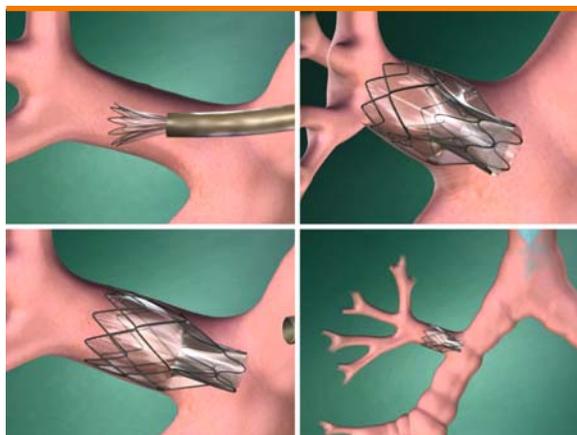


Fig. 4. Diverse fasi di posizionamento di una valvola endobronchiale EBV. In alto a sinistra la valvola fuoriesce dal catetere introdotto attraverso il canale di lavoro del fibroscopio e si autoespande ancorandosi alla parete bronchiale

pazienti si è osservata atelettasia del lobo trattato. Gli autori hanno però osservato una variabilità di risposta interindividuale, con alcuni pazienti che hanno presentato un evidente miglioramento clinico e funzionale a fronte di altri soggetti i cui parametri non si sono modificati o sono addirittura peggiorati [32].

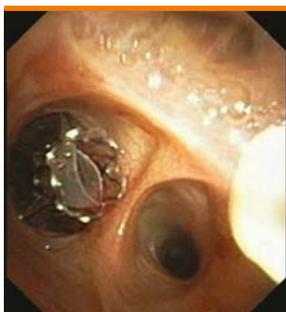


Fig. 5. Valvola posizionata nel segmentario anteriore del bronco lobare superiore destro

In un secondo studio pilota, effettuato con valvole di seconda generazione su 8 pazienti, si sono avuti segni radiologici di riduzione volumetrica in 4 pazienti in cui si è registrato un miglio-

mento dei valori di FEV₁ (da 0,79 l/s a 1,06 l/s) e della diffusione alveolo capillare a 4 settimane dal trattamento. Le complicanze registrate in questo studio sono state due episodi di pneumotorace omolaterale e 3 riacutizzazioni della BPCO [33].

Il primo studio multicentrico su un ampio numero di pazienti è stato pubblicato nel 2006 includendo 98 pazienti affetti da severo enfisema [34] per un totale di 396 valvole posizionate (numero medio di valvole per paziente=4). I risultati a 90 giorni dal trattamento hanno dimostrato una significativa modificazione del FEV₁ (+10,7%), della capacità vitale (+9%), del volume residuo (-4,9%) e della tolleranza all'esercizio (+23%). È stata inoltre registrata una tendenza al miglioramento della capacità di diffusione (+17,2%) che però non ha raggiunto la significatività statistica. L'analisi dei risultati suddividendo i pazienti per sottogruppi ha evidenziato un maggiore miglioramento funzionale nei soggetti sottoposti ad esclusione di un lobo rispetto a quelli con trattamenti segmentari e nei pazienti trattati monolateralmente rispetto a quelli che hanno subito un intervento bilaterale. L'incidenza di complicanze severe è stata dell'8,2% (un decesso in un paziente peraltro già sottoposto a lobectomia superiore destra per neoplasia, 3 casi di pneumotorace che hanno richiesto l'intervento chirurgico, 4 casi di perdite aeree prolungate). L'incidenza non trascurabile di pneumotorace come conseguenza di questo trattamento potrebbe essere spiegata dalla presenza di aderenze a livello del lobo non trattato che impediscono al lobo stesso di espandersi e di riabitare il volume lasciato dal lobo collassato [34]. Sebbene nel lavoro non sia riportata la percentuale di pazienti in cui si è ottenuta una evidente atelettasia dei lobi trattati, è noto che l'occlusione bronchiale non determina in tutti i pazienti un collasso della zona di polmone corrispondente [35]. Ciò è verosimilmente legato alla presenza di ventilazione collaterale anche tra lobo e lobo, fenomeno che può essere accentuato nei soggetti con enfisema e che può variare tra paziente e paziente. La possibilità di mettere a punto metodiche in grado di individuare i soggetti senza ventilazione collaterale o con elevate resistenze della stessa (ad esempio con l'utilizzo di metodiche radioisotopiche), potrebbe essere un ulteriore ausilio nella individuazione dei pazienti che possono beneficiare di una riduzione di volume broncoscopica [34].

Sulla base dei risultati incoraggianti di queste esperienze, al fine di chiarire ulteriormente le potenzialità terapeutiche e la sicurezza del trattamento di riduzione volumetrica endoscopica, è attualmente in corso uno studio internazionale multicentrico prospettico e randomizzato (studio internazionale VENT: *Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial*) con l'utilizzo delle valvole EBV (Emphasys Medical; Redwood City, CA), al quale partecipa anche la nostra struttura di Pneumologia dell'Ospedale di Ancona. I criteri di inclusione (Tabella 1) riassumono quelle che sono le indicazioni oggi ritenute appropriate per suggerire un trattamento di riduzione volumetrica polmonare. Dopo un periodo di 3 mesi di terapia riabilitativa, i pazienti sono randomizzati in due bracci: il primo prosegue la migliore terapia medica ed il trattamento fisioterapico mentre il secondo è avviato al posizionamento delle valvole endobronchiali sul lobo o sui lobi target identificati come quelli maggiormente coinvolti dall'enfisema sulla base della TAC ad alta risoluzione. La fase di arruolamento si è conclusa negli ultimi mesi del 2005 con l'inclusione di circa 500 pazienti.

Al momento della stesura di questo capitolo, purtroppo, i risultati dello studio VENT, attesi da tutta la comunità scientifica, non sono ancora noti. Auspichiamo che possano chiarire i numerosi punti interrogativi che sono ancora aperti su questo affascinante argomento. Può la riduzione di volume endoscopica offrire migliori possibilità terapeutiche rispetto al trattamento medico convenzionale? Quali potranno essere i risultati a lungo termine? La riduzione di volume endoscopica potrà offrire gli stessi benefici della riduzione di volume chirurgica diminuendo i rischi e i costi di un intervento operatorio? Oppure sarà possibile selezionare i pazienti ed identificare quelli che potranno beneficiare maggiormente dell'uno o dell'altro tipo di intervento? A questi e ad altri interrogativi non siamo ancora al momento in grado di dare una risposta. Poiché gli studi in questo settore procedono con una tale rapidità per cui quanto scrit-

to oggi potrà già essere smentito o obsoleto domani, vorrei concludere questo capitolo sottolineando che, se la validità della riduzione di volume polmonare endoscopica sarà nel prossimo futuro confermata, ciò non arrecherà solo conforto ai pazienti che ne trarranno beneficio ma servirà ad avverare il sogno che più di un secolo or sono Gustav Killian aveva quando si augurava che “la broncoscopia potesse divenire in futuro una metodica in grado non solo di consentire la rimozione dei corpi estranei o la diagnosi delle patologie endobronchiali, ma anche di svolgere un ruolo importante nella diagnosi e nella terapia della malattie del polmone”.

Tabella 1. Criteri di inclusione e di esclusione per la partecipazione allo studio internazionale VENT sulla riduzione di volume broncoscopica

Criteri di inclusione

Paziente con HRCT che evidenzi enfisema eterogeneo
Malattia stabile con <20 mg di prednisolone (o equivalente) al giorno
Età compresa fra 40 e 75 anni
BMI $\leq 31,1$ Kg/m² (uomini) o $\leq 32,3$ Kg/m² (donne)
FEV₁ <45% del valore teorico
TLC >100% del valore teorico
RV >150% del valore teorico
PaCO₂ <50 mmHg
PaO₂ >45 mmHg in aria ambiente
Deambulazione post-riabilitazione ≥ 140 m al test dei 6 minuti
Astensione dal fumo per almeno 4 mesi prima del colloquio iniziale
Consenso informato
Nel caso di donna potenzialmente fertile, test di gravidanza negativo

Criteri di esclusione

Enfisema con distribuzione omogenea
Evidenza di grande bolla (>30% del polmone) in un lobo non preselezionato
Deficit di alfa-1-antitripsina
Precedente trapianto polmonare, LVRS, sternotomia, bullectomia o lobectomia
Patologia pleurica o interstiziale
Bronchiectasie clinicamente rilevanti
Nodulo polmonare richiedente intervento chirurgico
Anamnesi di infezioni respiratorie ricorrenti (>1 ricovero nell'ultimo anno)
Quantità di espettorato clinicamente significativa (>60 ml al giorno)
Febbre, elevato conteggio dei globuli bianchi o altra evidenza di infezione attiva
Aritmia che potrebbe costituire un rischio durante l'esercizio
Insufficienza cardiaca congestizia nei 6 mesi precedenti o LVEF <45%
Sospetto clinico o anamnesi comprovata di ipertensione polmonare
Evidenza o anamnesi di cuore polmonare
Bradycardia a riposo (<50 battiti/min), PVC multifocali frequenti, tachicardia sopraventricolare ad alta frequenza
Anamnesi di sincope correlata ad esercizio
Infarto miocardico nei 6 mesi precedenti
Evidenza di neoplasia o di patologia sistemica che si prevede possa compromettere la sopravvivenza in un periodo di 5 anni
Incapacità di pedalare 3 minuti senza carico su cicloergometro
FEV₁ <15% del valore teorico
DL_{co} <20% del valore teorico
FVC >70% del valore teorico

BIBLIOGRAFIA

1. Snider G, Thurlbeck W, Bengali Z (1985) The definition of emphysema: report of a National heart, lung and blood institute division of lung diseases workshop. *Am Rev Respir Dis* 132:182-185
2. Mead J, Tuner JM, Macklem PT, Little JB (1967) Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 22:95-108
3. Dayman H (1951) Mechanics of airflow in health and in emphysema. *J Clin Invest* 30:1175-1190
4. Pellegrino R, Brusasco V (1997) Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstructon. *Eur Respir J* 10:543-549
5. Ranieri VM, Grasso S, Fiore T, Giuliani R (1996) Auto-positive end-expiratory pressure and dynamic hyperinflation. *Clin Chest Med* 17:379-394
6. Marchand E, Gayan-Ramirez G, De Leyn P et al (1999) Physiological basis of improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema: where are we? *Eur Respir J* 13:686-696
7. Wagner PD, Dantzker DR, Clausen JL, West JB (1977) Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 59:203-216
8. Harris SP, Scirba FC, Slivka WA et al (1997) Improved single breath gas distribution following lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 155:A607
9. Brantigan OC, Mueller EA, Kress MB (1957) A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Surg* 23:789-804
10. Brantigan OC, Kress MB, Mueller EA (1961) The surgical approach to pulmonary emphysema. *Dis Chest* 39:485-501
11. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN et al (1995) Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:106-119
12. Scirba FC, Rogers RM, Keenan RJ (1996) Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 334:1095-1099
13. Keenan RJ, Landreneau RJ, Scirba FC et al (1996) Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:308-316
14. 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
15. Geddes D, Davies M, Koyama H et al (2000) Effect of lung-volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 343:239-245
16. Flaherty KR, Kazerooni EA, Curtis JL et al (2001) Short-term and long-term outcomes after bilateral lung volume reduction surgery: prediction by quantitative CT. *Chest* 119:1337-1346
17. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ et al (2001) Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 72:641-648
18. Yusef RD, Lefrak SS, Gierada DS et al (2003) A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 123:1026-1037
19. National Emphysema Treatment Trial Research Group (2003) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 348:2059-2073
20. McKenna RJ Jr, Fischel RJ, Brenner M et al (1996) Use of the Heimlich valve to shorten hospital stay after lung reduction surgery for emphysema. *Ann Thorac Surg* 61:1115-1117
21. Rendina EA, De Giacomo T, Venuta F et al (2003) Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1294-1299
22. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA et al (2003) Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lung. *Ann Thorac Surg* 75:393-397
23. Brenner M, Hanna NM, Mina-Araghi R et al (2004) Innovative approach to lung volume reduction for emphysema. *Chest* 126:238-248
24. Choong CK (2006) Prolongation of patency of airway bypass stents with use of drug-eluting stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:60-64
25. Ingenito EP, Reilly JJ Jr, Mentzer SJ et al (2001) Bronchoscopic volume reduction: a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 164:295-301
26. Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC et al (2003) Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 167:771-778

27. Watanabe Y, Hiraki S, Araki M et al (1991) Bronchial embolization using dental impression material in a case of pyelo-bronchial fistula with *Candida fungemia*. *J Jpn Soc Bronchol* 13:607-610
28. Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A et al (2003) Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigots. *J Bronchol* 10:264-267
29. Toma TP, Matsuo K, Tamaoki A et al (2002) Endoscopic bronchial occlusion with spigots in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 165:B9
30. McKenna RJ (2005) Bronchial blockers for lung volume reduction surgery. Where are we and where are we going? *J Bronchol* 12:67-68
31. Dillard D, Gonzalez X, DeVore L et al (2002) Evaluation of a novel intra-bronchial valve device to produce lung volume reduction. Proceedings of the 12th World Congress of Bronchology, Boston, Ma, p 77
32. Snell GI, Holsworth L, Borill ZL et al (2003) The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 124:1073-1080
33. Toma TP, Hopkinson NS, Hiller J et al (2003) Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 361:931-933
34. Wan IYP, Toma TP, Geddes DM et al (2006) Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema. Report on the first 98 patients. *Chest* 129:518-526
35. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM et al (2005) Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am Rev Respir Crit Care Med* 171:453-460

Parte IV

Toracoscopia medica

Capitolo 43

Toracoscopia medica: metodica e complicanze

Capitolo 44

Il versamento pleurico: aspetti eziologici, diagnostici e clinici

Capitolo 45

Il versamento pleurico benigno

Capitolo 46

Pleurite idiopatica

Capitolo 47

Il versamento parapneumonico e l'empima pleurico

Capitolo 48

Il ruolo della toracoscopia nella patologia pleurica tubercolare

Capitolo 49

Il versamento pleurico neoplastico primitivo (mesotelioma pleurico)

Capitolo 50

Versamento pleurico maligno secondario

Capitolo 51

La biopsia polmonare toracoscopica



Parte IV

Capitolo 52

Lo pneumotorace

Capitolo 53

Il drenaggio toracico

Capitolo 54

Pleurodesi toracoscopica

App. A - Toracentesi

App. B - Agobiopsia percutanea della pleura

Toracosopia medica: metodica e complicanze

Pier Anselmo Mori, Angelo Gianni Casalini, Alberto Melioli

-
- | | |
|--|--------------------------------|
| ■ SALA ENDOSCOPICA E PERSONALE | - Induzione dello pneumotorace |
| ■ STRUMENTAZIONE | - Preparazione del paziente |
| ■ L'ESAME ENDOSCOPICO | - Toracosopia |
| - Valutazione del paziente e controindicazioni | ■ COMPLICANZE |
-

La toracosopia costituisce una parte importante della storia della tisiologia per il suo ruolo nella lisi delle aderenze tubercolari [1, 2]. La metodica in alcune realtà pneumologiche non è mai stata abbandonata.

Negli ultimi anni l'ampia diffusione delle tecniche video-assistite ha ridato vigore alla toracosopia aumentandone le indicazioni e l'utilizzo [3] nella pratica della moderna pneumologia; oggi questa metodica occupa un ruolo di primo piano nella pneumologia interventistica. La toracosopia, mediante l'introduzione di uno strumento endoscopico attraverso la parete toracica, permette la visualizzazione del cavo pleurico e delle strutture in esso contenute e la identificazione delle lesioni. Inoltre offre la possibilità di effettuare biopsie mirate della pleura parietale e/o viscerale e del polmone e altre manovre endoscopiche.

È importante sottolineare che esistono due differenti tecniche, la toracosopia chirurgica [4] o VATS (*Video Assisted Thoracic Surgery*) e la toracosopia medica [5, 6]. Tale distinzione è stata riconosciuta e ufficializzata anche nelle linee guida dell'ACCP [7] a sottolineare che la metodica è diventata popolare anche negli Stati Uniti [8]. La VATS richiede una sala operatoria e si esegue in anestesia generale con il paziente intubato selettivamente per permettere la ventilazione di un singolo polmone; sono necessarie più sedi di introduzione per il toracosopio e gli strumenti chirurgici.

La toracosopia medica differisce dalla VATS perché può essere eseguita in una sala endoscopica, il paziente non è intubato, ma respira spontaneamente e viene generalmente condotta in anestesia locale; per cui è sicuramente un esame meno invasivo e meno costoso, confrontabile al semplice posizionamento di un drenaggio toracico. La toracosopia medica ha come indicazione peculiare la patologia pleurica, il versamento pleurico e lo pneumotorace, ove può svolgere un ruolo diagnostico e terapeutico [9]. La VATS è indicata nel caso di patologia toracica o mediastinica complessa, compresa la possibilità di asportazione di masse polmonari. Esistono, peraltro, situazioni particolari quali la presenza di empiema pleurico, la necessità di effettuare biopsie polmonari o la gestione del cavo postchirurgico ove si può eseguire l'una o l'altra metodica. La toracosopia medica è generalmente eseguita dai pneumologi, mentre la

VATS è riservata ai chirurghi toracici [10, 11]. Da alcuni viene ancora utilizzato il termine di pleuroscopia che dovrebbe essere abbandonato in quanto riduttivo delle potenzialità dell'indagine endoscopica, che consente non solo la visualizzazione delle superfici pleuriche, ma anche della parete toracica, del polmone, del mediastino e del diaframma.

I vantaggi principali della toracosopia medica sono pertanto che essa può essere eseguita in una sala endoscopica, non richiede l'anestesia generale ed ha costi più bassi della VATS [6].

■ SALA ENDOSCOPICA E PERSONALE

La toracosopia deve essere eseguita in sterilità, e quindi necessita della disponibilità di locali idonei: la sala endoscopica deve prevedere una zona dove si preparano i carrelli sterili e una zona per il "lavaggio" degli operatori. Sono necessari un lettino operatorio munito di supporti chirurgici per permettere il corretto posizionamento del paziente (Fig. 1), un carrello per la strumentazione (Fig. 2), un carrello di servizio, un carrello per le attrezzature di monitoraggio e rianimazione e infine un carrello per le attrezzature video.



Fig. 1. Lettino operatorio



Fig. 2. Carrello per la strumentazione

Lo pneumologo torascopista per essere accreditato come tale deve [12]:

- avere assistito ad almeno 20 torascopie presso centri accreditati;
- avere eseguito almeno 10 torascopie come primo operatore (limitandosi nei primi 50 esami alla diagnosi e al trattamento sinfisario dei versamenti pleurici e dello pneumotorace);
- effettuare almeno 15 torascopie all'anno.

L'infermiere che assiste lo pneumologo torascopista deve avere eseguito almeno 20 esami in un centro accreditato.

Il personale minimo per eseguire una torascopia medica comprende: uno pneumologo torascopista, un infermiere che lo assista durante la procedura nel campo sterile e un infermiere addetto all'assistenza tecnica e video [12].

STRUMENTAZIONE

Per eseguire la torascopia sono generalmente utilizzati i torascopi rigidi. È possibile anche eseguire la torascopia utilizzando il fibrobroncoscopio [13], ma questo presenta alcuni svantaggi:

- è più difficile da orientare nell'ampia cavità pleurica, anche utilizzando un tubo tipo Trocar come guida;
- le biopsie pleuriche ottenute sono di piccole dimensioni e spesso non sufficienti per arrivare ad una diagnosi.

Per questi motivi vengono ancora preferiti i torascopi rigidi che permettono un'ottima visione e manovrabilità all'interno dello spazio pleurico [14].

La strumentazione indispensabile [15] per eseguire una torascopia medica è composta da:

- tre quarti per il passaggio delle ottiche;
- ottiche (almeno due, una a visione diretta e una a visione laterale);
- pinze per biopsie;
- generatore di luce fredda con cavo di collegamento alle ottiche;
- strumenti per piccola chirurgia.

Il diametro dei tre quarti varia da 3,75 a 11 mm. Generalmente per la torascopia medica si usa un tre quarti con rubinetto laterale (per aspirare liquido o introdurre aria) (Fig. 3). Le ottiche utilizzate sono la diretta (0°) e la laterale (50°), hanno un diametro di 3-10 mm e lun-

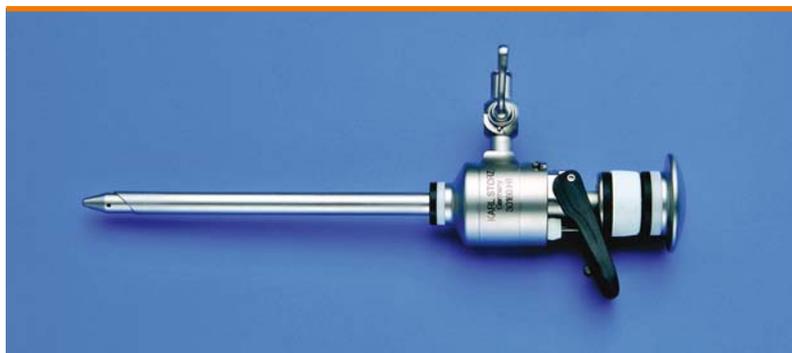


Fig. 3. Torascopio con mandrino (STORZ)

ghezza di 30 cm [16]. Per l'esecuzione delle biopsie vengono utilizzate pinze a cucchiaio montate su una ottica a visione diretta (pinze ottiche) (Fig. 4). Nel caso di manovre complesse, ad esempio per eseguire le biopsie polmonari, è necessario praticare un secondo accesso per il passaggio di strumenti quali:

- trequarti da 5 mm isolato;
- pinza coagulante.



Fig. 4. Pinza ottica per biopsie della pleura: dettaglio valve

Gli accessori di piccola chirurgia che devono essere disponibili sono elencati nella Tabella 1.

Tabella 1. Materiale per la piccola chirurgia per l'esecuzione della toroscopia medica

Una forbice a punta smussa
Una pinza Klemmer
Pinze anatomiche e chirurgiche
Pinze fermateli
Porta-ago
Raccordi biconici per i tubi di aspirazione
Bisturi
Aghi di sutura
Garze
Liquido antiappannante
Soluzione iodata
Acqua calda (per chi non ha la macchina scaldottiche)
Contenitori (per la soluzione iodata, l'acqua calda e il liquido antiappannante)
Tubo di drenaggio

Per disporre di una strumentazione completa che consenta di far fronte a tutte le esigenze si raccomanda inoltre di avere sempre a disposizione l'ago da pneumotorace, l'apparecchio da pneumotorace, il polverizzatore per il talco, il diatermocoagulatore e la pinza coagulante con trequarti isolato.

L'ago da pneumotorace o trequarti di Boutin (Fig. 5) è un piccolo trequarti di 2,8 mm che si utilizza per effettuare lo pneumotorace; in modo particolare quando non vi è liquido in cavità pleurica [17]. Lo strumento prevede due mandrini, il primo appuntito che si utilizza per passare gli strati superficiali della cute e sottocute e arrivare nello spazio intercostale; il secondo



Fig. 5. Ago di Boutin per l'induzione dello pneumotorace

a punta smussa (per minimizzare il rischio di traumi accidentali a carico del parenchima polmonare) con il quale si entra nel cavo pleurico. Una volta entrati nello spazio pleurico va tolto il mandrino e si procede al drenaggio di liquido/insufflazione di aria.

L'apparecchio da pneumotorace (apparecchio di Morelli o apparecchio di Forlanini) (Fig. 6) è dotato di una colonna centrale che consente la misurazione delle pressioni intrapleuriche e quindi, quando viene collegato all'ago, di sapere se l'ago è penetrato nel cavo pleurico. In assenza di oscillazioni fisiologiche tra -5 e -10 cmH₂O in rapporto con gli atti respiratori, è ragionevole pensare che vi siano delle aderenze [18]. Inoltre, donde il nome, consente di eseguire lo pneumotorace favorendo l'ingresso nel cavo di quantità note di aria ed evitando così il rischio di barotrauma.



Fig. 6. Apparecchio di Forlanini. L'apparecchio è composto da due contenitori di vetro della capacità di 600 ml comunicanti fra loro nella parte inferiore. I due contenitori vengono riempiti a metà con una soluzione antisettica; il contenitore di sinistra, graduato, è chiuso in alto da un rubinetto a tre vie; questo è in comunicazione con un manometro ad acqua centrale e può essere collegato ad un tubo di gomma su cui si innesta l'ago da pneumotorace che consente l'introduzione di aria nel cavo e la valutazione delle pressioni pleuriche. L'altro contenitore di vetro è collegato ad una palla di gomma

Il polverizzatore per il talco serve per insufflare il talco nel cavo pleurico. È composto di una pompetta per insufflare, una provetta contenente il talco e un sondino che va inserito nel trequarti. Il talco è generalmente contenuto in boccetti sterili (Fig. 7). Per permettere il trasferimento del talco nella provetta del polverizzatore si consiglia l'utilizzo di un imbuto sterile che deve far parte della strumentazione. La manovra andrà eseguita sul carrello sterile alla fine della torascopia.



Fig. 7. Confezione di talco sterile della ditta Novatech

Il diatermocoagulatore e la pinza coagulante con trequarti isolato costituiscono una strumentazione addizionale necessaria soprattutto per eseguire le biopsie polmonari e la sezione delle briglie aderenziali. Il loro utilizzo richiede un trequarti particolare che garantisce l'isolamento elettrico della parete toracica.

Infine, vi è una strumentazione addizionale consigliata, ma ormai indispensabile, costituita da telecamera, monitor e videoregistratore, unità di controllo della telecamera, macchina fotografica e eventuale videostampante. Questa strumentazione è importante perché la videotorascopia permette l'osservazione binoculare, l'ingrandimento delle immagini, la visione simultanea da parte di più persone e la documentazione permanente su videonastro. La strumentazione deve essere alloggiata in un carrello apposito. È preferibile avere a disposizione una telecamera sterilizzabile per evitare di utilizzare copricavo sterili e di inquinare il campo operatorio in caso di sostituzione delle ottiche.

■ L'ESAME ENDOSCOPICO

Valutazione del paziente e controindicazioni

Il paziente da sottoporre a torascopia dovrebbe essere già stato sottoposto a tutti gli accertamenti meno invasivi per la patologia in atto: radiografia torace, TAC torace, toracentesi, esami del liquido pleurico (esame chimico-fisico, citologico e microbiologico, misurazione del pH), eventuale fibrobroncoscopia e altri esami che si ritenessero necessari per il completamento diagno-

stico. È necessario, inoltre, che il paziente sia provvisto degli esami ematochimici (in particolare la conta piastrinica e le prove di funzionalità emostatica), ECG ed emogasanalisi.

Esistono controindicazioni assolute e relative alla toracosopia [19].

Le controindicazioni assolute comprendono:

- grave ipossiemia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg), non correggibile con O_2 terapia, associata o meno a ipercapnia;
- scompenso cardiaco in atto;
- aritmie complesse;
- infarto recente (<3 mesi);
- terapia anticoagulante in atto o alterazioni della conta piastrinica (<50000) e dell'attività protrombinica (<50%).

Le controindicazioni relative comprendono:

- iperpiressia;
- tosse incontrollabile;
- stato settico;
- estese aderenze;
- modesta ipossiemia.

In caso di ipertensione polmonare, fibrosi polmonare avanzata con *honey-combing* e tumori vascolarizzati è sconsigliata l'esecuzione di biopsie polmonari. Un altro limite importante è rappresentato dalle condizioni cliniche del paziente e il medico deve valutare i rischi e i benefici dell'intervento escludendo i pazienti con un basso performance status.

In tutti i casi, prerogativa indispensabile alla esecuzione della toracosopia medica è la presenza di un cavo pleurico esplorabile (Fig. 8) [20]. Per questo motivo si raccomanda, soprattutto nei casi in cui vi è il dubbio di riuscire a creare un cavo sufficiente, di eseguire l'induzione dello pneumotorace il giorno prima o comunque prima della toracosopia per evitare di allestire inutilmente la sala endoscopica, con dispendio di tempo e di mezzi.

Se il cavo pleurico non è sufficiente o se la lesione da esplorare è al di fuori dell'area dello pneumotorace è consigliabile rinunciare ad eseguire l'esame e valutare la VATS o la toracotomia.

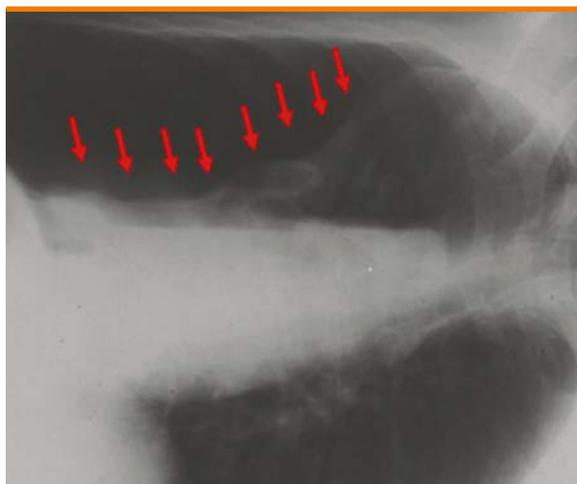


Fig. 8. Rx torace in decubito laterale sinistro: è presente solo un'aderenza a livello del lobo superiore destro che non impedisce una buona esplorazione del cavo pleurico

Induzione dello pneumotorace

Il soggetto candidato ad una torascopia medica può presentare una delle seguenti condizioni:

- pneumotorace (Fig. 9);
- versamento pleurico (Fig. 10);
- polmone “a parete” (Fig. 11).

Quando è già presente lo pneumotorace l'introduzione del tre quarti è agevole e priva di rischi. Nel caso in cui sia presente versamento pleurico, si può “creare il cavo” aspirando il liquido pleurico in anestesia locale e introducendo aria nel cavo pleurico [15]. Generalmente si insufflano 300-1000 ml di aria o, comunque, i 2/3 circa del liquido aspirato; l'aria viene lasciata entrare liberamente nel cavo pleurico evitando l'insufflazione a pressione e quindi il rischio di uno pneumotorace iperteso.



Fig. 9. Rx torace che evidenzia una falda di pneumotorace spontaneo in un soggetto giovane di 24 anni

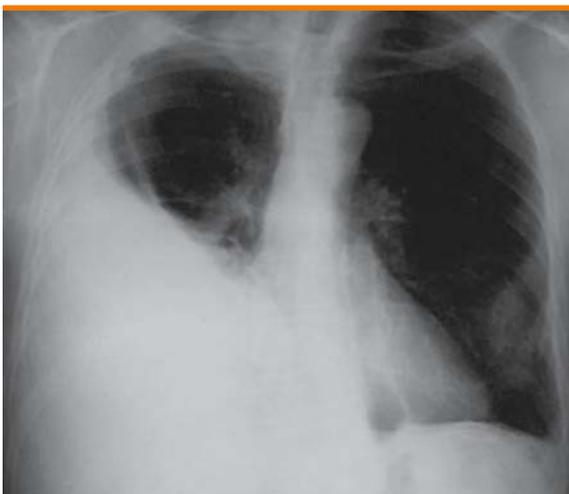


Fig. 10. Rx torace che evidenzia importante versamento pleurico destro

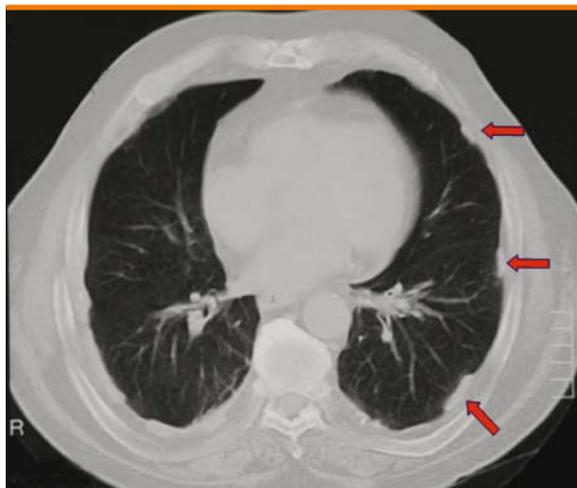


Fig. 11. TC torace in un paziente con esposizione professionale all'asbesto, che evidenzia numerose placche pleuriche sclero-ialine; non vi è presenza di liquido pleurico e i polmoni sono "a parete"

Nel caso in cui il paziente presenti il polmone "a parete" lo pneumotorace può essere indotto utilizzando l'ago da pneumotorace di Boutin. In questi casi può essere utile l'apparecchio da pneumotorace. Se esistono aderenze che ostacolano il collasso polmonare l'introduzione di aria determina la comparsa di una pressione positiva e quindi la manovra va interrotta per non provocare inconvenienti da barotrauma. La radiografia toracica eseguita successivamente permetterà di individuare lo spazio intercostale più indicato per l'esecuzione della toracosopia.

Preparazione del paziente

Il paziente, dopo aver firmato il consenso informato, viene sottoposto a premedicazione con atropina. Quindi deve essere posizionato sul lettino operatorio e posto in decubito latero-laterale sul lato opposto all'emitorace dove verrà eseguito l'esame, utilizzando gli appositi supporti per la schiena e l'archetto per il braccio (Fig. 12). Il paziente deve essere provvisto di un accesso venoso e monitorato sia dal punto di vista ossimetrico, sia cardiologico. In caso di necessità vi deve essere la disponibilità di somministrare ossigeno. Se necessario, infine, l'esame deve essere preceduto dalla tricotomia.

Nel frattempo saranno stati allestiti un carrello per lo strumentario sterile e il materiale operativo. Lo pneumologo toracoscopista e l'aiutante si "lavano" e indossano camici e guanti sterili. Si procede prima di tutto alla disinfezione del campo operatorio con la soluzione iodata in maniera estesa con movimento centrifugo, e si posizionano i telini sterili a delimitare il campo operatorio.



Fig. 12. Posizionamento del paziente sul lettino; accesso venoso e controllo pressorio sul braccio sinistro; il corretto posizionamento del braccio destro consente un ampio campo operatorio

Toracosopia

Va sottolineato ancora una volta che prerogativa indispensabile all'esecuzione di una toracosopia è la presenza di un cavo pleurico esplorabile. L'operatore può avere già indotto il cavo pleurico e quindi si procede direttamente all'esame, oppure è necessario indurlo secondo le modalità già descritte.

La toracosopia medica comporta di solito un solo punto di accesso che viene localizzato nel 5-6° spazio intercostale sull'ascellare media/anteriore per permettere la completa ispezione della cavità toracica e delle superfici pleuriche [17]. Si utilizza un accesso superiore in genere solo in caso di pneumotorace spontaneo onde poter effettuare una migliore esplorazione dell'apice polmonare. I tumori metastatici e il mesotelioma si trovano, infatti, più comunemente nelle zone inferiori e quindi sono meglio "aggredibili" attraverso gli spazi intercostali più bassi.

Dopo l'individuazione del punto d'accesso, si pratica l'anestesia locale (lidocaina al 2%: 15-20 ml) eseguendo un primo piccolo ponfo superficiale con ago da insulina e procedendo poi all'anestesia dei vari strati (cute, sottocute, spazio intercostale, spazio sottopleurico) [21]. A volte la lidocaina non è sufficiente per dominare il dolore e si possono associare analgesici (FANS, tramadolo, morfina), sedativi (midazolam) fino ad arrivare alla neuroleptoanalgesia [7]. In questo caso è necessaria la presenza del medico anestesista [12].

Indi si incide la cute con il bisturi per meno di 1 cm in senso longitudinale lungo lo spazio intercostale e si divaricano i tessuti sottocutanei e i muscoli intercostali con il Klemmer o con le forbici a punta smussa (se possibile fino ad arrivare nello spazio pleurico) (Figg. 13 e 14).

A questo punto si introduce il tre quarti attraverso il quale vengono inserite le ottiche, iniziando con l'ottica diretta. L'esplorazione della cavità pleurica si esegue in modo sistematico manovrando il toracoscopio in modo tale da visualizzare la pleura, parietale, diaframmatica, mediastinica e la superficie del polmone, utilizzando se necessario anche l'ottica laterale [17]. Una volta individuate le lesioni da studiare, anche in più zone diverse, si deve procedere all'esecuzione delle prese biotiche, effettuandone in numero adeguato. La pleura parietale è ricca di innervazioni sensitive per cui al momento della esecuzione delle biopsie è spesso necessaria la somministrazione aggiuntiva di analgesici.



Fig. 13. Incisione di cute e sottocute



Fig. 14. Divaricazione dei tessuti con forbici a punte smusse

In caso di necessità (es. biopsie polmonari) si può effettuare un secondo accesso pleurico [22], in uno spazio intercostale adiacente, scelto sotto controllo endoscopico. Saranno meglio visualizzabili zone quali i seni costo-frenici, l'apice polmonare e le superfici mediastiniche. Inoltre si potranno inserire accessori quali ad es. il diatermocoagulatore, o aspirare pus o coaguli.

Al termine della toracosopia deve essere posizionato un drenaggio toracico (generalmente da 24 F) per permettere la riespansione del polmone e il controllo di eventuali perdite ematiche/aria in caso di biopsie. Il drenaggio, generalmente collegato ad una semplice valvola ad acqua, può essere rimosso dopo 24-48 h, una volta documentata la completa riespansione del polmone.

■ COMPLICANZE

Le complicanze sono molto rare [23]. Le più frequenti sono il dolore toracico, l'enfisema sottocutaneo [24] e l'iperpiressia. L'enfisema sottocutaneo si risolve rapidamente con l'aspirazione mediante drenaggio toracico. L'iperpiressia, in genere modesta, di comune osservazione nelle prime 12-36 ore successive alla procedura, non è indice di infezione bensì di infiammazione tissutale e si risolve spontaneamente o con la somministrazione di FANS.

Complicanze maggiori, meno frequenti, sono costituite dall'empiema, emorragia e disseminazione neoplastica lungo l'accesso toracico. La disseminazione neoplastica si verifica nel 10%-25% dei casi di mesotelioma e nei suoi confronti si è rivelata efficace la radioterapia preventiva locale [25], eseguita dopo la cicatrizzazione della ferita. Nelle pleuriti metastatiche è invece un evento eccezionale [26] e la radioterapia preventiva si è dimostrata inutile.

In corso di toracosopia medica possono insorgere anche complicanze cardiache [27]: dalla semplice ipotensione, alle aritmie e all'ischemia miocardica. Per questo motivo è consigliabile il monitoraggio cardiaco e pressorio durante l'esame. La morte è estremamente rara, la percentuale di incidenza nelle varie casistiche è quasi nulla. La corretta valutazione del paziente, il rispetto delle controindicazioni, l'esecuzione dell'esame nell'ambiente idoneo e la disponibilità di quanto necessario per far fronte alle possibili complicanze rendono la toracosopia medica un esame sicuro e ben tollerato.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobaeus HC (1922) The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. *Surg Gynecol Obstet* 34:289-296
2. Braimbridge MV (1993) The history of thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 56:610-614
3. Light RW (2001) *Pleural diseases* (4th ed). Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia
4. Di Falco G (1999) *Videotoroscopia*. Masson, Milano
5. Boutin C, Astoul P, Rey F, Viallat JR (1995) Thoracoscopie médicale. *Rev Mal Resp* 12:505-508
6. Loddenkemper R (1998) Thoracoscopy-state of the art. *Eur Respir J* 11:213-221
7. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D (2003) Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 123:1693-1717
8. Colt H (1999). Thoracoscopy: window to the pleural space [global theme issue: emerging technology in clinical medicine]. *Chest* 116:1409-1415
9. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al (2000) Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1987-2001
10. McKneally MF, Lewis RJ, Anderson RJ et al (1992) Statement of the AATS/STS joint committee on thoracoscopy and video assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1
11. Esteva H (1993) Who should perform thoracoscopy? The controversy continues. *Chest* 104:1637
12. Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF et al (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:293-355
13. Senno A, Moallem S, Quijano ER et al (1974) Thoracoscopy with the fiberoptic bronchoscope. A simple method in diagnosing pleuropulmonary diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 67:606-611
14. Davidson AC, George RJ, Sheldon CD et al (1988) Thoracoscopy: assessment of physician service and comparison of a flexible bronchoscope used as a thoracoscope with a rigid thoracoscope. *Thorax* 43:327-332
15. Mathur PN, Astoul P, Boutin C (1995) Medical thoracoscopy. Technical details. *Clin Chest Med* 16:479-486
16. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (1991) *Practical thoracoscopy*. Springer, Berlin
17. Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J (1985) *Atlas of diagnostic thoracoscopy*. Thieme, Stuttgart
18. Tassi GF, Marchetti GP (1991) *Atti Corso Teorico Pratico di Toroscopia USSL 37 di Valle Canonica (BS)*
19. Viskum K (1989) Contraindications and complications to thoracoscopy. *Pneumologie* 43:55-57
20. Mathur PN, Loddenkemper R (2002) Biopsy techniques in the diagnosis of pleural diseases. In: Loddenkemper R, Anthony VB (eds) *Pleural diseases*. European Respiratory Monograph, Sheffield, pp 120-130
21. Oldenburg FA Jr, Newhouse MT (1979) Thoracoscopy. A safe accurate diagnostic procedure using rigid thoracoscope and local anesthesia. *Chest* 75:45-50
22. Boutin C, Viallat JR, Caremino P, Farisse P (1981) Thoracoscopy in malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 124:588-592
23. Loddenkemper R, Boutin C (1993) Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. *Eur Respir J* 6:1544-1555
24. Viskum K, Enk B (1981) Complications of thoracoscopy. *Poumon Coeur* 37:25-28
25. Boutin C, Rey F, Viallat JR (1995) Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 108:754-758
26. Antunes G et al (2003) BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 58(Suppl II):29-38
27. Colt HG (1995) Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome. *Chest* 108:324-329

Il versamento pleurico: aspetti eziologici, diagnostici e clinici

Lina Zuccatosta

-
- INTRODUZIONE
 - ASPETTI CLINICI
 - DIAGNOSTICA PER IMMAGINI
 - LA TORACENTESI E L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO
 - L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO
 - Esame chimico-fisico
 - Amilasi
 - pH
 - Glucosio
 - Dosaggio trigliceridi e colesterolo
 - Conta cellulare differenziale
 - Esame citologico
 - Esami microbiologici
 - Esami immunologici e bioenzimatici
 - AGOBIOPSIA PLEURICA E TORACOSCOPIA
-

■ INTRODUZIONE

Il coinvolgimento della pleura può comparire nel corso di molteplici e differenti patologie. Le cause che sottendono un versamento pleurico possono essere intra-toraciche o sistemiche e, se in alcuni casi queste appaiono facilmente individuabili grazie a segni clinici patognomonici, in altri casi l'inquadramento nosografico di un versamento può risultare complesso, dovendosi basare su elementi clinici e reperti laboratoristico-strumentali spesso aspecifici.

L'incidenza della patologia pleurica è tutt'altro che irrilevante. Light riporta circa 1300000 nuovi casi di versamento pleurico per anno negli USA, con netta prevalenza dello scompenso cardiaco congestizio, seguito da pleuropatie infettive e neoplastiche [1]. Nei paesi industrializzati l'incidenza di versamento pleurico è stimata intorno a 320 casi ogni 100000 abitanti. Fattori che influenzano la distribuzione eziologica dei versamenti sono rappresentati dall'area geografica, dalle condizioni socio-ambientali, dell'età della popolazione studiata e dalla possibilità d'identificazione della patologia che sottende il versamento. Ad esempio, nei paesi dove la tubercolosi ha una notevole prevalenza, la pleurite tubercolare rappresenta il 25%-27% di tutti i versamenti pleurici osservati [2, 3].

In uno studio condotto da Marel in una popolazione di 44000 abitanti della Boemia Centrale, la causa principale di versamento è data dallo scompenso cardiaco congestizio (incidenza del 50%), seguito dalla patologia neoplastica (21,8%), dalla patologia infettiva (17%) e dall'embolia polmonare (5,6%), rappresentando le quattro cause suddette oltre il 90% di tutti i versamenti rilevati [4]. Il versamento pleurico prevale nell'età adulta senza sostanziali differenze per quanto concerne la distribuzione in base al sesso. Per alcune patologie si osserva tuttavia una differente incidenza tra maschi e femmine. Ad esempio, circa i due terzi di versamenti pleurici neoplastici colpiscono il sesso femminile (elevata incidenza di pleuropatie associate a neoplasie della mammella e della sfera ginecologica). Risulta invece prevalente nei maschi il versamento in corso di artrite reumatoide, di pancreatite (maggiore incidenza d'alcolismo) ed il mesotelioma maligno (esposizione lavorativa all'asbesto).

In condizioni fisiologiche, il cavo pleurico è uno spazio virtuale in cui il liquido prodotto ha lo scopo di lubrificare le superfici pleuriche, riducendone l'attrito durante gli atti respiratori. La perdita d'equilibrio tra produzione e riassorbimento di liquido attraverso le membrane si traduce in accumulo di fluido nel cavo. Nella Tabella 1 vengono riportati i meccanismi fisiopatologici che determinano la comparsa di un versamento pleurico. Il meccanismo patogenetico che induce l'accumulo di liquido ne condiziona la composizione chimica. La classificazione dei versamenti pleurici in trasudati ed essudati (Tabella 2) si basa appunto sul differente contenuto proteico del liquido. Nei versamenti pleurici trasudatizi, sono cause sistemiche a determinare l'accumulo di fluido (aumento della pressione idrostatica capillare polmonare o sistemica, riduzione della pressione colloidosmotica nel circolo sistemico). Le superfici pleuriche sono integre, con normale permeabilità dei capillari alle proteine e non sono coinvolte nella genesi del versamento. In caso di versamenti essudativi, le superfici pleuriche sono direttamente interessate e responsabili dell'accumulo di fluido, per aumentata permeabilità capillare, con passaggio di soluti e proteine, alterazione del letto vascolare, riduzione o blocco completo del drenaggio linfatico [5, 6].

Tabella 1. Meccanismi patogenetici che possono indurre versamento pleurico

1. Alterata permeabilità delle sierose pleuriche (patologia neoplastica, infiammatoria, embolia polmonare)
2. Riduzione della pressione oncotica intravascolare (ipoalbuminemia, cirrosi epatica)
3. Aumentata permeabilità capillare o distruzione del letto vascolare (traumi, neoplasie, processi infiammatori ed infettivi, infarto polmonare, uremia, pancreatite, danno da farmaci)
4. Aumento della pressione idrostatica nel circolo sistemico o polmonare (scompenso cardiaco congestizio, sindrome della vena cava superiore)
5. Riduzione della pressione nello spazio pleurico (atelettasia polmonare, *trapped lung*)
6. Ridotto drenaggio linfatico, per blocco parziale o completo da rottura del dotto toracico (neoplasie, traumi)
7. Accumulo di liquido nella cavità peritoneale, con passaggio attraverso la rete linfatica ed i pori del diaframma (cirrosi epatica, dialisi peritoneale)

Tabella 2. Classificazione dei versamenti pleurici

Trasudati

Scompenso cardiaco congestizio
 Cirrosi epatica con o senza ascite
 Dialisi peritoneale, sindrome nefrosica, glomerulonefrite
 Ipoalbuminemia

Essudati

Neoplasie: primitive (mesotelioma); secondarie (polmone, mammella, stomaco, etc.); linfomi, leucemie, sarcoma di Kaposi
 Infezioni: tubercolosi, batteri, funghi, virus, parassiti, atipici (micoplasma, clamidia, legionella)
 Patologie del tratto gastroenterico: pancreatiti, m. di Whipple, ascessi addominali, rottura esofagea, chirurgia addominale, trattamento sclerosante endoscopico delle varici
 Connettiviti: artrite reumatoide, LES, *lupus-like syndrome*, Sjogren, linfadenopatia angioimmunoblastica, Churg-Strauss, granulomatosi di Wegener
 Pleurite asbestosica benigna
 Pleuriti indotte da farmaci
 Pleurite uremica
 Sindrome di Meigs
 Pleuriti in corso di malattia cardiovascolare
 Pleuriti post-attiniche
 Sindrome delle unghie gialle
 Chilotorace

Tabella 2. continua**Condizioni in cui il versamento può mostrare indifferentemente caratteristiche di essudato o trasudato**

Embolia polmonare
 Ipotiroidismo
 Trattamento diuretico prolungato
 Pericardite infiammatoria o costrittiva
 Atelettasia
Trapped lung
 Amiloidosi

Situazioni meno frequenti associate a versamento

Trapianto di polmone o fegato
 ARDS
 Embolia grassosa
 Sindrome da iperstimolazione ovarica
 Rottura di gravidanza ectopica, versamento post-partum (immediato o ritardato)
 Rottura di protesi mammaria
 Teratoma benigno
 Iatrogeno: malposizionamento di tubo toracico nel mediastino, posizionamento di catetere venoso centrale, infusione di nutrizione enterale attraverso catetere posizionato in cavo pleurico, aortografia trans lombare

ASPETTI CLINICI

Un attento esame clinico-semeiologico ed un'accurata anamnesi rappresentano, insieme alla radiografia del torace, il primo e fondamentale approccio diagnostico ad un versamento pleurico.

La dispnea ed il dolore toracico sono i sintomi più comuni cui possono associarsi, con frequenza variabile, febbre, tosse e perdita di peso. Le caratteristiche e l'entità della sintomatologia sono strettamente dipendenti dalla natura e dall'entità del versamento.

La dispnea è legata alla quantità del versamento; si manifesta in genere per versamenti superiori ai 500 ml ed è presente nel 50% dei versamenti pleurici neoplastici e nel versamento in corso di scompenso cardiaco congestizio. In caso di versamento massivo, la dispnea è presente anche in condizioni di riposo con decubito obbligato sul lato affetto. Nelle pleuropatie in cui il versamento è minimo, la dispnea può insorgere come conseguenza del dolore o della febbre [7].

Il dolore ha quasi sempre carattere puntorio; si accentua con gli atti del respiro, la tosse e le manovre espiratorie forzate. Comunemente localizzato nel lato affetto, talvolta può essere riferito alla spalla o ai quadranti superiori dell'addome (interessamento del diaframma). È particolarmente intenso e tenebrante in caso di minimo versamento e si attenua progressivamente aumentando la quantità di liquido nel cavo pleurico. Dal momento che il dolore è espressione di una infiammazione o infiltrazione della pleura parietale, ove sono presenti le terminazioni dolorifiche, è raro riscontrare tale sintomo in corso di versamenti trasudatizi [8]. La presenza di un versamento pleurico di entità modesta (meno di un terzo dell'emitorace) associato alla presenza di dolore toracico insorto improvvisamente, deve far sospettare la possibilità di una patologia embolica, dal momento che il dolore toracico acuto è il sintomo ricorrente in circa il 75% dei casi di embolia polmonare [9]. La presenza di tosse con espettorazione purulenta o ematica deve far sospettare la natura parapneumonica del versamento o la possibilità di una ostruzione endobronchiale. I versamenti pleurici trasudatizi sono spesso facilmente identificabili in base al quadro clinico della malattia che li sottende (versamento bilaterale con ortopnea ed edemi degli arti inferiori nello scompenso cardiaco congestizio, stato anasarcatico nella sindrome nefrosica, etc.). Dal punto di vista semeiologico,

un versamento può essere obiettivato quando è superiore ai 300 ml con la presenza di ottusità plessica, riduzione del murmure vescicolare, del fremito vocale tattile e ridotta espansione dell'emittoce affetto (segno di Hoover).

L'esame clinico non può prescindere da una accurata anamnesi, che deve focalizzare l'attenzione sull'attività lavorativa svolta (esposizione all'asbesto), sull'utilizzo cronico di farmaci (pleuropatie indotte da farmaci), sulla presenza di comorbidità (cardiopatie, epatopatie, nefropatie, pregresse neoplasie e trattamento radiante, interventi di rivascularizzazione miocardica).

■ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La radiografia del torace costituisce, per la sua facilità d'esecuzione, basso costo ed accuratezza, il primo esame da effettuare nel sospetto di pleuropatia. La presenza di liquido in cavo pleurico

diviene visibile alla radiografia standard, sotto forma di oblitterazione del seno costo-frenico nella proiezione laterale, quando la quantità è di circa 200 ml. Quantità di liquido di 500 ml ed oltre appaiono come immagini radio-opache omogenee, con concavità superiore e margine laterale più alto rispetto al mediale (menisco pleurico) (Fig. 1) [10]. La radiografia standard del torace, oltre a confermare la presenza di un versamento, valutarne la distribuzione (omolaterale o bilaterale), l'entità (modesto, 1/3 dell'emittoce; discreto, 2/3; massivo, completo opacamento dell'emittoce, con spostamento controlaterale delle strutture cardiomediastiniche) (Fig. 2), consente anche di rilevare eventuali alterazioni associate, quali lesioni del parenchima polmonare o aumento dell'ombra cardiaca, che possono essere di aiuto nell'orientamento diagnostico. Un versamento pleurico abbondante o massivo deve far sospettare la possibilità in prima istanza di una patologia neoplastica (70% dei casi); condizioni come lo scompenso cardiaco congestizio e la cirrosi epatica possono ma-

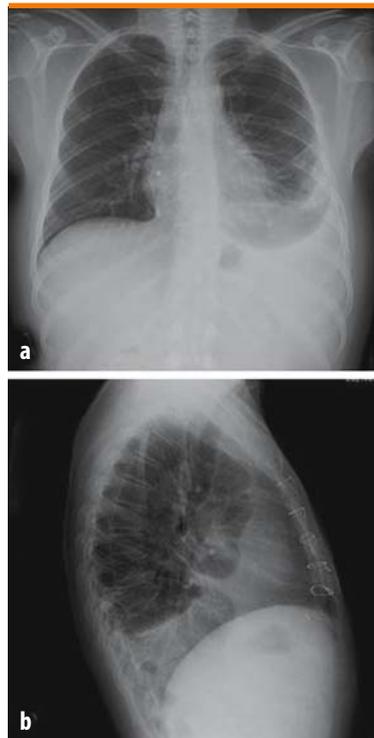


Fig. 1 a, b. Versamento pleurico sinistro in proiezione postero-anteriore (a) e latero-laterale (b). Il versamento appare come immagine radiopaca, omogenea, con concavità superiore e margine laterale più alto rispetto al mediale



Fig. 2. Versamento pleurico massivo a sinistra con spostamento controlaterale delle strutture mediastiniche. L'intero emittoce sinistro appare radiopaco

nifestarsi tuttavia con un versamento massivo bilaterale od anche monolaterale [11]. Quando la radiografia evidenzia la contemporanea presenza di aria e liquido (idropneumotorace), debbono essere ipotizzate le seguenti possibilità: trauma, fistola broncopleurica, infezione sostenuta da microrganismi produttori di gas, ernia diaframmatica, rottura dell'esofago.

La TAC è di ausilio nettamente superiore alla radiografia del torace nello studio dei versamenti pleurici saccati, che appaiono come opacità rotondeggianti, con angolo ottuso rispetto alla parete toracica, prive di broncogramma aereo nel contesto (Fig. 3) [12]. Oltre allo studio morfodiagnostico, la TAC si rivela utile in questi casi come guida per il posizionamento di un drenaggio. Vantaggio notevole è dato dalla possibilità di studiare contemporaneamente anche il parenchima polmonare con l'identificazione di lesioni piccole, non rilevabili alla radiografia standard. La TAC consente di discriminare tra lesioni solide e cistiche, lesioni ascessualizzate del parenchima ed empiema saccato.

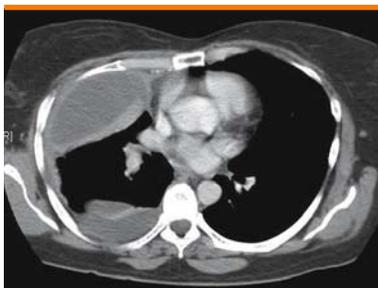


Fig. 3. TAC torace di versamento pleurico saccato a destra

Ispessimenti della pleura superiori a 10 mm, a cornice o irregolari per la presenza di mammelloni, noduli, e segni di coinvolgimento mediastinico (pleura mediastinica ispessita, linfonomegalie) orientano per una pleuropatia maligna (sensibilità per malignità della TAC 72%, specificità 73%) (Fig. 4) [13, 14].



Fig. 4. Ispessimento pleurico destro diffuso a cornice con ispessimenti noduliformi. Si noti anche l'ispessimento della pleura mediastinica. Si tratta di mesotelioma epiteliale esordito alla clinica con dolore toracico, senza comparsa di versamento

L'utilizzo della ecografia nello studio delle pleuropatie sta suscitando interesse crescente. Vantaggi di questa metodica sono rappresentati dalla maneggevolezza, dall'assenza di radiazioni ionizzanti, dalla possibilità di effettuare l'esame al letto del paziente e dalla disponibilità in tempo reale delle immagini. L'ecografia si dimostra superiore alla radiografia standard nel rilevare versamenti minimi, con una sensibilità del 100% per versamenti di 100 ml [15]; è inoltre in grado di evidenziare sepimentazioni fibrinose e localizzazioni. Un ulteriore vantaggio offerto dalla ecografia è rappresentato dalla guida nell'esecuzione di toracentesi ed al posizionamento di drenaggio toracico, specie nei casi di versamento minimo o saccato.

Data la buona sensibilità della TAC nello studio delle pleuropatie, la risonanza magnetica (MRI) può essere di ausilio, ad integrazione delle informazioni fornite dalla TAC, nei casi di difficile interpretazione ed in particolare nell'individuare infiltrazione della parete toracica e del diaframma, del plesso brachiale, dei vasi succlavi e del canale vertebro-midollare e nei tumori del solco superiore [16].

Recentemente l'attenzione è stata rivolta anche all'impiego della tomoscintigrafia ad emissione di positroni marcati con fluorodeossiglucosio (PET-FDG) nella diagnosi differenziale tra versamenti maligni e benigni. Erasmus et al. [17] riportano una accuratezza, sensibilità e specificità rispettivamente del 91%, 88%, 94% della PET-FDG nella diagnosi di metastasi pleuriche nei casi di versamento pleurico associato a carcinoma non a piccole cellule. Gupta et al. [18]

Recentemente l'attenzione è stata rivolta anche all'impiego della tomoscintigrafia ad emissione di positroni marcati con fluorodeossiglucosio (PET-FDG) nella diagnosi differenziale tra versamenti maligni e benigni. Erasmus et al. [17] riportano una accuratezza, sensibilità e specificità rispettivamente del 91%, 88%, 94% della PET-FDG nella diagnosi di metastasi pleuriche nei casi di versamento pleurico associato a carcinoma non a piccole cellule. Gupta et al. [18]

hanno determinato la sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica della PET-FDG in 35 pazienti affetti da neoplasia polmonare accertata e versamento pleurico. L'accuratezza diagnostica è stata del 91,4% con due falsi negativi (l'entità del versamento nei due casi era modesta e l'intensità dell'*up-take* troppo debole per essere considerata patologica) ma con un elevato valore predittivo negativo (15 dei 16 pazienti con versamento negativo erano veri negativi). Sulla base di tali risultati, la PET potrebbe avere un ruolo come metodica non-invasiva nel percorso diagnostico-stadiativo del carcinoma polmonare con versamento pleurico, specie nei casi in cui l'esame citologico risulti negativo a fronte di un quadro morforadiologico fortemente sospetto per localizzazione pleurica secondaria.

■ LA TORACENTESI E L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO

La toracentesi rappresenta, insieme alla radiografia del torace, l'esame di prima istanza per l'inquadramento diagnostico di un versamento pleurico. Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione di una toracentesi; controindicazioni relative sono rappresentate dalla presenza di coagulopatie (diatesi emorragiche per carenza di fattori della coagulazione, terapia anticoagulante) e infezioni della parete toracica (*Herpes zooster*, piodermiti) [19]. Tra le controindicazioni relative viene considerata la ventilazione meccanica, per il rischio elevato di pneumotorace iperteso. Dal momento che tuttavia l'incidenza di versamento pleurico nei pazienti ricoverati in terapia intensiva è di oltre il 60% [20] ed in più del 50% dei casi la toracentesi si rivela utile ai fini dell'inquadramento diagnostico, la procedura può essere effettuata con l'ausilio della guida ecografica anche su pazienti critici e ventilati, con relativa sicurezza [21].

La toracentesi non andrebbe effettuata nei casi di scompenso cardiaco congestizio manifesto, ad eccezione di casi in cui sia presente una delle seguenti condizioni: versamento unilaterale, dolore toracico, febbre, assenza di cardiomegalia. La toracentesi non sarebbe indicata anche nei casi di versamento pleurico insorto dopo chirurgia addominale e nel versamento postpartum, a meno che una evolutività in senso peggiorativo del quadro clinico non lo richieda [22].

■ L'ESAME DEL LIQUIDO PLEURICO

Gli studi laboratoristici sul liquido pleurico comprendono: esame chimico-fisico; determinazione delle amilasi, del pH e del glucosio; conta cellulare differenziale ed esame morfologico delle cellule; esami microbiologici e colturali; esami immunologici ed immunoenzimatici.

Esame chimico-fisico

Il primo elemento fondamentale quando si esegue una toracentesi a scopo diagnostico, è differenziare un trasudato da un essudato. Se le proteine nel siero sono normali, si definisce trasudato un versamento il cui contenuto proteico sia inferiore a 30 g/l ed essudato quando il contenuto sia superiore a 30 g/l. Se la proteinemia è alterata o se il contenuto proteico nel liquido è intorno a 30 g/l, la separazione tra trasudato ed essudato viene effettuata in base ai criteri di Light, elencati nella Tabella 3, che hanno una sensibilità del 100% ma una specificità del 64,5% [23, 24]. Nel caso in cui si verifichi marcata discrepanza tra il quadro clinico ed i criteri di Light applicati (es. versamento classificato come essudato ma con clinica indicativa di scompenso cardiaco), può essere utilizzato il gradiente albumina sierica/albumina nel liquido pleurico (va-

lore nel siero meno valore nel liquido pleurico). Se il gradiente è maggiore di 1,2 g/dl, probabilmente si tratta di un trasudato, se minore di 1,2 g/dl, è verosimile trattarsi di un essudato [6]. Pur rimanendo i criteri di Light il “gold standard”, altri criteri sono stati proposti per la separazione tra trasudati ed essudati, fra i quali il dosaggio del colesterolo nel liquido pleurico ed il rapporto bilirubina nel siero/bilirubina nel liquido pleurico. Hamm et al. hanno dimostrato, esaminando un campione di 62 pazienti affetti da versamento pleurico, una percentuale di errore dell'11%-15% nella classificazione in trasudati ed essudati basandosi sui criteri di Light, mentre utilizzando il dosaggio di colesterolo nel liquido pleurico con *cut-off* di 60 mg/dl, la percentuale di errore classificativo è scesa al 5% [25, 26].

Tabella 3. Criteri proposti per la distinzione tra essudato e trasudato

Criteri di Light

1. Rapporto proteine totali liquido pleurico/proteine totale siero $>0,5$
2. Rapporto LDH liquido pleurico/LDH siero $>0,6$
3. LDH nel liquido pleurico $>2/3$ del valore normale nel siero

Criteri aggiuntivi

1. LDH liquido pleurico $>0,45$ rispetto al limite maggiore del valore normale del LDH nel siero
2. Colesterolo liquido pleurico $>0,45$ mg/dl
3. Proteine liquido pleurico $>2,9$ g/dl
4. Gradiente albumina sierica/albumina liquido pleurico
 - $>1,2$ trasudato
 - $<1,2$ essudato

Le caratteristiche organolettiche del liquido pleurico spesso ne permettono la diagnosi. L'aspetto purulento è indicativo di empiema; l'odore putrido indica la presenza di anaerobi nel cavo; l'aspetto ematico suggerisce la possibilità di una patologia neoplastica o tubercolare. Nella Tabella 4 vengono riportate le caratteristiche macroscopiche del liquido pleurico e le correlazioni con i quadri clinici.

Tabella 4. Aspetto macroscopico del liquido pleurico e possibile significato clinico

Ematico	neoplasie, embolia, infezioni, tubercolosi, pancreatite, traumi
Giallo carico	presenza di chilo, colesterolo o empiema
Marrone	rottura di ascesso amebico nel cavo pleurico
Nero	infezione da aspergillo con coinvolgimento pleurico
Giallo-verde	pleurite reumatoide
Viscoso	mesotelioma pleurico (elevata produzione di acido ialuronico) piorace di antica data
Purulento	empiema
Odore putrido	infezione da anaerobi
Odore ammonio	urinotorace

Amilasi

Un aumento delle amilasi nel liquido pleurico (rapporto amilasi liquido pleurico/amilasi siero >1) si riscontra nelle seguenti condizioni: pancreatite acuta, pseudocisti pancreatica, rot-

tura esofagea, rottura di gravidanza ectopica. La determinazione degli isoenzimi pancreatici appare utile per differenziare i versamenti pleurici causati dalla patologia pancreatica (aumento delle amilasi pancreatiche) da quelli di altra natura (aumento delle amilasi salivari) [27, 28]. È stata recentemente dimostrata una stretta correlazione tra aumento delle amilasi e neoplasie, in particolare adenocarcinomi [29]. Villena et al. [30] in uno studio su 841 pazienti affetti da versamento pleurico, hanno dimostrato che la causa più frequente di aumento delle amilasi è data dalla patologia neoplastica e che esiste inoltre una correlazione tra livelli di amilasi e sopravvivenza. Valori di amilasi superiore a 600 UI/l si sono infatti associati a ridotta sopravvivenza, probabilmente per una maggiore estensione della neoplasia o coinvolgimento della rete linfatica.

pH

In condizioni normali, il valore di pH nel liquido pleurico è 7,60, dal momento che i bicarbonati tendono ad accumularsi nel cavo pleurico. Un valore inferiore a 7,20 deve far sospettare le seguenti condizioni patologiche: versamenti pleurici parapneumonici, empiema, rottura esofagea, pleurite reumatoide, tubercolosi, urinotorace. In presenza di acidosi, il pH arterioso influenza il pH del liquido pleurico che può risultare pertanto basso, anche in assenza delle suddette condizioni. Nell'ambito della patologia neoplastica, numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra basso valore di pH e prognosi peggiore [31, 32]. Heffner ha dimostrato, in una recente meta-analisi, che il valore del pH nel liquido pleurico ha scarso impatto nell'individuare pazienti con sopravvivenza <3 mesi al momento della pleurodesi, mentre potrebbe fornire informazioni utili sul successo della pleurodesi [33].

Glucosio

Un valore di glucosio <60 mg/dl si riscontra nelle seguenti condizioni: empiema, pleurite reumatoide, lupus, tubercolosi, rottura esofagea, neoplasia. La più bassa concentrazione di glucosio è stata osservata nella pleurite reumatoide [34].

Dosaggio trigliceridi e colesterolo

Il dosaggio dei trigliceridi e del colesterolo si rivela utile nei casi in cui il versamento mostri un aspetto lattescente e ne sia ipotizzata la natura chilosa. Il chilotorace è conseguente ad un danno del dotto toracico o dei suoi vasi tributari, con fuoriuscita di chilo nello spazio pleurico; nel 50% dei casi è dovuto a neoplasie (in particolar modo linfomi) e nel 25% dei casi è conseguente ad un trauma (specie in corso di chirurgia). È possibile infine osservare un chilotorace in corso di malattia tubercolare, sarcoidosi ed amiloidosi. Il chilotorace vero deve essere distinto dallo pseudochilotorace, ovvero un versamento di antica data (spesso di natura tubercolare), con aspetto macroscopico simile ma con differente composizione lipidica. Il chilotorace vero ha una concentrazione di trigliceridi >110 mg/dl, concentrazione di colesterolo <200 mg/dl, presenza di chilomicroni ed assenza di cristalli di colesterolo. Per converso, lo pseudochilotorace presenta una concentrazione di trigliceridi <50 mg/dl, concentrazione di colesterolo >200 mg/dl, assenza di chilomicroni e presenza di cristalli di colesterolo (da cui il termine di pleurite colesterolica) [35, 36].

Conta cellulare differenziale

Globuli rossi: in caso di versamento primitivamente ematico, andrebbe sempre effettuata una determinazione emocromocitometrica su liquido. Se il valore appare superiore al 50% rispetto al valore del siero, si può parlare di emotorace. Una conta di 100000 globuli rossi per millimetro cubo suggerisce la possibilità di neoplasia, embolia polmonare, pleurite asbestosica, versamento post intervento cardiocirurgico [37].

Neutrofili: la presenza di neutrofili nel liquido pleurico indica un processo infiammatorio acuto. Se è contemporaneamente presente anche un coinvolgimento del parenchima, le possibili cause sono versamenti parapneumonici ed embolia con infarto polmonare. In assenza di lesioni parenchimali, le cause più probabili sono: pleuriti asbestosiche, pleuriti acute virali, embolia polmonare e tubercolosi [38].

Eosinofili: un versamento si definisce eosinofilo, quando la conta differenziale evidenzia una quota di eosinofili pari o superiore al 10%. Patologie benigne associate a versamento eosinofilo sono: pneumotorace, infarto polmonare, pleuriti asbestosiche, traumi e precedenti toracentesi, interventi di cardiocirurgia, pleuriti indotte da farmaci, infezioni da parassiti e funghi, sindrome di Churg-Strauss. Mentre è estremamente raro il riscontro di eosinofilia in corso di pleurite tubercolare, numerose sono le segnalazioni di versamenti eosinofili in corso di neoplasie [39], contraddicendo quanto si è supposto per molto tempo, ovvero che la presenza di eosinofilia fosse espressione di benignità. Numerosi studi hanno dimostrato che non esistono significative differenze d'incidenza di neoplasia tra versamenti eosinofili e non. Sembra tuttavia che i versamenti neoplastici eosinofili si associno ad una prognosi migliore rispetto a quelli in cui l'eosinofilia è assente [40].

Linfociti: la presenza di linfocitosi indica un processo infiammatorio cronico. Una prevalenza di linfociti superiore al 50%-70%, fa sospettare una neoplasia, mentre una linfocitosi ancora più elevata (85%) si riscontra nei versamenti tubercolari, nei linfomi, nel chilotorace, nella pleurite reumatoide e nella sarcoidosi.

Cellule mesoteliali: la presenza di cellule mesoteliali nel liquido è causata dalla possibilità di esfoliazione delle stesse nel cavo, di conseguenza situazioni caratterizzate da fibrosi delle superfici pleuriche si associano ad assenza di cellule mesoteliali nel liquido. Le cellule mesoteliali sono molto rare nei versamenti pleurici tubercolari ed in quelle condizioni patologiche caratterizzate da abbondante stratificazione di fibrina sulla pleura (versamenti parapneumonici, pleurite reumatoide, neoplasie). È frequente invece il loro riscontro nei versamenti trasudatizi.

Condizioni rare sono rappresentate dalla presenza di basofilia (conta basofili >10%), suggestiva per infiltrazione leucemica della pleura, e di plasmocitosi, indicativa di mieloma multiplo.

Esame citologico

La sensibilità per malignità dell'esame citologico su liquido pleurico varia dal 40% all'87% nelle varie casistiche, con una media del 60% [41]. Valori di bassa sensibilità sono riportati per il mesotelioma, sarcoma e linfomi, mentre l'adenocarcinoma sembra mostrare la sensibilità maggiore [23]. Fattori che influenzano la sensibilità sono: la capacità della neoplasia ad esfoliare nel cavo, il numero di campioni esaminato e l'esperienza del citopatologo. Garcia [42] riporta su 55 casi di versamento pleurico neoplastico una sensibilità del 65% al primo campione, aumentata del 27% al secondo campione, mentre un terzo campione aumenta la resa diagnostica solo del 5%. L'utilizzo dell'immunoistochimica ha ampliato le potenzialità diagnostiche dell'esame citologico. L'antigene epiteliale di membrana (EMA) viene utilizzato per identificare

un versamento pleurico maligno; i marcatori CEA, B 72.3, Leu-M1, calretinina e la citocheratina 5/6 vengono utilizzate per differenziare l'adenocarcinoma dal mesotelioma [43].

Esami microbiologici

La diagnosi di un versamento pleurico di natura infettiva è spesso facile se è presente una storia di febbre e recente comparsa di addensamenti parenchimali o se l'aspetto macroscopico del liquido appare purulento. I campioni di liquido pleurico per la ricerca microbiologica, prelevati sterilmente, includono le colorazioni gram, le colture per aerobi, anaerobi e funghi. La maggior parte delle colture positive evidenziano la presenza di aerobi, mentre solo il 15% dei versamenti infettivi è sostenuto da anaerobi [44]. Gli esami microbiologici sono generalmente raccomandati come parte integrante della routine nello studio di un versamento di natura non determinata [23]. A tal proposito appare però interessante il lavoro di Barnes et al. [45], in cui si dimostra che gli esami microbiologici del liquido pleurico prelevati routinariamente hanno una bassa resa diagnostica. Su 525 pazienti sottoposti a toracentesi, sono stati inviati complessivamente 1320 esami colturali (aerobi, anaerobi, funghi, micobatteri, virus, actinomiceti, legionella, micoplasma), di cui solo 19 (1,4%) hanno dimostrato la crescita di veri patogeni (11 su 469 colture per aerobi, 4 su 335 colture per anaerobi, 4 su 277 colture fungine e 0 su 227 colture per micobatteri). La presenza di versamento loculato è stato l'unico elemento che è apparso avere una correlazione significativa con la positività delle colture. Alla luce di tali risultati, l'autore suggerisce di non effettuare routinariamente esami microbiologici in pazienti con versamento libero ed in assenza di chiari segni che inducano a sospettare una patologia infettiva.

Esami immunologici e bioenzimatici

Negli ultimi anni sta crescendo l'attenzione nei confronti dell'utilizzo delle metodiche biochimiche nello studio dei versamenti pleurici. Particolare interesse ha suscitato la determinazione dell'adenosina-deaminasi (ADA), enzima prodotto dai linfociti, macrofagi e cellule mononucleate, nella diagnosi di pleurite tubercolare. La pleurite tubercolare è conseguente ad una reazione d'ipersensibilità di tipo ritardato e questo giustifica la bassa sensibilità dell'esame colturale del liquido pleurico, inferiore al 10% quando non sia presente coinvolgimento polmonare [46]. L'ADA è coinvolta nel processo di proliferazione e differenziazione dei linfociti, in particolare dei T linfociti, che rilasciano l'enzima quando stimolati dalla presenza di microrganismi intracellulari. Il valore di *cut-off* è riportato tra 47 e 60 U/l e la specificità aumenta quando un valore di ADA > 50 U/l è associato al rapporto linfociti/neutrofilo nel liquido pleurico > 0,75 [47]. In una meta-analisi di Goto [48] la sensibilità e specificità della metodica nella identificazione di una pleurite tubercolare sono risultate comprese rispettivamente tra il 47% ed il 100% ed il 50% ed il 100%. A tal proposito Laborin [49] ha sottolineato che l'abilità di un test nell'individuare o escludere una malattia dipende in maniera significativa dalla prevalenza di quella malattia nella popolazione esaminata, oltre che dalla sensibilità e specificità del test stesso. Pertanto, quando viene impiegato l'ADA (test con elevata sensibilità e specificità) nella diagnosi di pleurite tubercolare in paesi industrializzati, ove la prevalenza della patologia tubercolare è bassa, il valore predittivo positivo o la percentuale di veri positivi nell'ambito di tutti i risultati positivi ottenuti è intorno al 15% (ovvero l'85% dei pazienti con test positivo, non hanno la pleurite tubercolare). Haraki et al. [50] hanno confrontato l'utilizzo di sei marcatori biologici nella diagnosi di pleurite tubercolare. Sono stati studiati 55 pazienti di cui 20 con pleurite tuber-

colare e 35 con pleurite non tubercolare utilizzando la determinazione sul liquido pleurico di ADA, interferone (INF) gamma, interleuchina (IL)-12p40, IL8, proteina acida immuno soppressiva (IAP) ed i recettori solubili dell'IL2 (sIL-2Rs). L'INF gamma è risultato il marcatore più sensibile per la diagnosi di pleurite tubercolare, ma l'elevato costo e la non disponibilità della metodica in tutti i laboratori non lo rendono attualmente un esame utilizzabile.

È stata da tempo esaminata la possibilità di un ruolo diagnostico dei marcatori tumorali determinati nel liquido pleurico e sono riportate in letteratura numerose segnalazioni in proposito, con i limiti tuttavia sia di un campione esaminato numericamente piccolo, che di un non definito valore di *cut-off* per ciascun marcatore, in grado di garantire una specificità del 100% [51]. Porcel ha esaminato 416 pazienti (166 con neoplasia pleurica accertata, 77 con probabile neoplasia pleurica e 173 con versamento pleurico benigno), sottoposti a toracentesi con determinazione dell'antigene carcinoembrionario (CEA), dell'antigene carboidrato (15-3), del frammento 19 citocheratina (CYFRA 21-1) e l'antigene 125 (CA-125). I versamenti maligni hanno dimostrato un valore più alto di marcatori tumorali rispetto ai versamenti benigni (specificità del CEA 100%, quando >50 ng/ml). Ciascun singolo marcatore non ha dimostrato accuratezza significativa, ma l'utilizzo congiunto dei quattro marcatori ha raggiunto una sensibilità del 54% ed aumentato del 18% la sensibilità all'esame citologico del liquido pleurico [52].

AGOBIOPSIA PLEURICA E TORACOSCOPIA

Un versamento rimasto senza inquadramento diagnostico nonostante i dati clinico-anamnestici, lo studio per imaging e gli esami del liquido pleurico, costituisce l'indicazione per l'effettuazione di accertamenti biotipici. Si rimanda ai capitoli dedicati per la trattazione dettagliata della metodica agobiopsica e toracoscopica.

BIBLIOGRAFIA

1. Light RW (1990) Approach to the patient. In: Light RW (ed) Pleural diseases. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 75-84
2. Valdes L, Alvarez D, Valle JM et al (1996) The etiology of pleural effusion in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 109:158-162
3. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ (1996) Epidemiology of pleural effusion. S Afr Med J 86:186
4. Marel M, Zrustova M, Stastny B, Light RW (1993) The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in Central Bohemia. Chest 104:1486-1489
5. Andrews CO, Gora M (1994) Pleural effusions: pathophysiology and management. Ann Pharmacother 28:894-903
6. Light RW (1997) Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 10:476-481
7. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al (2000) Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 162:1987-2001
8. Kennedy L, Sahn SA (1994) Noninvasive evaluation of the patient with a pleural effusion. Chest Surg Clin N Am 4:451-465
9. Light RW (2001) Pleural effusion due to pulmonary emboli. Curr Opin Pulm Med 7:198-201
10. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV et al (1996) Pleural fluid volume estimation. A chest radiograph prediction rule. Acad Radiol 3:103-109
11. Weiss JM, Spodick DH (1984) Laterality of pleural effusion in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 53:951
12. Fraser RG, Parè JAP, Freser RS et al (1988). In: Diagnosis of diseases of the chest. Volume IV, 3° ed. WB Saunders Company, Philadelphia
13. McCloud TC (1988) CT and MR in pleural disease. Clin Chest Med 19:261-278
14. Traill ZC, Davies RJO, Gleeson FV (2001) Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusion. Clin Radiol 56:193-196
15. Kohan JM, Poe RH, Israel RH et al (1992) Value of chest ultrasonography in determining the nature of pleural effusion. Analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol 159:29-33

16. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC et al (2000) MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 118:604-609
17. Erasmus JJ, McAdams HP, Rosso SE et al (2000) FDG-PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 175:245-249
18. Gupta N, Rogers JS, Graeber GM et al (2002) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 122:1918-1924
19. Sahn SA (1988) State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 138:184-234
20. Mattison LE, Coppage L, Alderman DF et al (1997) Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes and clinical implications. *Chest* 111:1018-1023
21. Mayo PH, Goltz HR, Trafeshi M et al (2004) Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 125:1059-1062
22. Bartter T, Santarelli R, Akes SM et al (1995) The evaluation of pleural effusion. *Chest* 107:592
23. Maskell NA, Butland RJ (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 58:ii8
24. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC (1972) Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 77:507-513
25. Hamm H, Brohan U, Missmahl HP (1987) Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 92:269-302
26. Heffner JE, Sahn SA, Brown LK (2002) Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 121:1916-1920
27. Sherr HP, Light RW, Merson MH et al. (1972) Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 76:985-986
28. Kramer M (1989) High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 110:567-569
29. Foresti V, Villa A, Zubani R (1994) Amylase concentrations in pleural effusion. *Chest* 105:1625-1626
30. Villena V, Perez V, Pozo F et al (2002) Amylase level in pleural effusion. *Chest* 121:470-474
31. Rodriguez P, Lopez M (1989) Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 139:663-667
32. Sahn SA, Good J TJ (1988) Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 108:345-349
33. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK (2003) Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 123:1887-1894
34. Light RW, Ball WCJ (1973) Glucose and amylase in pleural effusion. *JAMA* 225:257-259
35. Hillerdal G (1997) Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J*; 10:1150-1156
36. Hillerdal G (1985) Chyliform (cholesterol) pleural effusion. 88:426-428
37. Light RW, Erozan YS, Ball WCJ (1973) Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 132:854-860
38. Light RW (1995) *Pleural diseases*, 3rd ed. William and Wilkins, Baltimore
39. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Corsero-Rodriguez PJ et al (2000) Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 15:1666-1669
40. Rubins JB, Rubins HB (1996) Aetiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusion. A prospective study. *Chest* 110:1271-1274
41. Loddenkemper R, Grosser H, Serke M (1983) Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: inpatient comparison between pleural fluid cytology, fine needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 127[Suppl 4]:114
42. Garcia L (1994) The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 7:665-668
43. Dejmek A, Hjerpe A (2000) Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopatol* 11:8-17
44. Alfagame I, Munoz F, Pena N et al (1993) Empyema of the thorax in adult. Etiology, microbiologic findings and management. *Chest* 103:839-843
45. Barnes TW, Olson EJ, Morgenthaler TI et al (2005) Low yield of microbiologic studies on pleural fluid specimens. *Chest* 127:916-921
46. Frank W (2002) Tuberculous pleural effusion. *Eur Respir Mon* 22:219-233
47. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I et al (1996) Combined use of pleural adenosine-deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 109:414-419
48. Goto M, Noguchi Y (2003) Diagnostic value of adenosine-deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 40:374-381

49. Laborin RL (2005) Adenosine-deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Editorial. *Chest* 127:417-418
50. Haraki H, Aoe K, Eda R et al (2004) Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 125:987-989
51. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J et al (2003) Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid: comparison with CEA, CA 15-3 and CA 72-4. *Lung Cancer* 40:289-294
52. Porcel JM, Vives M, Esquerda A et al (2004) Use of panel of tumor markers in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 126:1757-1763

Lina Zuccatosta, Stefano Gasparini

■ PATOLOGIA PLEURICA BENIGNA ASBESTO CORRELATA

- Placche pleuriche
- Pleurite asbestosica benigna
- Ispessimenti pleurici diffusi
- Atelettasia rotonda

■ VERSAMENTI PLEURICI E CONNETTIVITI

- Pleurite reumatoide
- Pleurite lupica
- Granulomatosi di Wegener
- Altre connettiviti

■ VERSAMENTO PLEURICO E PATOLOGIA GINECOLOGICA

- Sindrome di Meigs
- Sindrome da iperstimolazione ovarica
- Versamento pleurico post-partum
- Endometriosi

■ PLEURITI INDOTTE DA FARMACI

■ VERSAMENTI PLEURICI TRASUDATIZI

- Idrotorace epatico

■ VERSAMENTO PLEURICO E NEFROPATIE

In questo capitolo saranno trattati i versamenti pleurici benigni ad esclusione delle pleuropatie infettive, dello scompenso cardiaco e delle pleuriti idiopatiche, che costituiscono oggetto di altri capitoli.

■ PATOLOGIA PLEURICA BENIGNA ASBESTO CORRELATA

L'incidenza di patologia legata all'esposizione all'asbesto è più che raddoppiata negli ultimi 20 anni, nonostante le misure di sorveglianza e controllo adottate sin dai primi anni '70 negli ambienti lavorativi in cui l'asbesto era presente. Questo apparente paradosso può essere spiegato con il lungo periodo di latenza (20-40 anni), che intercorre tra il contatto delle fibre d'asbesto con il polmone ed il compartimento pleurico e l'insorgenza della malattia.

Il termine asbesto comprende un gruppo eterogeneo di silicati idrati, largamente utilizzati in passato come isolanti nell'industria navale, nella costruzione di edifici ed abitazioni (pavimentazione, coibentazione dei soffitti), come rivestimento di freni, vetture ferroviarie e serbatoi d'acqua, ed è stato per molti anni un componente delle vernici utilizzate per l'imbiancatura delle case [1]. In alcune aree geografiche (Bulgaria, Finlandia, Grecia, Afghanistan, Turchia), si riscontra una elevata concentrazione di fibre dell'asbesto nel terreno, provenienti dalla caduta e frantumazione di rocce ricche di silicati. L'esposizione viene classificata in primaria o occupazionale, domestica (esposizione dei familiari del lavoratore), "by-stander" (passante, ovvero coloro che lavorano in ambienti in cui l'asbesto è stato utilizzato come isolante), ambientale (contaminazione naturale del terreno) [2]. L'asbesto include sei tipi di silicati: crisotile (fibre a serpentina o asbesto bianco), fibre anfibole (crocidolite o asbesto blu e amosite o asbesto mar-

rone), antofillite, actinolite e tremolite [3]. Mentre le fibre a serpentina (crisotile) sono per la loro conformazione facilmente fagocitate dai macrofagi del polmone e rapidamente eliminate, le fibre anfibole (amosite e crocidolite), maggiormente utilizzate, essendo corte, dritte e rigide, non vengono distrutte dal sistema macrofagico e rimangono nel polmone profondo, stimolando la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e citochine (alveolite che può evolvere in fibrosi). Le fibre anfibole raggiungono le superfici pleuriche trasportate dai macrofagi attraverso la rete linfatica o per diretta penetrazione; le fibre possono dare origine, a seconda del loro comportamento biologico e dell'interazione tra esso e la pleura, a patologie benigne o proliferazione neoplastica (mesotelioma maligno).

La patologia pleurica benigna asbesto-correlata comprende: placche pleuriche, pleurite asbestosica benigna, ispessimenti pleurici diffusi, atelettasia rotonda.

Placche pleuriche

Le placche pleuriche, ispessimenti fibrotici circoscritti costituiti da connettivo acellulare ed avascolare in degenerazione ialina, rappresentano il segno inequivocabile di esposizione all'asbesto. La loro presenza è strettamente correlata con la durata e l'intensità dell'esposizione; si manifestano dopo circa 30 anni dal primo impatto con le fibre dell'asbesto ed è rarissimo osservarle entro i primi 15-20 anni. Prevalgono nel sesso maschile e l'incidenza della loro scoperta aumenta con l'aumentare dell'età [4]. Circa l'85% dei lavoratori esposti all'asbesto manifesta placche pleuriche, nella metà dei casi a distribuzione bilaterale; spesso coesistono segni d'interessamento parenchimale (asbestosi) [5]. Le placche si ritrovano al terzo inferiore della pleura parietale, lungo il decorso delle coste, e sulla pleura diaframmatica, specie in corrispondenza dell'inserzione del tendine centrale, con risparmio dei seni costo-frenici e delle regioni apicali. Macroscopicamente le placche appaiono biancastre, rilevate, a superficie liscia e regolare, con margini netti rispetto alla pleura limitrofa; talvolta assumono l'aspetto "a corona dentata" e risultano estremamente dure alla biopsia (Fig. 1a). Quasi mai contengono fibre d'asbesto mentre nelle placche di più antica data (>30 anni) possono riscontrarsi depositi di calcio al centro.

Nella maggior parte dei casi le placche pleuriche vengono riscontrate occasionalmente alla radiografia del torace o alla TAC effettuate per altri motivi (decorso asintomatico). Alla radiografia standard le placche appaiono come immagini di ispessimento pleurico radiopache, a margini netti, spesso con calcificazioni nel contesto in sede mediotoracica. La radiografia standard ha una sensibilità e specificità nell'identificazione delle placche pleuriche di circa l'80% [6]. La TAC del torace ad alta risoluzione (Fig. 1b) ha una buona accuratezza nel distinguere immagini interpretate erronea-

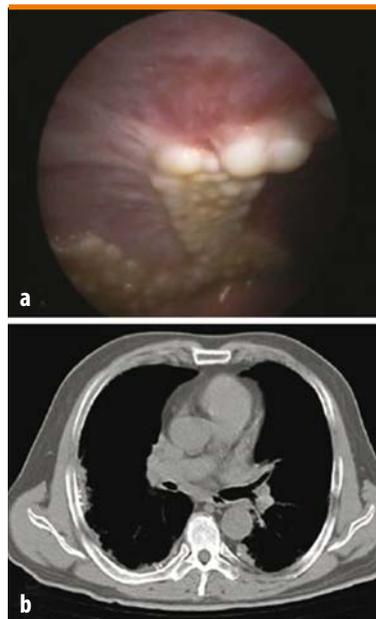


Fig. 1 a, b. Placche pleuriche asbestosiche. Immagine toroscopica (a) e TAC (b)

mente come placche (esiti di fratture costali, depositi di grasso in sede subpleurica, strutture muscolari). Il riscontro di placche isolate nel seno costo-frenico o agli apici polmonari è quasi sempre espressione di pregressi episodi pleuritici risolti, traumi o di patologia tubercolare.

Dal punto di vista funzionale, è stata dimostrata una correlazione tra presenza di placche pleuriche e deficit ventilatorio restrittivo con riduzione della DL_{CO} , anche in assenza di segni radiografici indicativi di asbestosi [7].

Un problema tuttora aperto e dibattuto è rappresentato dalla possibile relazione tra placche pleuriche ed insorgenza di mesotelioma. Hillerdal [8] ha dimostrato un'incidenza maggiore di mesotelioma e di carcinoma polmonare nei lavoratori esposti all'asbesto che presentavano placche pleuriche rispetto a quelli che non ne avevano. Il rischio maggiore sarebbe tuttavia legato all'intensità ed alla durata dell'esposizione di cui le placche sono indice (azione citotossica ed oncogenica delle fibre ritenute) e non alla trasformazione neoplastiche delle placche stesse [8]. Altri autori [9, 10], esaminando un ampio gruppo di lavoratori esposti, sono giunti a conclusioni opposte, non rilevando aumento d'incidenza di neoplasia in caso di presenza di placche.

Tuttavia, dal momento che le placche sono un indicatore di esposizione a sostanze potenzialmente cancerogene, i soggetti con anamnesi lavorativa positiva devono essere sottoposti a controlli clinico-radiologici annuali.

Pleurite asbestosica benigna

La pleurite asbestosica benigna viene così definita in base ai seguenti elementi: presenza di versamento pleurico confermato con radiografia del torace e toracentesi; esposizione all'asbesto; assenza di altre cause che possano giustificare il versamento; assenza d'insorgenza di neoplasia nei tre anni successivi alla comparsa del versamento.

Tra le patologie asbesto-correlate è quella ad esordio più precoce, manifestandosi entro i primi 10-20 anni dall'esposizione. La prevalenza appare dose dipendente ed è stata stimata intorno al 7%, 3,7% e 0,2% rispettivamente nell'esposizione primaria (lavoratori), nella secondaria (ambiente domestico e *by-standers*) e nella terziaria (contaminazione naturale del suolo) [11].

La pleurite asbestosica benigna può essere asintomatica (riscontro radiologico di versamento pleurico); in altri casi l'esordio è acuto, con febbre, dolore toracico e con versamento abbondante. Il liquido pleurico è nella maggior parte dei casi siero-ematico, talvolta francamente ematico. L'esame citologico evidenzia linfociti, neutrofili, cellule mesoteliali attivate e, in un terzo dei casi, una cospicua quota di eosinofili [12]. I corpi dell'asbesto si ritrovano raramente nel liquido. Il versamento è in genere unilaterale e di modesta entità; nel 10% dei casi può essere bilaterale o massivo. Tende ad avere un andamento cronico, con risoluzione in un tempo medio di sei mesi (range tra 1 e 17 mesi), nell'80% dei casi con obliterazione del seno costo-frenico, mentre nel 50% dei casi si osservano ispessimenti pleurici diffusi. È frequente l'associazione con la presenza di placche pleuriche.

Le possibilità di recidive omo- o contro-laterali sono elevate (30%-40% dei casi) e si verificano entro i primi tre anni dall'esordio della pleuropatia. La comparsa di recidive non comporta una prognosi peggiore, che è comunque buona, con guarigione anche se in tempi lunghi [13]. Non vi sono al momento studi che considerino la pleurite asbestosica benigna una condizione predisponente allo sviluppo di mesotelioma [12], tuttavia è indispensabile, in caso di diagnosi di pleurite asbestosica benigna, uno stretto follow-up clinico-radiologico nei tre anni successivi alla diagnosi (con particolare attenzione alla eventuale persistenza di dolore toracico o segni sistemiche quali febbre o dimagrimento), dal momento che spesso può risultare difficile la diagnosi differenziale tra patologia benigna e mesotelioma, con possibilità di falsi negativi [3].

Ispessimenti pleurici diffusi

L'ispessimento diffuso dei foglietti pleurici è presente nei soggetti esposti all'asbesto, spesso in associazione con segni d'interessamento parenchimale (asbestosi) ed è anch'esso dose dipendente. Rispetto alle placche pleuriche, che rappresentano una zona localizzata d'ispessimento, nelle forme diffuse è coinvolta principalmente la pleura viscerale, con obliterazione completa del seno costofrenico. L'entità dell'ispessimento può variare da pochi millimetri ad 1 cm e l'estensione può coinvolgere la pleura di un solo lobo o dell'intero polmone. Gli ispessimenti pleurici diffusi possono rappresentare l'evoluzione di ripetuti episodi pleuritici [14] e spesso sono associati a placche. Gli ispessimenti pleurici diffusi si associano nella maggior parte dei casi a deficit ventilatorio restrittivo ed è stata dimostrata una buona correlazione tra il pattern morforadiologico evidenziato alla TAC ed i dati funzionali [15].

Atelettasia rotonda

L'atelettasia rotonda è considerata un'area isolata di ispessimento della pleura viscerale e può verificarsi come sequela di qualsiasi versamento pleurico, anche se attualmente la sua maggiore incidenza è correlata all'esposizione ad asbesto. Si presenta radiograficamente come massa, mimando un processo neoplastico. Caratteristico e patognomonico è l'affastellamento e la distorsione del fascio broncovasale con orientamento verso l'ilo denominato segno "della cometa" (Fig. 2).

L'atelettasia origina, a seguito di una pleurite, per compressione della parte di polmone limitrofa al versamento. Nel polmone atelettasico si crea una fusione della pleura viscerale di due lembi opposti del parenchima compresso e la fusione permane, con conseguente ostruzione bronchiale, anche una volta risolto il versamento. Il parenchima non areato simula una lesione espansiva.



Fig. 2. Atelettasia rotonda. Si noti la distorsione del fascio broncovasale con orientamento verso l'ilo (segno "della cometa")

Istologicamente si osserva fibrosi della pleura viscerale ed atelettasia con infiltrato flogistico cronico del parenchima polmonare. Il riscontro è quasi sempre occasionale dal momento che l'atelettasia rotonda non è sintomatica, a meno che non raggiunga dimensioni tali da compromettere la funzione respiratoria. L'evoluzione è del tutto benigna ed il trattamento è conservativo, una volta esclusa, nella diagnosi differenziale, la natura neoplastica del processo [2].

■ VERSAMENTI PLEURICI E CONNETTIVITI

Numerose sono le patologie del connettivo che si associano alla presenza di versamento pleurico. Nella maggior parte delle patologie connettivali la compromissione pleurica è modesta e il decorso è il più delle volte asintomatico, ad eccezione dell'artrite reumatoide e del lupus.

Il versamento origina sia per aumentata permeabilità della rete capillare, dovuta all'azione dei mediatori della flogosi e dei complessi immuni, che per infiltrazione diretta della pleura da parte della malattia [16].

Pleurite reumatoide

Il versamento pleurico è presente in circa il 5% dei casi di artrite reumatoide. La pleurite è considerata la manifestazione intratoracica più frequente della malattia e l'incidenza nei casi esaminati post-mortem arriva intorno al 40%-70%. Colpisce con maggiore frequenza il sesso maschile, nonostante l'artrite reumatoide sia una patologia prevalente nelle donne, ed è raro che compaia nei soggetti al di sotto dei 35 anni. Il versamento precede nel 20% dei casi le manifestazioni articolari, mentre nel 50% dei casi compare a distanza di cinque anni dal coinvolgimento articolare. Il quadro clinico è variabile. Spesso asintomatica, viene riscontrata occasionalmente alla radiografia del torace; a volte è presente dolore toracico o dispnea. L'entità del versamento è in genere modesta, ma sono stati descritti casi con versamento massivo [17]. L'aspetto macroscopico del liquido pleurico è generalmente giallo carico, sieroso o torbido, ma può essere talvolta ematico. All'esame chimico è un essudato, con $\text{pH} < 7,3$, un livello di glucosio basso ed elevato LDH, ma vi sono casi in cui il pH ed il glucosio sono normali. Un valore di quest'ultimo pari 29 mg/dl può considerarsi patognomonico della pleuropatia [18].

Il fattore reumatoide è elevato nel liquido pleurico, solitamente con titolo $> 1:320$, ma non può considerarsi specifico, in quanto anche in corso di pleuriti infiammatorie e neoplastiche è stato osservato un aumento di tale titolo [19]. Egualmente non specifico è il dosaggio dei fattori di attivazione del complemento, dal momento che una elevata attività complementare è presente anche nella pleurite tubercolare, nelle pleuriti batteriche e nelle forme neoplastiche, anche se il complesso solubile terminale (SC5b-9) sembra mostrare livelli sensibilmente più alti nella pleurite reumatoide, rispetto alla patologia tubercolare e neoplastica [20].

L'esame citologico non mostra caratteri di specificità; è presente una cellularità mista solitamente con una prevalenza linfocitaria. Sono state descritte cellule chiamate "ragociti" o cellule RA, ovvero macrofagi plurinucleati di forma gigante e rotondeggiante o sottile ed allungata, contenenti inclusioni citoplasmatiche, pure queste tuttavia non specifiche, essendo state descritte anche nella pleurite tubercolare [21]. Nell'artrite reumatoide è stato descritto un quadro toracoscopico tipico, caratterizzato da flogosi diffusa con aspetto "sabbioso" della pleura parietale, per presenza di minuti granuli o vescicole di 0,5 mm di diametro (Fig. 3). Istologicamente la pleura appare priva dello strato mesoteliale superficiale, sostituito con uno pseudostrato di cellule epitelioidei. La pleurite reumatoide tende ad avere un andamento cronico; è raro infatti che risolva entro le prime 3-4 settimane dall'esordio, mentre è più frequente la risoluzione in 3-4 mesi. In un 5% dei casi il versamento si è protratto dai 7 mesi ai 5 anni, con esiti fibrotici invalidanti, alcuni dei quali hanno richiesto la decorticazione [22]. La terapia della pleurite reumatoide prevede l'utilizzo dello steroide o degli antinfiammatori non-steroidi per un tempo medio di 8-12 settimane, fino a risoluzione del versamento. Non vi sono studi che mostrino la superiorità di un trattamento intrapleurico rispetto a quello sistemico nel prevenire una eventuale pleurofibrosi [23].

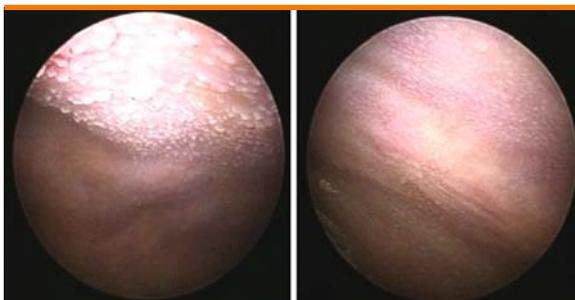


Fig. 3. Pleurite reumatoide. Immagini toracoscopiche. Si osserva un quadro caratterizzato da minuti granuli o vescicole che conferiscono alla superficie un aspetto "sabbioso"

Pleurite lupica

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è un disordine autoimmune a carattere cronico e può interessare qualsiasi organo. L'interessamento pleurico è estremamente frequente, verificandosi nel 50%-70% dei pazienti affetti da LES con incidenza maggiore nel sesso femminile e nel 5% dei casi rappresenta la manifestazione d'esordio della malattia [16]. Quando presente, il versamento appare di modesta entità e prevalentemente bilaterale, anche se sono stati riportati casi di versamento massivo unilaterale [24]. Il meccanismo patogenetico che determina la formazione del versamento è dato da una risposta infiammatoria locale a complessi immuni circolanti, che si traduce in un processo essudativo necrotico-fibrinoso con vasculite.

Il coinvolgimento pleurico in corso di LES è quasi sempre sintomatico, con presenza di dolore toracico, dispnea, tosse e talvolta febbre. Il liquido pleurico può essere sieroso, torbido o ematico; il pH è in genere $>7,3$, il valore di glucosio >60 mg/dl e l'LDH raramente è superiore a 500 U/l. La conta cellulare differenziale mostra una netta prevalenza dei polimorfonucleati e vanno ricercate le cellule LE, ovvero polimorfonucleati neutrofili che hanno ingerito materiale nucleare extracellulare e che appaiono con citoplasma occupato da materiale ialino e nucleo spinto in periferia. La presenza di cellule LE nel liquido pleurico ha valore diagnostico e queste possono essere presenti anche con test negativo per la ricerca degli anticorpi antinucleo (ANA) nel siero [16]. Più complesso è il significato diagnostico degli ANA dosati nel liquido pleurico. Sebbene la ricerca degli ANA sia risultata positiva in molte patologie, comprese le neoplasie (linfomi), per molto tempo si è ritenuto che il dosaggio degli ANA nel liquido pleurico con titolo >160 e con rapporto ANA liquido pleurico/ANA siero >1 fosse il test più sensibile per differenziare una pleurite lupica da una forma di lupus indotta da farmaci [25]. Recentemente l'utilità del dosaggio degli ANA nel liquido pleurico è stata messa in discussione, in quanto è stata dimostrata una stretta correlazione tra il titolo di ANA nel liquido pleurico e quello del siero: dato il riscontro di titoli sierici elevati di ANA anche in patologie diverse dal lupus, il 10% di pazienti con versamento pleurico ed ANA elevato nel liquido pleurico non avevano alcuna evidenza clinica di malattia lupica [18].

La toracosopia può essere utile nei casi dubbi, in quanto la pleurite lupica si manifesta con flogosi diffusa dei foglietti pleurici e con minute nodulazioni. Il quadro istologico evidenzia vasculite ed infiltrazione leucocitaria e gli studi con immunofluorescenza permettono di evidenziare depositi di immunocomplessi.

La pleurite lupica risponde prontamente alla terapia steroidea, con completa risoluzione del versamento entro 2-6 settimane, anche se sono stati segnalati rari casi di forme steroido-resistenti [26]. Riesaminando la letteratura degli ultimi 25 anni, Breuer [27] ha rilevato che sono stati segnalati solo 10 casi di versamento pleurico refrattario alla terapia. In questi casi può essere considerata, accanto alla terapia sistemica con steroidi ad alte dosi ed immunosoppressori, la somministrazione di immunoglobuline e la pleurodesi con talco.

Granulomatosi di Wegener

La malattia di Wegener può dare un coinvolgimento pleurico nel 5%-55% dei casi [28]. Il versamento è in genere unilaterale e modesto, ma può avere anche distribuzione bilaterale; è un essudato, caratterizzato da una elevata cellularità, in cui prevalgono i polimorfonucleati neutrofili. In genere risponde bene alla terapia steroidea ed immunosoppressiva.

Altre connettiviti

Il coinvolgimento pleurico è stato descritto, anche se raro ed ininfluenza nel decorso della malattia, in casi di connettivite mista, sindrome di Churg-Strauss (29% dei casi con prevalenza di eosinofili), sindrome di Sjogren, polimiosite e sclerosi sistemica progressiva. Il riscontro è spesso post-mortem; quando presente, il versamento mostra i caratteri dell'essudato ed è di modesta entità [16].

■ VERSAMENTO PLEURICO E PATOLOGIA GINECOLOGICA

Sindrome di Meigs

La sindrome di Meigs è caratterizzata dalla presenza di ascite, idrotorace e tumore ovarico di natura benigna, con risoluzione del versamento pleurico ed addominale dopo asportazione della massa ovarica. Istologicamente il tumore ovarico è quasi sempre un fibroma [29]. Altre patologie benigne in grado di dare un quadro analogo sono: teratomi dell'utero e delle tube di Falloppio, struma e leiomiomi dell'ovaio. L'incidenza della sindrome di Meigs è bassa (1% negli USA) e si manifesta dopo i 30 anni, con il picco d'incidenza intorno ai 70 anni. Il versamento mostra quasi sempre le caratteristiche chimico-fisiche del trasudato ed origina per passaggio di fluido attraverso i linfatici del diaframma, passaggio favorito dal gradiente pressorio esistente tra compartimento addominale e cavo pleurico.

Numerosi sono i meccanismi patogenetici proposti per spiegare la formazione di versamento ascitico, tra cui l'azione meccanica irritativa della massa ovarica sulla superficie peritoneale con conseguente aumento della permeabilità, alterazione o blocco del drenaggio linfatico, rilascio di mediatori della flogosi da parte del tumore e stimolazione ormonale.

Con il termine pseudosindrome di Meigs vengono comprese quelle condizioni caratterizzate da un quadro simile a quello sopradescritto, ma sostenute da neoplasie maligne dell'ovaio o, molto più raramente, dal leiomioblastoma del colon [30]. In questi casi il versamento può essere di natura essudativa e, a differenza della sindrome di Meigs in cui il versamento è reattivo e mostra carattere di benignità, può dimostrare la presenza di cellule neoplastiche per infiltrazione delle sierose. La determinazione del marcatore tumorale CA-125 nel siero non è in grado di discriminare una forma reattiva da una neoplastica, dal momento che valori elevati si osservano sia nei versamenti metastatici che in quelli associati a condizioni benigne quali leiomioma, endometriosi, gravidanza ed infiammazione pelvica [31]. La diagnosi avviene con l'individuazione della lesione ovarica, associata alla presenza di ascite e versamento pleurico, che è spesso bilaterale. Nei casi dubbi, in cui il versamento mostri caratteri essudativi e la lesione ovarica non abbia sicuri caratteri di benignità, trova indicazione l'esecuzione della toracosopia, al fine di escludere eventuale infiltrazione neoplastica secondaria della pleura. Nella sindrome di Meigs le pleure appaiono lisce, translucide ed indenni da lesioni focali. È stato tuttavia descritto un caso di sindrome di Meigs manifestatasi con quadro toracoscopico di noduli multipli sulla superficie diaframmatica, senza equivalenti di atipia.

Sindrome da iperstimolazione ovarica

Il versamento pleurico compare frequentemente in corso di sindrome da iperstimolazione ovarica. Con tale termine si fa riferimento ad una possibile complicanza della stimolazione or-

monale ovarica, che va dalla semplice distensione addominale (grado 1, lieve), alla comparsa di ascite (grado 2, moderata), alla presenza di ascite e versamento pleurico ed anche pericardico (grado 3, severa) fino allo shock ipovolemico (grado 4, possibile prognosi infausta) [32]. Il meccanismo patogenetico risiede nell'aumentata permeabilità capillare dovuta al rilascio di citochine (*vascular endothelial growth factor*-VEGF ed interleuchina 6), indotto dalla stimolazione ormonale. L'incidenza della sindrome da iperstimolazione è stimata intorno all'1%-10% in corso di terapia per la sterilità; sembra che fattori predisponenti siano rappresentati dalla giovane età, dalla magrezza, dalla presenza di ovaie policistiche, dal dosaggio elevato di gonadotropine assunte per via esogena, da elevati livelli di estradiolo nel sangue e dalla presenza di atopia. La prognosi è nella maggior parte dei casi buona, con decorso favorevole e risoluzione spontanea del versamento al declino dei valori sierici di HCG (7 giorni nelle pazienti non in gravidanza, 10-20 giorni nelle gravide) [33]. Il versamento pleurico compare nel 20% dei casi di sindrome da iperstimolazione ovarica severa. Dal punto di vista chimico-fisico, il liquido pleurico è prevalentemente un trasudato ma talvolta mostra carattere essudativo (spesso erronea classificazione in rapporto alla spiccata emoconcentrazione) ed ha una distribuzione prevalentemente bilaterale. Nelle forme con massivo aumento della permeabilità, si manifesta un quadro di marcata ipovolemia con insufficienza renale, emoconcentrazione fino allo shock ipovolemico. In questi casi, a prognosi severa, è fondamentale il controllo del bilancio idrico ed il reintegro con fisiologica, albumina e *plasma expander* [33].

Versamento pleurico post-partum

La comparsa di versamento pleurico nel post-partum è evento piuttosto frequente specie entro le prime 24 ore, non sembra rivestire carattere patologico, a meno che non siano presenti chiari segni di scompenso cardiaco o turbe emodinamiche, ha una risoluzione spontanea e non richiede alcun tipo d'intervento [34]. L'eziologia rimane tuttora sconosciuta; potrebbero contribuire alla genesi del versamento la riduzione della pressione colloidosmotica, frequente nel corso della gravidanza e le manovre di Valsalva effettuate durante la fase espulsiva, con aumento della pressione venosa sistemica. Gourgoulianis ha riportato una incidenza del 23% di versamento nel post-partum con risoluzione spontanea manifestantesi a distanza di 1-24 ore dopo l'espulsione, senza significativa correlazione con l'età della puerpera, l'incremento ponderale durante il periodo gestazionale, la durata del travaglio e l'utilizzo di terapia infusiva (liquidi) ed ossitocina [35].

È stata riportata l'associazione di versamento pleurico, embolia polmonare ed aborto spontaneo in donne con trombocitemia essenziale e con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, dovute a trombotosi vascolari (circolo polmonare e placentare). In questi casi il versamento compare tardivamente, dopo la prima settimana dal parto, si manifesta frequentemente con febbre e dolore toracico e si associano spesso anche infiltrati polmonari. Nelle forme con positività accertata per gli anticorpi antifosfolipidi, il trattamento prevede l'utilizzo di terapia immunosoppressiva [36].

Endometriosi

La presenza di versamento pleurico è molto rara e quasi sempre associata alla presenza di abbondante ascite. Nelle forme di endometriosi severa con ascite massiva il versamento pleurico è presente in circa il 30% dei casi [37]. Il passaggio di liquido dal compartimento addominale a quello toracico avviene per via transdiaframmatica, favorito dal differente gradiente pressorio. La distribuzione del versamento è prevalentemente unilaterale a destra e l'aspetto macro-

scopico è ematico o di colore marrone scuro (emotorace catameniale). Caratteristica e patognomonica è la ricorrenza del versamento in concomitanza al flusso mestruale. Il trattamento farmacologico ormonale consente un controllo della malattia in circa il 50% dei casi, per cui nelle forme più severe si ricorre all'isteroannessiectomia totale [38].

■ PLEURITI INDOTTE DA FARMACI

Numerosi farmaci sono in grado di determinare la comparsa di un versamento pleurico, anche se l'incidenza di pleuropatie da danno farmacologico è meno frequente rispetto al danno polmonare [39].

Le pleuropatie farmaco-indotte possono decorrere in maniera del tutto asintomatica ed il versamento può essere osservato occasionalmente, oppure possono esordire con sintomatologia acuta (dolore puntorio) o ancora possono manifestarsi sotto forma d'ispessimenti pleurici con sintomatologia caratterizzata da dispnea da sforzo [40]. Nella Tabella 1 sono elencati i farmaci in grado d'indurre versamento pleurico.

Tabella 1. Farmaci in grado di indurre la comparsa di versamento pleurico

Farmaci cardiovascolari	
Minoxidil	Derivati ergolinici
Beta-bloccanti	Metiserghide
Amiodarone	Bromocriptina
Agenti chemioantiblastici	
Bleomicina	Mitomicina
Procarbazina	Ciclofosfamida
Metotressato	Docetaxel
Farmaci associati a pleurite eosinofila	
Acido valproico	Nitrofurantoina
Propiltiouracile	Dantrolene
Acido isotretinoico	Glicazide
Farmaci che occasionalmente possono determinare danno pleuropolmonare	
Aciclovir	Itraconazolo
Clozaprina	L-triptofano
D-penicillamina	Mesalamina
<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>	Simvastatina
Interleuchina 2	Immunoglobuline ev

Una delle pleuropatie farmaco-indotte più conosciuta è quella da bromocriptina, farmaco ampiamente utilizzato per la terapia del Parkinson e che induce una pleuropatia nel 6% dei pazienti, spesso in associazione con infiltrati polmonari. L'entità della pleuropatia appare dose correlata e si manifesta a distanza di 1-3 anni dall'inizio della terapia [41].

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare il meccanismo patogenetico del danno indotto da farmaci: reazione d'ipersensibilità, azione tossica diretta del farmaco sul mesotelio, aumentata produzione dei radicali ossigeno, soppressione dei meccanismi di difesa antiossidanti e rilascio dei mediatori della flogosi [42].

Il versamento ha le caratteristiche chimico-fisiche di un essudato e può presentare eosinofilia (conta eosinofili >10%, dato comunque non costante e non specifico).

Deve essere sospettata una pleuropatia da farmaci in caso di versamento ad andamento cronico con eosinofilia, una volta escluse tutte le altre cause possibili (linfoma di Hodgkin, pleuriti asbestosiche, traumi, embolia ed infarto polmonare, infezioni da elminti, tutte condizioni associate ad eosinofilia) e quando sia possibile stabilire una stretta correlazione tra comparsa del versamento ed assunzione del farmaco potenzialmente tossico.

L'evoluzione delle pleuriti da farmaci è buona, quasi sempre con remissione completa (tre/sei mesi) dopo la sospensione del farmaco stesso. L'impiego di steroidi può ridurre la componente essudativa e limitare il processo fibrotico.

■ VERSAMENTI PLEURICI TRASUDATIZI

Idrotorace epatico

Si definisce idrotorace epatico l'accumulo di liquido nel cavo pleurico con caratteristiche chimiche del trasudato, in soggetti con cirrosi epatica, senza evidenza di malattia polmonare primitiva o scompenso cardiaco congestizio. L'idrotorace epatico si manifesta in circa il 4%-6% dei pazienti affetti da cirrosi e nel 10%-12% dei pazienti con cirrosi scompensata ed ipertensione portale [43]. Spesso può complicarsi con un empiema batterico spontaneo, condizione cui sembrano maggiormente esposti pazienti con malattia in fase avanzata, basso livello di proteine nel liquido pleurico e presenza di peritonite batterica. La prognosi in questi casi è severa con rischio di mortalità del 20%-38% [44, 45]. Il versamento è prevalentemente destro (85% dei casi), talvolta senza evidenza di ascite in atto [46].

Il meccanismo fisiopatologico dell'idrotorace è rappresentato dal passaggio di liquido dal compartimento addominale a quello toracico attraverso piccoli difetti del diaframma (pori diaframmatici). Il passaggio è stato evidenziato introducendo albumina marcata con iodio-131 nel cavo peritoneale, registrando successivamente una elevata radioattività nel cavo pleurico, nettamente superiore a quella rilevata nel plasma [47]. Fattori quali l'ipoalbuminemia, il passaggio di plasma dalla vena azygos ipertesa ed il passaggio di linfa da fissurazione del dotto toracico (chilotorace trasudativo) contribuirebbero alla genesi dell'idrotorace [48].

Il trattamento è quello della malattia di base (restrizione di liquidi, diuretici ed albumina), con paracentesi e toracentesi per ridurre la tensione addominale e la dispnea. Nelle forme refrattarie alla terapia medica (recidiva rapida del versamento pleurico), può essere considerata la possibilità di un talcaggio selettivo del cavo pleurico con chiusura toracoscopica dei pori diaframmatici o lo shunt intraepatico transgiugulare porto-sistemico, procedure che comunque comportano una elevata morbilità e mortalità, in relazione alle condizioni cliniche del paziente cirrotico, spesso estremamente precarie. In casi selezionati con ascite refrattaria lo shunt porto-sistemico rappresenta una sorta di "ponte" al trapianto [43].

■ VERSAMENTO PLEURICO E NEFROPATIE

In corso di sindrome nefrosica può comparire versamento, in genere modesto e bilaterale, anche se occasionalmente sono stati segnalati versamenti massivi unilaterali [49]. Il meccanismo fisiopatologico che induce il versamento è dato dalla riduzione della pressione oncotica, cui spesso si associa aumento della pressione idrostatica nel piccolo circolo, sostenuta dalla riten-

zione di acqua e soluti. La terapia è essenzialmente medica, con ricorso a toracentesi e ad eventuale pleurodesi, nei casi di versamento massivo ricorrente e refrattario alla terapia praticata.

Un versamento pleurico compare spesso in corso di dialisi peritoneale, dovuto al passaggio di fluido per via transdiaframmatica.

La pleurite uremica è stata descritta nei pazienti in trattamento dialitico con una incidenza del 16% [50]. L'entità del versamento è in genere modesta e con distribuzione unilaterale, anche se sono stati osservati versamenti bilaterali e massivi. La pleurite uremica risolve con remissione completa dopo trattamento dialitico in 4-6 settimane, con possibili recidive [13]. Sono stati segnalati tuttavia casi refrattari alla terapia dialitica con evoluzione in fibrotorace, per i quali si è resa necessaria la decorticazione [51].

BIBLIOGRAFIA

1. Hillerdal G (1997) Pleural plaques: incidence and epidemiology, exposed workers and the general population. *Indoor Built Environ* 6:86-95
2. Cugell DW, Kamp DW (2004) Asbestos and the pleura. *Chest* 125:1103-1117
3. American Thoracic Society (ATS) (2004) Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 170:691-715
4. Svenes KB, Borgersen A, Haaversen O et al (1986) Parietal pleural plaques: a comparison between autopsy and X-ray findings. *Eur Respir Dis* 69:10-15
5. Sison RF, Hruban RH, Moore WG et al (1989) Pulmonary disease associated with pleural "asbestos" plaques. *Chest* 95:831-835
6. Gefner WB, Conant EF (1988) Issue and controversies in the plain-film diagnosis of asbestos-related disorders in the chest. *J Thorac Imaging* 3:11-28
7. Oliver LC, Greene R, Neville E et al (1988) Asbestos-related pleural plaques and lung function. *Am J Ind Med* 14:649-656
8. Hillerdal G (1994) Pleural plaques and the risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. *Chest* 105:144-150
9. Harber P, Mohsenifar Z, Larsson S et al (1987) Pleural plaques and asbestos-associated malignancy. *J Occup Med* 29:641-644
10. Weiss W (1993) Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest* 103:1854-1859
11. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA (1982) Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 247:617-622
12. Robinson BW, Musk AW (1981) Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 36:896-900
13. Cohen M, Sahn S (2001) Evolution of pleural effusions. *Chest* 119:1547-1562
14. Lillis R, Lerman Y, Miller A et al (1988) Symptomatic benign pleural effusions among asbestos insulation workers: residual radiographic abnormalities. *Br J Ind Med* 45:443-449
15. Coopley SJ, Rubens MB, Scott EM et al (2001) Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology* 220:237-243
16. Joseph J, Sahn S (1993) Connective tissue and the pleura. *Chest* 104:262-270
17. Brennand SR, Daly JJ (1979) Large pleural effusion in rheumatoid arthritis. *Br J Dis Chest* 73:133-140
18. Maskell NA, Butland RJA (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adult. *Thorax* 58:ii8
19. Levine H, Szanto M, Wright V et al (1968) Rheumatoid factor in non-rheumatic pleural effusion. *Ann Intern Med* 69:487-492
20. Salomaa ER, Viander M, Saaresranta T et al (1988) Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest* 114:723-730
21. Faurouchou P, Faarup P (1973) Granulocyte containing cytoplasmic inclusion in human tuberculous pleuritis. *Scand J Respir Dis* 54:341-346
22. Campbell GD, Ferrington E (1968) Rheumatoid pleuritis with effusion. *Chest* 53:521-527
23. Chapman PT, O'Donnell JL, Moller PW (1992) Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumatol* 19:478-480
24. Bouros D, Panagou P, Papandreou L et al (1992) Massive bilateral pleural effusion as the only first presentation of systemic lupus erythematosus. *Respiration* 59:173-175
25. Good JT, King TE, Antony VB et al (1983) Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 84:714-718

26. Kaine JL (1985) Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 44:61-64
27. Breuer GS, Deeb M, Fisher D et al (2005) Therapeutic options for refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: a case study and review in the literature. *Semin Arthritis Rheum* 34:744-749
28. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L et al (1990) Pulmonary Wegener's, granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 97:906-912
29. Lurie S (2000) Meigs's syndrome: the history of the eponym. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92:199-204
30. Giannacopoulos K, Giannacopoulou CH, Metalliotakis I et al (1998) Pseudo-Meigs syndrome caused by paraovarian fibroma. *Eur J Gynecol Oncol* 19:389-390
31. Bognoni V, Quartuccio A Jr, Quartuccio A (1999) Meigs's syndrome with high blood levels of CA 125. A clinical case and a review of the literature. *Minerva Ginecol* 51:509-512
32. Roden S, Juvin K, Homasson JP et al (2000) An uncommon etiology of isolated pleural effusion. *Chest* 118:256-258
33. Avecillas JF, Falcone T, Arrolinga AC (2004) Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin* 20:679-695
34. Hughson WG, Friedmn PJ, Feigin DS et al (1982) Post-partum pleural effusion: a common radiologic finding. *Ann Intern Med* 97:856-858
35. Gourgoulianis KI, Karantanas AH, Diminikou G et al (1995) Benign post-partum pleural effusion. *Eur Respir J* 8:1748-1750
36. Uzun K, Eryonucu B, Ozen S et al (2001) Pleural effusion after spontaneous abortion in two young women with essential thrombocytopenia. *Turkish Respiratory Journal* 2:58-62
37. Muneyyci-Delale O, Neil G, Serur E et al (1998) Endometriosis with massive ascites. *Gynecol Oncol* 69:42-46
38. Light RW (2003) Pleural effusion due to obstetric and gynecological conditions In: Light RW, Lee YCG (eds) *Textbook of pleural diseases*. Hodder Arnold Publication, Oxford, pp 419-427
39. Cooper JA, White DA, Matthay RA (1986) Drug-induced pulmonary disease. Part I: cytotoxic drugs. Part II: non-cytotoxic drug. *Am Rev Respir Dis* 133:488-505
40. Huggins JT and Sahan S (2004) Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 25:141-153
41. Rinne UK (1981) Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1:44
42. Morelock SY and Sahn SA (1999) Drugs and the pleura. *Chest* 116:212-221
43. Gur C, Ilan Y, Shibolet O (2004) Hepatic hydrothorax- pathophysiology, diagnosis and treatment- review of the literature. *Liver Int* 24:281-284
44. Garcia NJ and Mihas AA (2004) Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Gastroenterol* 38:52-58
45. Chen TA, Lo GH, Lai KH (2003) Risk factors for spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients with hydrothorax. *J Chin Med Assoc* 66:579-586
46. Castellote J, Xiol X, Cortes-Beut R et al (2001) Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am J Med* 111:67-69
47. Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL et al (1966) Pathogenesis and treatment of hydrothorax complication cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 64:341-351
48. Xiol X (2003) Hepatic hydrothorax. In: Light RW, Lee YCG (eds) *Textbook of pleural disease*. Hodder Arnold Publication, Oxford, pp 402-409
49. Cruces RP, Roque EJ, Ronco MR et al (2006) Massive acute hydrothorax secondary to peritoneal dialysis in a hemolytic uretic syndrome. *Rev Med Chil* 134:91-94
50. Jarratt MJ, Sahn S (1995) Pleural effusions in hospitalized patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 108:470-474
51. Yoshii C, Morita S, Tokunaga M et al (2001) Bilateral massive pleural effusion caused by uremic pleuritis. *Intern Med* 40:646-649

46 Pleurite idiopatica

Lina Zuccatosta, Stefano Gasparini

Con il termine di “pleurite idiopatica” o pleurite cronica aspecifica si definiscono quei versamenti pleurici caratterizzati da aspetti toracoscopici e istopatologici privi di specificità, per i quali non è individuabile una chiara eziologia, ma che mostrano nella maggior parte dei casi un comportamento benigno, con guarigione.

L'esordio, la clinica e l'andamento delle pleuriti aspecifiche è quanto mai vario. Talvolta possono manifestarsi in forma acuta, con dolore intenso e febbre, ma nella maggior parte dei casi hanno un esordio subdolo ed un andamento torpido, paucisintomatico; il versamento è prevalentemente monolaterale, di entità moderata (1/3 o metà emitorace), ma può essere anche >2/3 dell'emitorace o avere una distribuzione bilaterale. Le recidive sono frequenti e la risoluzione è compresa in un arco di tempo che va dalle tre settimane ai 36 mesi dall'esordio. Come per le pleuriti asbestosiche, quanto maggiore è il numero delle recidive, tanto maggiore sarà la possibilità di una guarigione con esiti pleurofibrotici.

Le pleuriti idiopatiche pongono un serio problema nell'inquadramento diagnostico di un versamento di natura non determinata e la loro incidenza nella pratica clinica è tutt'altro che irrilevante. Casistiche di toracoscopie effettuate per definire la natura di versamenti pleurici esudatizi, riportano una incidenza del 9%-38% di casi in cui è posta diagnosi di flogosi cronica aspecifica (infiltrati linfoplasmacellulari e depositi di fibrina all'esame istopatologico dei prelievi biotici) [1, 2].

Una diagnosi di pleurite cronica aspecifica suscita non poche perplessità. In primo luogo, la pleurite idiopatica esiste realmente come entità nosografica o è soltanto espressione dell'impossibilità di acquisire una diagnosi di certezza in caso di versamento non determinato? La letteratura in questo caso non è di grande aiuto, in quanto sono molto pochi i lavori che esaminano dettagliatamente gli aspetti e l'evoluzione delle cosiddette pleuriti croniche aspecifiche.

In una casistica di Loddenkemper [3], viene riportata una sensibilità della toracoscopia del 97% per la patologia neoplastica e del 100% per le forme tubercolari, con il 9% di casi identificati come pleuriti croniche aspecifiche, nessuno dei quali ha sviluppato successivamente una patologia tubercolare o neoplastica. Al contrario Kim et al. [4] hanno segnalato, durante il follow-up di 23 pazienti con diagnosi di pleurite cronica aspecifica (tempo medio di osservazione sei mesi), l'insorgenza di una patologia tubercolare nel 48% e di patologia neoplastica e nell'8,7% dei casi, concludendo che in Corea la causa principale che sottende una diagnosi di pleurite aspecifica è la tubercolosi.

Una diagnosi di pleurite cronica aspecifica si basa, oltre che sugli aspetti anatomo-patologici e sulla esclusione di tutte le possibili cause di versamento, sull'andamento del quadro clinico che, seppure con eccezioni, è in genere paucisintomatico con una tendenza alla risoluzione dei sintomi più veloce rispetto alla guarigione radiologica. A riguardo di una possibile correlazione tra natura di una pleurite aspecifica e quadro clinico, Leslie et al. [5] hanno esaminato 119 pazienti con versamento pleurico di natura non determinata, 53 dei quali hanno avuto

una diagnosi di pleurite cronica aspecifica. Gli autori hanno identificato cinque criteri (perdita di peso; febbre >38; PPD positiva; linfocitosi nel liquido pleurico >95%; entità del versamento >metà emitorace) che meglio correlavano con la probabilità che la pleurite fosse conseguente a patologia neoplastica o tubercolare. La presenza di due dei suddetti criteri si accompagnava infatti ad una probabilità del 90% che la pleuropatia avesse una natura granulomatosa o neoplastica [5].

In uno studio di Ferrer [6], il follow-up dei 40 casi di pleurite idiopatica ha mostrato che 37 pazienti hanno avuto una risoluzione completa del versamento (anche con recidive e tempi lunghi), confermando così la natura benigna della pleuropatia, due pazienti hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia (5% di falsi negativi), un paziente è stato successivamente diagnosticato come affetto da scompenso cardiaco. Non sono emersi casi di pleurite tubercolare (neppure in pazienti con PPD positiva) e sulla base dei dati acquisiti l'autore ha concluso che la pleurite idiopatica è una entità con tendenza alla remissione spontanea in una elevata percentuale di casi anche se con tempi lunghi e che la sola presenza di intradermoreazione positiva non giustifica l'intrapresa di un trattamento antitubercolare nel sospetto di pleurite specifica.

Janssen [7] ha recentemente riproposto il problema del follow-up e della gestione delle pleuriti croniche aspecifiche. Su un'ampia casistica di 709 casi di versamento pleurico non determinato sottoposti a toracosopia, 391 casi sono risultati benigni (55%). Di questi 183 (46,8%) hanno avuto una diagnosi eziologica, mentre 208 (53,2%) sono stati conclusi come pleuriti croniche aspecifiche. Il follow-up dei casi di pleurite cronica aspecifica (2 anni di osservazione) ha confermato la diagnosi di benignità in 177 casi (24,7%), con 139 casi di buona evoluzione con guarigione radiologica completa o oblitterazione del seno costo-frenico, mentre 31 pazienti hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia (4,3% di falsi negativi), tra cui 10 casi di mesotelioma. L'autore ha osservato una stretta relazione tra risultato falso negativo e presenza di aderenze nel cavo pleurico e/o stratificazione di materiale fibrinoso sulle superfici pleuriche. Le aderenze pleuropolmonari ed il panno fibrinoso avevano infatti reso difficoltosa l'esecuzione della toracosopia ed il campionamento del materiale, inficiando probabilmente la resa diagnostica dell'esame.

Risultati simili sono stati riportati anche da Venekamp et al. [8]. Il follow-up di 75 pazienti con diagnosi toracoscopica di pleurite cronica aspecifica ha mostrato un decorso benigno nel 91,7% dei casi (tempo medio di risoluzione 26,2 mesi; 16,7% di recidive), con l'identificazione di una probabile causa della pleuropatia in 40 pazienti, mentre nel 25% dei casi non è stato possibile determinare in alcun modo l'eziologia ed i casi sono stati definiti come pleuriti idiopatiche vere. L'incidenza dei falsi negativi, ovvero di pazienti che nel follow-up hanno sviluppato una neoplasia, è stata dell'8,3%.

L'esperienza maturata presso la nostra struttura (dati non pubblicati), mostra risultati sostanzialmente sovrapponibili agli studi citati. Dal gennaio 1991 all'aprile 2003, 619 pazienti affetti da versamento pleurico non determinato sono stati sottoposti a toracosopia, dopo che la valutazione clinico-radiologica e gli esami del liquido pleurico non avevano consentito una diagnosi. Trecentotrentanove pazienti (54,8%) hanno avuto una diagnosi di malignità, mentre 280 pazienti (45,2%) sono stati riscontrati affetti da patologia benigna. Nell'ambito delle pleuropatie benigne, in 111 (40%) è stata determinata una diagnosi eziologica, mentre 169 (60%) sono state concluse come pleuriti croniche aspecifiche. I casi di pleurite cronica aspecifica sono stati successivamente sottoposti a follow-up nel lungo termine, con minimo di due anni di osservazione dal momento della diagnosi. In 13 casi (7,7%) si è avuta una successiva diagnosi di neoplasia, di cui 6 mesoteliomi. La maggiore incidenza nell'ambito dei falsi negativi di mesotelioma, rispetto ad altre neoplasie, può essere spiegata con la difficoltà nel differenziare l'iperplasia del mesotelio da una trasformazione di tipo neoplastico, specie nelle forme che mostrano macroscopicamente una iperemia intensa come nei processi flogistici, senza apparenti lesioni asso-

ciate. Per tal motivo è necessario che, in caso di quadro aspecifico ma con sospetto di patologia neoplastica primitiva, siano effettuati dai 15 ai 20 prelievi biotici in sedi diverse [9].

La pleurite cronica aspecifica o idiopatica può essere pertanto considerata una entità nosografica di natura benigna con una buona prognosi e pertanto appare giustificato, a fronte di tale diagnosi con toracosopia medica, un atteggiamento di attesa. Le esperienze riportate evidenziano tuttavia come sia essenziale ed indispensabile uno stretto follow-up clinico-radiologico, che consenta di confermare la natura benigna della pleuropatia e spesso determinarne la causa inizialmente misconosciuta (esposizione all'asbesto, patologia cardiaca, infezione da micoplasmi, connettivopatie, etc.), escludendo la possibilità di un falso negativo. Nei casi di evidente progressione della pleuropatia, di segni clinici quali dimagrimento, dolore, febbre e nei casi di forte sospetto di neoplasia primitiva (esposizione lavorativa all'asbesto, immagini TAC d'ispessimenti tipo mammelloni od anamnesi oncologica di pregressa neoplasia in altra sede), il risultato di pleurite aspecifica deve essere interpretato con estrema cautela ed appare indicato l'ulteriore approfondimento diagnostico con ripetizione di una seconda toracosopia medica o il ricorso a procedure chirurgiche (videotoracosopia-assistita, VATS o toracotomia).

BIBLIOGRAFIA

1. Boutin C, Viallat JR, Carenino P et al (1981) Thoracoscopy in malignant balncpleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 124:588-592
2. Blanc FX, Atassi K, Mignon J et al (2002) Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease. A 6-year retrospective study. *Chest* 121:1677-1683
3. Loddenkemper R (1981) Thoracoscopy: results in non cancerous and idiopathic pleural effusions. *Poumon Cœur* 37:261-264
4. Kim NJ, Kim JO, Suhr JW et al (1991) Etiologic considerations of nonspecific pleuritis. *Korean J Intern Med* 6:58-63
5. Leslie WK, Kinasewitz GT (1988) Clinical characteristic of the patient with non-specific pleuritis. *Chest* 94:603-608
6. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM et al (1996) Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective long term follow-up study. *Chest* 109:1508-1513
7. Janssen J, Ramlal S, Mravunac M (2004) The long-term follow up of exudative pleural effusion after nondiagnostic thoracoscopy. *J Bronchol* 11:169-174
8. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M (2005) Does "idiopathic pleuritis" exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration* 72:74-78
9. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (1990) Thoracoscopy technique. In: Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (eds) *Practical thoracoscopy*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, Hong Kong, Barcelona, pp 13-41

Il versamento parapneumonico e l'empima pleurica

Gian Franco Tassi, Gian Pietro Marchetti

INTRODUZIONE

- Patogenesi
- Approccio diagnostico
 - Analisi del liquido pleurico
 - Batteriologia
 - Diagnostica per immagini
 - Radiogramma standard del torace*
 - Ecografia*
 - Tomografia computerizzata (TC)*

- Trattamento

LA TORACOSCOPIA

- Indicazioni
- Strumentario e tecnica
- Risultati

CONCLUSIONI

INTRODUZIONE

Il versamento parapneumonico e l'empima sono un problema clinico rilevante, sia per la loro elevata incidenza che per la tuttora significativa mortalità [1, 2]. Sono infatti ancora oggi frequenti alcuni fattori di rischio per la loro insorgenza, come l'etilismo, il diabete, la scarsa igiene orale, il reflusso gastro-esofageo e la tossicodipendenza [2, 3]. È però anche noto che in un terzo circa dei casi non è possibile identificarne alcuno [2].

Per quanto riguarda l'empima, oltre che conseguente a polmonite come nella maggior parte dei casi, esso può essere dovuto a manovre chirurgiche o procedure invasive sul torace o, più raramente, ad ostruzione bronchiale o corpi estranei [4].

Patogenesi

Con riferimento alla storia naturale della malattia, nel divenire di un'infezione pleurica vengono solitamente distinti tre stadi o fasi con riferimento alla proposta del 1962 [5] dell'*American Thoracic Society* per la classificazione dell'empima.

La fase acuta iniziale "essudativa", con liquido sterile, libero nella cavità pleurica e visibile radiologicamente, caratterizza il versamento parapneumonico "semplice" [1] che in gran parte dei casi si risolve con terapia antibiotica e non richiede la rimozione del liquido. In questa fase la formazione del versamento è principalmente conseguenza della migrazione intrapleurica dei neutrofili con produzione di citochine ed aumentata permeabilità vascolare [4]. Ugualmente libero nella cavità pleurica, ma ovviamente caratterizzato da liquido francamente purulento è l'empima pleurico "semplice".

In una parte dei pazienti l'evolversi dell'infezione batterica determina la comparsa di un versamento parapneumonico "complicato" con diminuzione del pH al di sotto di 7,20, riduzione del glucosio ed aumento dell'LDH, ma soprattutto comparsa di sacchature per ridotta fibrinolisi intrapleurica.

Con uguale meccanismo anche nell'empiema possono formarsi sacchature che danno luogo all'empiema "complicato": è la fase "fibrinopurulenta" dell'empiema caratterizzata da una riduzione della lisi intrapleurica della fibrina che ne provoca la deposizione sulla superficie della sierosa e nel liquido con formazione di membrane che plurisaccano il versamento.

La fase cronica di "organizzazione", possibile sia nel versamento parapneumonico che nell'empiema, è determinata dalla proliferazione fibroblastica, con trasformazione delle membrane di fibrina in una specie di "guscio" fibroso che incarcera il polmone impedendone la ri-espansione.

Questa distinzione in tre fasi rappresenta ovviamente la semplificazione di un processo biologico che si sviluppa in modo continuo ed ha un valore essenzialmente clinico di orientamento all'approccio terapeutico.

Approccio diagnostico

Analisi del liquido pleurico

La toracentesi in un versamento parapneumonico è sempre utile in presenza di sufficiente entità del liquido (per il versamento libero quando esso sia superiore ad 1 cm sulla radiografia in proiezione laterale [6]): consente infatti sia l'esame fisico (il riscontro di un liquido purulento autorizza la formulazione della diagnosi di empiema) e chimico, in particolare la determinazione del pH e del glucosio e dell'LDH [7], che l'esame microbiologico.

Al pH è stata attribuita una grande importanza clinica e le linee guida dell'ACCP suggeriscono il posizionamento di un tubo di drenaggio in presenza di un $\text{pH} < 7,20$ [6]. Va però ricordata la possibilità di valori di pH differenti nelle diverse raccolte di un versamento plurisaccato e la necessità di una corretta valutazione clinica del dato perché un basso pH è rilevabile anche nelle pleuriti neoplastiche, tubercolari e da malattie del collagene.

Batteriologia

L'esame batteriologico del liquido risulta positivo in una percentuale di casi assai variabile nelle diverse esperienze (è stato ad esempio del 54% in una casistica di 430 pazienti [8]) ed è nettamente influenzato dalle caratteristiche dell'infezione, nosocomiale o comunitaria, e dai trattamenti antibiotici effettuati prima della toracentesi.

Negli anni recenti i germi più frequentemente isolati [4, 8] sono aerobi gram-positivi, streptococchi (in particolare *Streptococcus pneumoniae*) e stafilococchi (soprattutto *Staphylococcus aureus*), meno spesso aerobi gram-negativi ed anaerobi. Eccezionale negli immunocompetenti è l'isolamento di micobatteri e miceti.

Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini nelle pleuropatie infettive [9], che si avvale principalmente del radiogramma standard, dell'ecografia e della TC viene utilizzata anzitutto per la conferma di un sospetto clinico, ma anche come guida alla toracentesi e supporto alla diagnosi di situazioni complesse, come l'associazione tra versamento ed altre patologie toraciche o extratoraciche.

Radiogramma standard del torace

È l'esame fondamentale per l'inquadramento del paziente con sospetta infezione pleurica (Fig. 1) perché economico, disponibile rapidamente in tutte le strutture ospedaliere, eseguibile anche al letto del paziente e riproducibile.

Nel versamento saccato l'immagine tipica ha morfologia ovalare ed angoli di raccordo con la parete toracica ottusi (Fig. 2).



Fig. 1. Radiografia del torace che dimostra un versamento parapneumonico destro



Fig. 2. Raccolta pleurica saccata destra caratterizzata da angoli di raccordo ottusi con la parete toracica

Ecografia

Anch'essa metodica rapidamente disponibile, di basso costo ed eseguibile al letto del paziente, generalmente permette di definire la presenza di versamento pleurico libero o saccato (Fig. 3), ed eventualmente guidare il drenaggio terapeutico. I suoi principali vantaggi sono l'assenza di radiazioni ionizzanti e la possibilità di analisi contemporanea del cavo pleurico e dello spazio sottodiaframmatico, i limiti sono rappresentati dalla stretta dipendenza dall'esperienza dell'operatore, e dalla presenza di aree buie agli ultrasuoni come l'aria e le strutture ossee.



Fig. 3. Empiema pleurico plurisaccato con dimostrazione di membrane di fibrina

Tomografia computerizzata (TC)

È indagine caratterizzata da costo elevato (economico, in termini di dose radiante e di mezzo di contrasto al paziente) perciò il suo impiego deve sempre essere preceduto dalla valutazione ecografica. Poiché lo studio TC del torace è panoramico e il piano assiale dimostra chiaramente l'interfaccia tra parenchima polmonare, spazio pleurico e parete toracica, oltre a consentire di valutare in maniera precisa anche la regione sottodiaframmatica, esso è indicato per chiarire situazioni anomale, verificare l'eventuale andamento clinico atipico e definire lesioni associate.

Trattamento

Le modalità di trattamento, illustrate analiticamente in linee guida recenti [7, 9], comprendono la terapia antibiotica e le varie metodiche per ottenere il drenaggio del liquido e consentire la riespansione completa del polmone, come la toracentesi terapeutica [10, 11], i fibrinolitici intrapleurici [8, 12, 13], il posizionamento di un tubo di drenaggio [14, 15], la toracosopia medica [16, 17] e chirurgica [18-20], e la decorticazione chirurgica in toracosopia o toracotomia [21, 22] nei casi più avanzati di empiema cronico fibrotico. Le differenze sono comunque considerevoli tra diversi ospedali, regioni e paesi, e sono basate più su scelte cliniche individuali che sul supporto di dati scientifici.

■ LA TORACOSCOPIA

Per quanto riguarda la toracosopia, essa da anni viene largamente utilizzata nel versamento secondario ad infezione polmonare, in alternativa alla toracotomia, perché consente di rimuovere meccanicamente il materiale infetto e assicurare la riespansione polmonare [16-21]. È in-

fatti possibile aprire le multiple sacche con relativa aspirazione del liquido purulento ed asportare le numerose aderenze fibrinose, compreso lo strato deposto sulla pleura viscerale. Si ottiene in questo modo una singola cavità in cui, tramite un corretto posizionamento del tubo di drenaggio, si possono successivamente e facilmente effettuare trattamenti topici con soluzioni antisettiche, antibiotici e fibrinolitici. Inoltre la possibilità di biopsie pleuriche permette un preciso inquadramento eziologico della malattia, facilitando la diagnosi di infezioni occulte, come la tubercolosi, o di neoplasie responsabili del versamento.

Indicazioni

Indicazioni universalmente condivise per l'utilizzo della toracosopia nelle infezioni dello spazio pleurico restano da stabilire [19]. Alcuni ne sostengono l'impiego prima del posizionamento di un drenaggio toracico, quando vi è indicazione al suo uso [17]. Per altri la metodica andrebbe considerata soltanto dopo che il tubo di drenaggio non determina lo sfiebrimento o la completa evacuazione del liquido pleurico entro 2-3 giorni [23, 24]. Altri ancora fanno riferimento al carattere plurisaccato del versamento e ritengono che l'indicazione elettiva della toracosopia sia rappresentata dalla presenza di sacature sia per il versamento parapneumonico [15, 16, 25] che per l'empima [16, 18, 25-27]. Quest'ultimo approccio, per quanto riguarda l'empima, tiene conto della nota classificazione dell'*American Thoracic Society* [5] che ne ha suddiviso l'evoluzione in tre stadi o fasi (essudativa, fibrino-purulenta, di organizzazione) e ritiene la toracosopia elettivamente indicata nelle forme fibrinopurulente [16, 18, 26, 27].

Più recentemente, in ambito chirurgico l'indicazione è stata estesa all'empima cronico in organizzazione, sia per la pulizia del cavo prima della decorticazione toracotomica [21] che per la decorticazione vera e propria [22].

In questo panorama variegato un tentativo di chiarificazione degli approcci al trattamento medico e chirurgico dei versamenti parapneumonici è stato dato dalle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* [6] con criteri "basati sull'evidenza". Esse considerano il ruolo della toracosopia chirurgica (VATS: *video-assisted thoracoscopic surgery*) classificando i pazienti in base al rischio di decorso sfavorevole. Queste linee guida limitano la VATS ai soggetti definibili come a più alto rischio di decorso sfavorevole (inquadabili nelle "categorie 3 e 4"). La categoria 3 comprende i versamenti che occupano più della metà dell'emitorace, che possono essere loculati e in cui la pleura parietale può essere ispessita. La categoria 4 è caratterizzata dalla presenza di pus nella cavità pleurica. Queste raccomandazioni sono peraltro fondate su uno studio randomizzato di soli 20 pazienti [26] e su una casistica controllata retrospettivamente di 64 pazienti [28]. Nell'articolo non viene fatto alcun cenno alla toracosopia medica, anche se, indirettamente, potrebbero essere estese ad essa le affermazioni relative alla VATS.

Per quanto riguarda la toracosopia medica valgono inoltre le indicazioni sopra citate [16] di un suo possibile uso prima del posizionamento del drenaggio intratoracico [17] o del suo utilizzo nei versamenti parapneumonici e nell'empima quando l'ecografia dimostra loculazioni multiple [25].

Strumentario e tecnica

Le differenze fra toracosopia medica e toracosopia chirurgica (VATS), sostanzialmente dissimili per anestesia, strumentario e modalità operative [17, 29] ed entrambe utilizzate nel trattamento delle infezioni dello spazio pleurico, sono già state ripetutamente ricordate.

Per la toracosopia medica è consigliabile stabilire il punto di entrata del tre quarti mediante ecografia per identificare il punto di maggior spessore della raccolta e la posizione del diaframma che spesso è sopraelevato. La conduzione dell'indagine avviene passo dopo passo e prevede:

1. l'aspirazione del pus (Fig. 4);
2. l'esplorazione della cavità toracica per identificare le sacature (Fig. 5) e le aderenze (Fig. 6) nonché eventuali neoformazioni o corpi estranei;
3. l'apertura delle sacche;
4. la rimozione delle membrane fibrinopurulente dalla cavità e dalle superfici pleuriche parietale e viscerale;
5. la biopsia pleurica;
6. il lavaggio dello spazio pleurico con soluzione salina.

Completato lo svuotamento della cavità toracica si procede all'attenta ispezione delle superfici pleuriche ed eventualmente alla biopsia delle lesioni rilevate. Si introduce infine un dre-



Fig. 4. Pus denso e cremoso in empiema da anaerobi

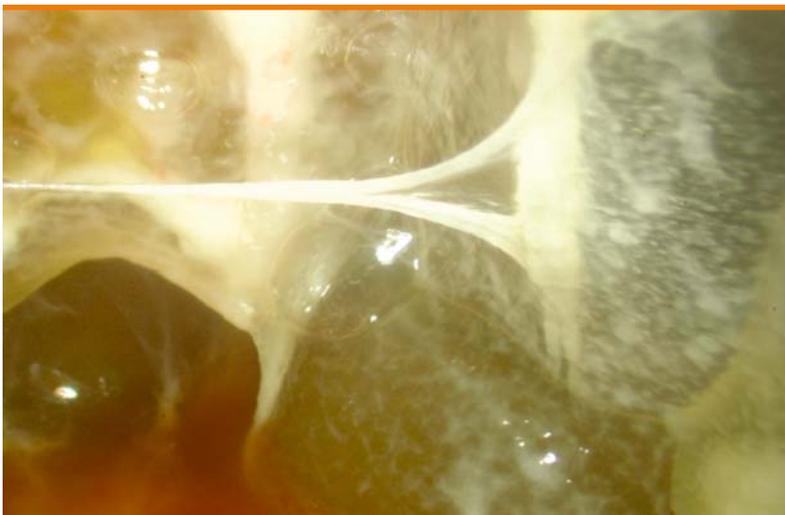


Fig. 5. Saccature in empiema batterico



Fig. 6. Aderenze lisabili di fibrina in versamento parapneumonico

naggio toracico di calibro sufficientemente grande (>24 F) che consenta la rimozione del pus denso e viscoso e dei detriti di fibrina senza ostruirsi, eventualmente posizionato sotto controllo visivo.

Risultati

Le casistiche sul ruolo della toracosopia nelle infezioni dello spazio pleurico riguardano soprattutto l'empiema e sono sia mediche (Tabella 1) che chirurgiche (Tabella 2), queste ultime indubbiamente più numerose.

Tabella 1. Toracosopia medica nelle infezioni non tubercolari dello spazio pleurico

Autore	Anno	N pazienti	Successi (%)	Complicazioni (%)
Colt [37]	1995	7	86	14
Solèr [25]	1997	16	73	0
Reynard [38]	2004	5	100	0
Brutsche [31]	2005	127	91	9

Tabella 2. Toracosopia chirurgica nelle infezioni non tubercolari dello spazio pleurico

Autore	Anno	N pazienti	Successi (%)	Complicazioni (%)
Landreneau [32]	1996	76	83	3
Weissberg [33]	1996	107		
Striffeler [34]	1998	67	72	4
Luh [35]	2005	234	86,3	8,3

Esse riportano in generale risultati favorevoli, con percentuali di successo primario (inteso come guarigione completa senza necessità di successiva toracotomia o conversione della VATS in toracotomia) fra il 60% e il 100%, più elevate se l'utilizzo della metodica è stato tempestivo

[19, 27, 30]. Il numero dei pazienti trattati è però generalmente piccolo e soltanto pochi autori [28, 31-35] presentano casistiche relative a più di 50 pazienti.

Nelle esperienze chirurgiche [18, 19, 27, 28, 32-36] tutti concordano sui vantaggi della VATS rispetto alla toracotomia in termini di costi inferiori, più breve durata della degenza ospedaliera e migliori risultati cosmetici per le minori sequele chirurgiche. Per quanto riguarda la toracosopia medica [16, 17, 25, 29, 31, 37, 38] ne viene sottolineata la peculiare mini-invasività, i minori costi rispetto alla VATS e la possibilità di utilizzarla anche in pazienti fragili ad elevato rischio chirurgico.

L'incidenza di complicazioni è risultata strettamente correlata alla complessità dei casi trattati ed è stata rappresentata principalmente da perdite d'aria anche prolungate e da sanguinamenti, con incidenza molto varia, compresa fra il 16 % [28] e lo 0% [27, 36]. In alcune casistiche chirurgiche, comprendenti pazienti con pesanti comorbidità, sono descritti anche decessi [21, 26, 28, 32, 33].

CONCLUSIONI

Il trattamento delle infezioni dello spazio pleurico è senza dubbio complesso ed accanto a punti chiariti e indiscussi come l'antibiotico-terapia, vede aspetti ancora dibattuti, come la scelta delle modalità di drenaggio e dei tempi di loro applicazione. Ciò vale in particolare per la toracosopia, indubbiamente utile per il trattamento delle infezioni dello spazio pleurico, in particolare dell'empima multiloculato, perché consente la risoluzione della malattia evitando la toracotomia [18], anche se, a tutt'oggi, non sono stati dedicati alla metodica studi randomizzati controllati sufficientemente ampi [19].

Come procedura di drenaggio intermedia fra il posizionamento di un tubo di drenaggio e la toracosopia chirurgica (VATS), la toracosopia medica ha sicuramente un ruolo importante e si caratterizza per efficacia e costo ridotto. È certamente da eseguire tempestivamente nel decorso di un empiema [17] ed è particolarmente consigliabile in soggetti in cattive condizioni e ad elevato rischio chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sahn SA (1993) Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 148:813-817
2. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB et al (1996) The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 89:285-289
3. Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO, on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a sub-group of the BTS Standards of Care Committee (2003) BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 58(Suppl II):ii18-ii28
4. Alfageme I, Munoz F, Pena N, Umbria S (1993) Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* 103:839-843
5. Andrews NC, Parker EF, Shaw RP et al (1962) Management of nontuberculous empyema. A statement of the subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis* 85:935-936
6. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J et al (2000) Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline. *Chest* 118:1158-1171
7. 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
8. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ et al (2005) U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 352:865-874
9. Levin DL, Klein JS (1999) Imaging techniques for pleural space infections. *Semin Respir Infect* 14:31-38

10. Sasse S, Nguyen T, Teixeira L, Light R (1999) The utility of daily therapeutic thoracentesis for the treatment of early empyema. *Chest* 116:1703-1708
11. Storm HK, Krasnik M, Bang K, Fridodt-Moller N (1992) Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax* 47:821-824
12. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N et al (1999) Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 159:37-42
13. Cameron R, Davies HR (2004) Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002312
14. Laws D, Neville E, Duffy J, on behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee (2003) BTS guidelines for the insertion of a chest drain. *Thorax* 58(Suppl II):ii53-ii59
15. Huang HC, Chang HY, Chen CW et al (1999) Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion or empyema. *Chest* 115:751-756
16. Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF et al (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:342-344
17. Loddenkemper R (1998) Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J* 11:213-221
18. Silen ML, Naunheim KS (1996) Thoracoscopic approach to the management of empyema thoracis. Indications and results. *Chest Surg Clin N Am* 6:491-499
19. Waller DA (2002) Thoracoscopy in management of postpneumonic pleural infections. *Curr Opin Pulm Med* 8:323-326
20. Cooe N, Kay E (2005) Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001956
21. Lawrence DR, Ohri SK, Moxon RE et al (1997) Thoracoscopic debridement of empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 64:1448-1450
22. Waller DA, Rengarajan A (2001) Thoracoscopic decortication: a role for video-assisted surgery in chronic postpneumonic pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 71:1813-1816
23. Kohman LJ (1994) Thoracoscopy for the evaluation and treatment of pleural space disease. *Chest Surg Clin N Am* 4:467-479
24. Yim AP (1999) Paradigm shift in empyema management. *Chest* 115:611-612
25. Solèr M, Wyser C, Bolliger CT, Perruchoud AP (1997) Treatment of early parapneumonic empyema by "medical" thoracoscopy. *Schweiz Med Wochenschr* 127:1748-1753
26. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A (1997) A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 111:1548-1551
27. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L et al (1999) Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:234-238
28. Angellillo Mackinlay TA, Lyons GA, Chimondeguy DJ et al (1996) VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema. *Ann Thorac Surg* 61:1626-1630
29. Mathur PN, Loddenkemper R (1995) Medical thoracoscopy. Role in pleural and lung diseases. *Clin Chest Med* 16:487-496
30. Sasse SA (1996) Parapneumonic effusions and empyema. *Curr Opin Pulm Med* 2:320-326
31. Brutsche MH, Tassi GF, Gjörök S et al (2005) Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy. *Chest* 128:3303-3309
32. Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR et al (1996) Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *Chest* 109:18-24
33. Weissberg D, Refaely Y (1996) Pleural empyema: 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 62:1026-1029
34. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V et al (1998) Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. *Ann Thorac Surg* 65:319-323
35. Luh SP, Chou MC, Wang LS et al (2005) Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients. *Chest* 127:1427-1432
36. Sendt W, Forster E, Hau T (1995) Early thoracoscopic debridement and drainage as definite treatment for pleural empyema. *Eur J Surg* 161:73-76
37. Colt HG (1995) Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome. *Chest* 108:324-329
38. Reynard C, Frey JG, Tschopp JM (2004) Thoracoscopie en anesthésie locale dans le traitement des empyèmes: une technique efficace et peu invasive. *Med Hyg* 62:2138-2143

Il ruolo della toracosopia nella patologia pleurica tubercolare

Angelo Gianni Casalini

■ EPIDEMIOLOGIA
■ QUADRO CLINICO

■ ESAMI DI LABORATORIO
■ METODICHE DIAGNOSTICHE INVASIVE

La patologia pleurica tubercolare costituisce circa il 5% di tutta la patologia provocata dal *M. tuberculosis* ed è caratterizzata dalla pleurite tubercolare e dall'empiema tubercolare [1]; in ordine di frequenza costituisce la seconda forma di presentazione extrapolmonare dopo la localizzazione linfoghiandolare.

■ EPIDEMIOLOGIA

La sua incidenza è variabile da nazione a nazione; in Spagna, per esempio, Valdes [2] segnala, in uno studio prospettico del '96 in cui è stata accuratamente studiata l'eziologia di 642 casi di versamento pleurico, che la causa più frequente di versamento è risultata la tubercolosi (160/642=25%) seguita dalla patologia neoplastica e dallo scompenso cardiaco. È importante notare che nell'iter diagnostico del versamento pleurico in questa ampia casistica è sempre stata inserita la biopsia pleurica transcutanea con ago di Abrams o di Cope; questa metodica di prelievo presenta una resa diagnostica particolarmente elevata nella pleurite tubercolare (circa il 75%) [3], e pertanto si può ritenere che quasi nessun caso sia rimasto indagnosticato. Il numero di casi di pleurite tubercolare è correlato alla incidenza della tubercolosi, particolarmente elevata, infatti, nella regione della Spagna oggetto dello studio (Galizia, Santiago de Compostela). Diversa la situazione negli Stati Uniti [4] e in altre nazioni europee, come in Italia, dove l'incidenza della pleurite tubercolare oscilla intorno al 4% dei versamenti pleurici.

È importante ricordare che nel 2000 sono stati stimati oltre 8300000 nuovi casi di tubercolosi nel mondo [5] e che la maggior parte di questi viene segnalata in Asia e in Africa (Fig. 1), continenti da cui proviene la maggior parte della immigrazione nei paesi occidentali, e che questo inevitabilmente condiziona una sempre maggiore attenzione da parte nostra verso la tubercolosi polmonare e la pleurite tubercolare in particolare. Questo incremento di patologia tubercolare è anche da correlare alla infezione da HIV.

Mentre nei paesi in via di sviluppo e tra i soggetti extracomunitari attualmente residenti in Italia il versamento tubercolare colpisce soprattutto i soggetti più giovani, nei paesi e tra i pazienti occidentali sembra che sia prevalentemente una forma di riattivazione endogena e pertanto l'età me-

dia dei pazienti si sposta verso le fasce di età media e avanzata; questo pone quindi spesso problemi di diagnosi differenziale con altre cause di versamento pleurico e in particolare con il versamento neoplastico. Anche nella nostra esperienza (Fig. 2) si può osservare una netta differenza per quanto riguarda le fasce di età interessate tra i pazienti extracomunitari e i pazienti italiani.

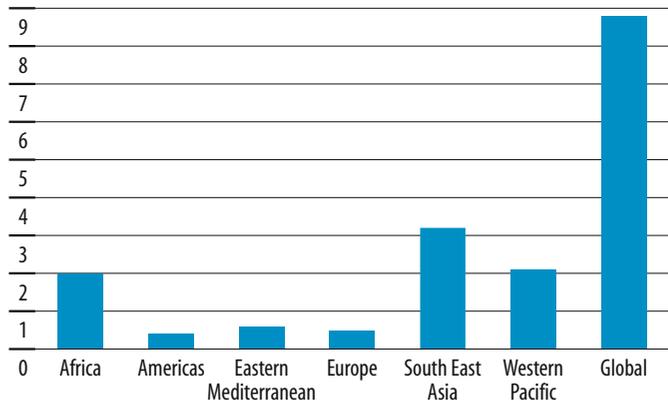


Fig. 1. Numero di casi (in milioni) di tubercolosi stimati nel 2000 nel mondo. Da [5]

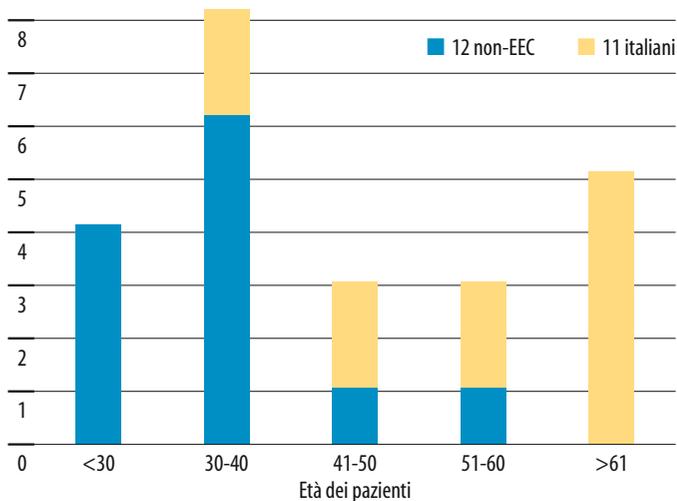


Fig. 2. Distribuzione dei 23 pazienti affetti da pleurite tubercolare accertata con biopsia toracoscopica presso il Servizio di Endoscopia Toracica di Parma secondo l'età e la provenienza: i pazienti più giovani sono quasi esclusivamente extracomunitari, mentre gli italiani sono colpiti nelle fasce di età più avanzata

■ QUADRO CLINICO

La pleurite tubercolare è la manifestazione più frequente e può spesso costituire un problema di difficile diagnosi differenziale con altre cause di versamento pleurico; l'empima tubercolare è molto meno frequente e di più facile diagnosi in quanto il liquido pleurico si presenta macroscopicamente purulento e ricco di bacilli tubercolari e agli esami radiologici sono spesso ben evidenti le lesioni polmonari associate responsabili dell'interessamento pleurico o gli esiti dei vecchi processi tubercolari che lo hanno provocato (Fig. 3) [6].

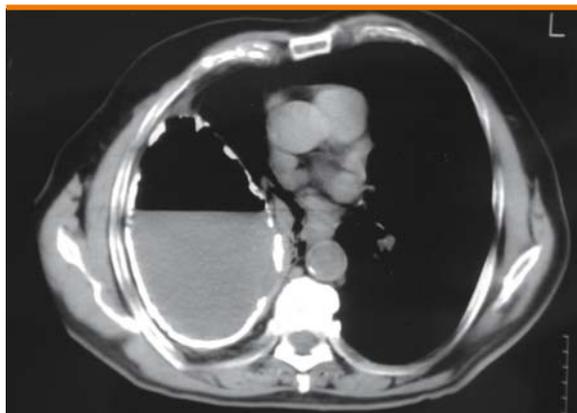


Fig. 3. TC del torace che evidenzia un ampio empiema tubercolare fistolizzato; il liquido prelevato era positivo per il BK all'esame diretto e all'esame colturale

Il versamento pleurico tubercolare si manifesta in seguito all'ingresso di antigeni micobatterici nella cavità pleurica, spesso come conseguenza della rottura di piccoli foci polmonari periferici; costituisce pertanto più una reazione di ipersensibilità ritardata alle proteine del micobatterio, che una classica malattia infettiva ed è caratterizzato da una intensa attività immunologica e dalla presenza di pochi bacilli nel cavo pleurico; può essere una complicazione della tubercolosi primaria, ma si può manifestare anche come riattivazione di una pregressa tubercolosi [7, 8].

Si può associare, in percentuali variabili nelle differenti casistiche, a lesioni parenchimali, la cui presenza può favorire un orientamento diagnostico più accurato e una diagnosi eziologica più agevole mediante la ricerca del BK sull'escreato e sui prelievi broncoscopici; Seibert [1] riferisce che l'esame colturale dell'espettorato risultava positivo in 31/35 pazienti (89%) con versamento pleurico che presentavano lesioni parenchimali associate, mentre era positivo solo in 4 (11%) dei 35 pazienti senza lesioni polmonari. Un recente studio condotto in Brasile [9] dimostra però un'elevata resa dell'esame microbiologico sull'espettorato indotto (55%) anche nei pazienti affetti da versamento pleurico senza lesioni parenchimali e questo suggerisce che tale indagine andrebbe sempre presa in considerazione nella valutazione del versamento pleurico non diagnosticato di sospetta natura tubercolare.

L'evoluzione naturale di buona parte dei versamenti pleurici tubercolari non trattati (o trattati con terapia antibiotica non specifica!) consiste nella risoluzione spontanea in 2-4 mesi [10], ma circa il 65% dei pazienti di questi potrà in seguito sviluppare una tubercolosi polmonare o extrapolmonare nei 5 anni successivi [11]; questo impone pertanto un trattamento antitubercolare mirato, che deve però seguire ad una diagnosi di certezza.

Il quadro clinico è generalmente aspecifico, nella maggior parte dei casi ad esordio acuto, ma può avere anche un andamento subacuto; la sintomatologia è caratterizzata da febbre, tosse secca, dolore toracico, possono essere presenti anche dispnea, sudorazioni notturne, calo ponderale.

L'Rx del torace evidenzia generalmente un versamento pleurico monolaterale, raramente massivo; la TC del torace [12] consente di evidenziare lesioni parenchimali in circa il 40% dei pazienti con versamento tubercolare. In epoca pre-TC uno studio condotto su riscontri autoptici o chirurgici ha dimostrato che in corso di pleurite tubercolare le lesioni parenchimali sono quasi sempre presenti [13].

La toracentesi con l'esame del liquido pleurico (chimico-fisico, citologico e microbiologico) costituisce indagine fondamentale nell'iter diagnostico di ogni versamento pleurico e anche in quello di sospetta origine tubercolare, sia con finalità diagnostica, sia evacuativa; il liquido pleurico è un essudato, costituito negli stadi iniziali (entro le 2 settimane dall'esordio clinico) da leucociti polimorfonucleati e in un secondo tempo da leucociti mononucleati (T linfociti

CD4) con presenza di cellule mesoteliali inferiori al 5%; il liquido pleurico può presentare le seguenti caratteristiche: basso glucosio, LDH elevato, basso pH, che tuttavia non sono assolutamente specifiche e non autorizzano orientamenti diagnostici sicuri.

L'intradermoreazione secondo Mantoux può risultare negativa in un paziente immunocompetente su 3 [14] e in circa il 60% dei pazienti immunodepressi [15], ma la sua negatività non consente di escludere con certezza la natura tubercolare di un versamento [15].

■ ESAMI DI LABORATORIO

Numerosi esami di laboratorio del liquido pleurico sono stati proposti al fine di orientare verso la diagnosi di pleurite tubercolare senza dover ricorrere a metodiche invasive; si tratta del dosaggio dell'adenosina deaminasi (ADA), del lisozima, dell'IFN- γ e della PCR; tra questi il più attendibile è il dosaggio dell'ADA; diversi studi hanno evidenziato che un livello elevato di ADA (*cut-off* da 47 a 60 U/l) nel liquido pleurico è predittivo di pleurite tubercolare con una sensibilità dal 90% al 100% e una specificità dall'89% al 100% [14, 16, 17]. Nell'esperienza di Ferrer [18] nessuno dei 19 pazienti con versamento pleurico e intradermoreazione secondo Mantoux positiva, seguiti in follow-up per 10 anni, ma con livello di ADA nel liquido pleurico <43 U/l, ha sviluppato tubercolosi polmonare o extrapolmonare. L'utilità dell'ADA nella diagnosi di pleurite tubercolare dipende però dalla prevalenza della tubercolosi: nelle nazioni con elevata prevalenza di tubercolosi la sensibilità e la specificità sono rispettivamente del 95% e 90% [14], mentre nelle nazioni con bassa prevalenza, come in Italia, la specificità deve essere considerata inferiore. Altro limite riconosciuto a questa metodica deriva dal fatto che non sono disponibili colture che possano indirizzare la terapia antibiotica corretta, e che pertanto i pazienti potrebbero ricevere un trattamento prolungato inefficace; pertanto un elevato livello di ADA nel liquido pleurico non dovrebbe comunque essere considerato alla pari di un esame microbiologico [19]. Bisogna ricordare che alti livelli di ADA nel liquido pleurico sono stati trovati però anche in corso di empiema, linfoma, artrite reumatoide, e in alcune neoplasie [17].

Un altro marker studiato per la diagnosi di pleurite tubercolare è l'IFN- γ ; in letteratura ne viene segnalata una elevata sensibilità diagnostica, anche se sono segnalati falsi positivi in caso di versamenti neoplastici, parapneumonici, in corso di embolia polmonare e nel versamento pleurico idiopatico [20].

L'utilizzo dei test di amplificazione genica, in particolare della PCR, sembrerebbe l'ideale nel corso del versamento pleurico tubercolare in quanto sono presenti pochi bacilli nel liquido, tuttavia l'esame è positivo solo nel 30%-60% dei casi sicuramente accertati. Un recente lavoro sulla utilità della PCR nella diagnosi della pleurite tubercolare [21] conclude che comunque il test non può sostituire i metodi diagnostici convenzionali e che comunque i risultati devono sempre essere interpretati con i metodi convenzionali e i dati clinici per una diagnosi di certezza.

Sebbene i risultati della letteratura suggeriscano che questi markers possono essere di grande utilità, la diagnosi definitiva di certezza di pleurite tubercolare può essere però ottenuta solo con l'identificazione del *M. tuberculosis* all'esame microscopico o colturale del liquido pleurico, della biopsia pleurica o dell'espettorato o del lavaggio broncoalveolare, oppure attraverso la diagnosi istologica eseguita sulle biopsie pleuriche eseguite per via transcutanea o toracoscopica [22].

Poiché i microorganismi presenti nel liquido pleurico sono pochi, l'esame colturale è positivo solo nel 20%-40% dei casi con versamento pleurico tubercolare accertato [14]; maggiore è la sensibilità dell'esame colturale eseguito sulle biopsie pleuriche e, se ad esso viene associato l'esame istologico del tessuto pleurico, la sensibilità risulta particolarmente elevata.

METODICHE DIAGNOSTICHE INVASIVE

La biopsia pleurica con ago di Abrams presenta una sensibilità diagnostica particolarmente elevata in corso di pleurite tubercolare, notevolmente superiore a quella che presenta nei versamenti neoplastici; Tomlinson [6] ha eseguito una rassegna di 14 studi con circa 2500 biopsie pleuriche, che ha documentato una resa diagnostica del 75% nei versamenti pleurici tubercolari ri-

spetto al 57% ottenuto nei versamenti neoplastici; se vengono eseguiti almeno 6 prelievi con ago di Abrams, di cui almeno 2 contenenti tessuto pleurico, e almeno 1 viene utilizzato per l'esame colturale, la sensibilità sale all'80%-100% [23]. La Figura 4 evidenzia un quadro endoscopico di metastasi di carcinoma renale mentre la Figura 5 un quadro di pleura parietale diffusamente interessata da un processo tubercolare; il differente coinvolgimento della superficie pleurica spiega la differente resa diagnostica delle biopsie transcutanee.

Poiché la diagnosi di certezza può essere ottenuta solo con l'esame istologico o con l'isolamento del micobatterio è fondamentale l'esecuzione di un prelievo bioptico della pleura. Anche se la resa della biopsia transparietale con ago di Abrams o di Cope è particolarmente elevata, come già sottolineato, tale metodica è però stata quasi completamente abbandonata, almeno in Italia, dove, quando la clinica lo richiede, i prelievi bioptici vengono generalmente effettuati per via toracoscopica. I lavori in letteratura che confrontano la sensibilità della biopsia pleurica con ago di Abrams a quella delle biopsie eseguite con toracosopia depongono per una superiorità diagnostica di quest'ultima con una sensibilità che è prossima al 100% [24, 25] ponendo però riserve sulla maggiore invasività di quest'ultima. In un recente studio di confronto [26] la positività istologica delle biopsie con ago di Abrams è stata del 67% in confronto al 100% delle biopsie eseguite per via toracoscopica; l'esame colturale è risultato positivo nel 76% delle biopsie toracoscopiche.

Il quadro toracoscopico in corso di pleurite tubercolare, soprattutto quando l'esame endoscopico viene eseguito precocemente (Figg. 5 e 6), evidenzia un diffuso interessamento della



Fig. 4. Metastasi pleurica di carcinoma renale: noduli isolati sullo sfondo di una pleura parietale diffusamente ispessita e infiammata

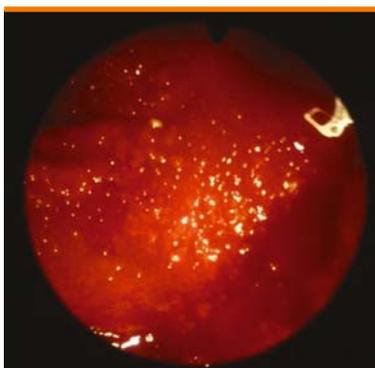


Fig. 5. Pleurite tubercolare: diffuso ispessimento della pleura parietale con fitta disseminazione di micronoduli; esame endoscopico eseguito dopo 15 giorni dall'esordio clinico



Fig. 6. Pleurite tubercolare: diffusa disseminazione di micronoduli a livello della superficie del polmone

pleura parietale, che si presenta ispessita, marcatamente infiammata e spesso cosparsa di fini lesioni micronodulari; lesioni micronodulari sono ben evidenziazabili anche sulla superficie del polmone (Fig. 6).

Quando l'esame viene eseguito tardivamente le lesioni micronodulari sono raramente presenti, la pleura parietale è ispessita con scomparsa del normale disegno costale, talvolta a superficie irregolare (Fig. 7); il quadro è aspecifico e può anche simulare un quadro di infiltrazione neoplastica; può essere presente abbondante fibrina con numerose aderenze, che ostacolano l'esplorazione completa del cavo pleurico. È opportuno eseguire ripetuti prelievi bioptici per esame istologico e per indagini microbiologiche (ricerca del BK con esame diretto, colturale) e, quando possibile, l'esecuzione dei test di amplificazione genica.

La toracoscopia medica trova la sua indicazione di elezione quando viene posta la diagnosi differenziale con versamenti pleurici di altra natura, in particolare con un versamento neoplastico e quando è necessario ottenere una diagnosi di certezza di versamento pleurico tubercolare.



Fig. 7. Pleurite tubercolare: l'esame endoscopico è stato eseguito dopo 2 mesi dall'esordio clinico; si evidenzia un diffuso ispessimento della pleura parietale a superficie irregolare con noduli irregolari e fibrina

BIBLIOGRAFIA

1. Seilbert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB Jr (1991) Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest* 99:883-886
2. Valdes L, Alvarez D, Valle JM et al (1996) The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 109:158-162
3. Tomlinson JR (1987) Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Semin Respir Med* 9:30-36
4. Reider HL, Snider DE Jr, Cauthen GM (1990) Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 141:347-351
5. Corbett EL, Watt CJ, Walzer N et al (2003) The growing burden of tuberculosis global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 163:1009-1021
6. Sahn SA, Iseman MD (1999) Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect* 14:82
7. Antoniskis D, Amin K, Barnes PF (1990) Pleuritis as manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med* 89:447-450
8. Liam CK, Lim KH, Wong CMM (1999) Tuberculous pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 3:816-822
9. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM et al (2003) Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:723-725
10. Cohen M, Sahn SA (2001) Resolution of pleural effusions. *Chest* 119:1547-1562
11. Roper WH, Waring JJ (1955) Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 71:616-634
12. Yilmaz Mu, Kumcuoglu Z, Utkaner G et al (1998) Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:164-167
13. Stead WW, Eichenholtz A, Strauss HK (1955): Operative and pathologic findings in 24 patients with the syndrome of idiopathic pleurisy with effusion presumably tuberculous. *Am Rev Respir Dis* 71:473-502
14. Valdes L, Alvarez D, San José E et al (1998) Tuberculous pleurisy. *Arch Intern Med* 158:2017-2021
15. Relkin F, Aranda CP, Garay SM et al (1994) Pleural tuberculosis and HIV infection. *Chest* 105:1338-1341
16. Ferrer J (2001) Tuberculous pleural effusion and tuberculous empyema. *Semin Respir Crit Care Med* 22:637-646
17. Gary Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM et al (2001) Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 120:356-361
18. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM et al (1996) Evolution of idiopathic pleural effusions. A prospective, long-term follow up study. *Chest* 109:1508-1513

19. Laniado-Laborín R (2005) Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Is it really an ideal test? A word of caution. *Chest* 127:417-418
20. Valdés L, San José E, Alvarez D et al (1993) Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 103:458-465
21. Moon JW, Chang YS, Kim SK et al (2005) The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis* 41:660-666
22. ATS Statement (2000) Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Crit Care Med* 161:1376-1395
23. Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL et al (1997) The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 112:702-706
24. Loddenkemper R, Mai J, Scheffler N, Brandt HJ (1978) Prospective individual comparison of blind needle biopsy and of thoracoscopy in the diagnosis and differential diagnosis of tuberculous pleurisy. *Scand J Respir Dis* 102:196-198
25. Emad A, Rezaian GR (1998) Diagnostic value of closed percutaneous pleural biopsy versus pleuroscopy in suspected malignant effusion or tuberculous pleurisy in a region with a high incidence of tuberculosis: A comparative, age-dependent study. *Respir Med* 92:488-492
26. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C et al (2003) Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 22:589-591

Il versamento pleurico neoplastico primitivo (mesotelioma pleurico)

Gian Franco Tassi, Gian Pietro Marchetti

■ INTRODUZIONE

■ LA TORACOSCOPIA

- Strumentario e tecnica
- Risultati

■ LO STAGING ENDOSCOPICO

■ CONCLUSIONI

■ INTRODUZIONE

Il versamento pleurico neoplastico primitivo [1] è determinato dal mesotelioma pleurico maligno che, a meno di 50 anni dal suo definitivo riconoscimento e dalla dimostrazione del ruolo eziopatogenetico dell'amianto, resta un serio problema sanitario per la sua incidenza prevista in aumento almeno fino al 2020, con 250000 morti nei primi due decenni del secolo in Europa occidentale ed oltre un migliaio per anno in Italia [2].

Il mesotelioma pleurico non deve perciò essere considerato una patologia "rara".

Lo specialista attento, tanto più se endoscopista, deve essere preparato a riconoscerlo come una delle possibili cause di versamento pleurico da inquadrare. Non sono oggi giustificati ritardi diagnostici di mesi così come l'uso di terapie antibiotiche o antitubercolari *ex-juvantibus*, ancora largamente, ma impropriamente, utilizzate. Anche se la diagnostica non invasiva fornisce infatti molte informazioni così come una attenta e scrupolosa anamnesi, è principalmente il ricorso precoce alle biopsie la chiave di volta della diagnosi e soprattutto il punto di partenza privilegiato per l'impostazione di tutto il percorso terapeutico necessario.

■ LA TORACOSCOPIA

La sua origine a livello della sierosa e la sua crescita locale per continuità, con invasione successiva delle strutture adiacenti, conferisce all'esplorazione della cavità pleurica un ruolo cruciale per la diagnosi tanto che attualmente la toracosopia rappresenta lo standard di riferimento per la diagnosi istologica in vivo di questa patologia [3-5] perché la biopsia toracoscopica sotto controllo visivo consente di identificare gran parte dei casi [5-7] riuscendo ad eguagliare l'accuratezza della toracotomia.

L'esame endoscopico, oltre a permettere prelievi tissutali abbondanti e adeguati per le colorazioni immunoistochimiche necessarie per la diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma, consente di valutare l'estensione endocavitaria della neoplasia, potendo fornire dati che si integrano con quelli della diagnostica per immagini (TC in particolare, ma anche RM e PET) per una stadiazione della malattia che si è rivelata importante indicatore prognostico, nonché elemento decisivo per l'approccio terapeutico. Negli stadi iniziali, dove il coinvolgimento neoplas-

stico è localizzato alla sola pleura parietale e diaframmatica, può essere infatti efficace un trattamento locale con immunomodulatori, mentre in quelli più avanzati è sempre possibile somministrare sostanze sinfisanti a scopo sintomatico [6, 8].

L'esplorazione del cavo pleurico dunque è da ritenersi oggi pressoché obbligatoria nel sospetto di mesotelioma, oltre che per l'insostituibile importanza diagnostica anche per il suo valore prognostico e terapeutico [7, 9].

Strumentario e tecnica

Sono già state ripetutamente ricordate le differenze fra toracosopia medica e toracosopia chirurgica (VATS), entrambe utilizzate nella diagnosi delle neoplasie pleuriche primitive [6, 9], sostanzialmente diverse per anestesia, strumentario e modalità operative [10-12]. La semplicità di esecuzione, il minore costo, la buona tolleranza da parte dei pazienti ed una lunga esperienza diretta (280 casi esaminati dal 1983 al 2004) ci fanno ritenere la toracosopia medica una modalità ideale per la diagnosi di mesotelioma.

Lo strumentario più utilizzato è quello rigido a luce fredda, a tutt'oggi il sistema che offre il miglior rapporto costo/qualità di immagine, con sistema video, utilizzando un'ottica diretta (0°) e laterale (50°) di 7 mm di diametro ed una pinza porta-ottiche per le prese biottiche. L'esplorazione della cavità pleurica è possibile solo in presenza di uno pneumotorace che, nella toracosopia medica, in caso di versamento, viene ottenuto consentendo la libera entrata d'aria dopo aver aspirato il liquido, in assenza di versamento viene indotto artificialmente prima dell'esame [11]. Viene poi inserito un tre quarti, solitamente nel 5-6° spazio intercostale sull'ascellare media o anteriore, attraverso il quale viene fatto passare il videotoroscopio per esplorare la cavità pleurica, iniziando con l'ottica a visione diretta e proseguendo con l'ottica laterale, indispensabile per uno studio accurato dei seni costo-frenici e degli angoli del torace. Si può eventualmente posizionare sotto controllo visivo anche un secondo tre quarti per la biopsia polmonare con pinza coagulante.

Nel mesotelioma, per evitare la cancerizzazione dei tragitti toracoscopici, è sempre indispensabile una successiva radioterapia [13], assai efficace, anche secondo la nostra esperienza [14].

I prelievi della pleura parietale e diaframmatica vengono eseguiti con pinze a cucchiaio che incidono il tessuto senza lacerarlo, quelli sul polmone con pinze coagulanti per garantire l'emostasi e la chiusura della breccia pleurica, introdotte in seconda perforazione. Le prese biottiche devono essere multiple, almeno 10 e di buon calibro (maggiori o uguali a 4 mm) [7] sia sulle lesioni sospette neoplastiche, come i noduli e le masse, che nelle varie aree pleuriche.

Per aumentare ulteriormente la già buona tollerabilità della metodica recentemente abbiamo sviluppato una tecnica mini-invasiva, particolarmente ben tollerata per il piccolo calibro degli strumenti (3 mm circa), che abbiamo denominato *minitoracosopia* [15]. Questa tecnica è effettuabile in anestesia locale senza problemi ed è particolarmente indicata in soggetti con torace piccolo o con spazi intercostali ristretti e nei versamenti di modesta entità, specialmente se saccati. Si utilizzano due porte d'entrata (una per l'endoscopio ed una per la pinza biottica) poste a circa 4 cm l'una dall'altra ottenendo una buona esplorazione della cavità toracica e campioni biottici di 0,5x1cm.

Risultati

Se si confrontano i dati riguardanti la sensibilità dei mezzi utilizzati per la diagnosi del mesotelioma si rimane sorpresi della nettissima superiorità della toracosopia (Tabella 1).

Tabella 1. Sensibilità delle metodiche diagnostiche nel mesotelioma maligno diffuso

Autore	N pazienti	Citol. del liquido	Biopsia con ago	Toracosopia	Biopsia chirurgica
Boutin [7]	188	49/175 (28%)	33/135 (24%)	185/188 (98%)	9/9 (100%)
Nostra esperienza	250	46/250 (18,4%)	43/250 (17,2%)	235/250 (94%)	16/16 (100%)

La nostra esperienza infatti, sovrapponibile a quella riscontrata nelle più ampie casistiche [7], dimostra, accanto a meno del 20% di diagnosi raggiunte con l'ausilio dell'agobiopsia pleurica e dell'esame citologico del liquido, un nettissimo aumento quando si è ricorsi all'esame endoscopico, con individuazione del mesotelioma nel 94% dei casi. La piccola percentuale di falsi negativi presente in tutte le esperienze è generalmente attribuibile all'impossibilità di un'esplorazione completa della cavità pleurica per la presenza di aderenze non lisabili endoscopicamente. Va anche sottolineato che ciò avviene solitamente per un ricorso tardivo all'esame endoscopico, spesso effettuato a distanza di mesi dalla comparsa di un versamento. È perciò ipotizzabile, e la nostra esperienza degli ultimi anni lo conferma, che un più sollecito ricorso all'indagine nelle pleuriti non diagnosticate con altri mezzi possa aumentare ulteriormente la sensibilità della metodica.

Per una corretta interpretazione dei reperti toracoscopici è anzitutto necessario stabilire se vi sono aderenze tra polmone e parete toracica e se queste aderenze sono endoscopicamente resecabili: le aderenze non lisabili infatti possono far sì che l'esplorazione della cavità pleurica sia incompleta e quindi inadeguata. Va però precisato che anche un'esplorazione incompleta può essere sufficiente se consente di evidenziare una pleura macroscopicamente neoplastica e di ottenere biopsie significative.

È sempre necessaria una buona conoscenza della semiologia endoscopica per identificare nel cavo pleurico gli aspetti chiaramente tumorali o genericamente infiammatori [16, 17]. Le lesioni tumorali sono: i noduli, le vegetazioni, gli ispessimenti e le pachipleuriti di aspetto neoplastico. I noduli (Fig. 1) sono piccole formazioni solide rotondeggianti, di diametro compreso fra 1 e 10 mm, e possono presentarsi isolati e rari o, più frequentemente, numerosi e disseminati. Le vegetazioni o masse sono formazioni patologiche più grandi (>10 mm), spesso confluenti. Gli ispessimenti di aspetto neoplastico sono aree dello spessore di alcuni millimetri, di tessuto biancastro poco vascolarizzato a superficie irregolare, con margini mal definiti di aspetto infiltrativo. La pachipleurite neoplastica (Fig. 2) si presenta come ispessimento diffuso, solitamente biancastro, a superficie irregolare.

Le lesioni che possono presentarsi isolatamente sono i noduli, le vegetazioni e gli ispessimenti circoscritti, anche se in gran parte dei casi si evidenziano lesioni multiple. I quadri mi-

**Fig. 1.** Noduli neoplastici parietali in mesotelioma epitelioido T1a

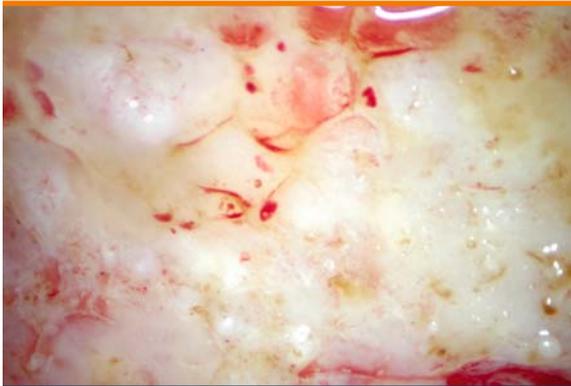


Fig. 2. Quadro pachipleurítico in mesotelioma sarcomatoso

croscopicamente non neoplastici, genericamente infiammatori (Fig. 3), nei quali la dimostrazione del mesotelioma è una “sorpresa” istologica, sono poco frequenti: 6,5% nella casistica di Boutin [18], 1,2% nella nostra casistica (Tabella 2). Sono situazioni da ricordare e da riconoscere per evitare il rischio di sottostima. Giustificano la necessità di biopsie multiple in tutti i casi di versamento indeterminato in soggetti con possibile esposizione all’asbesto.

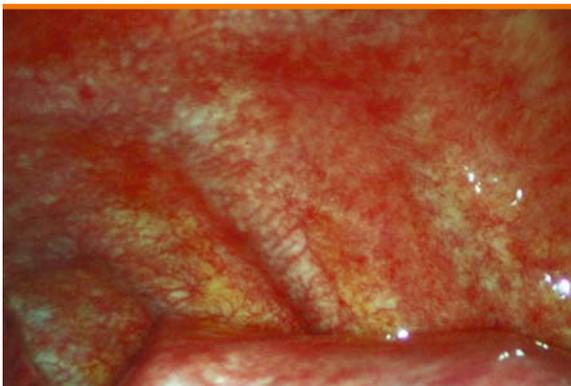


Fig. 3. Quadro endoscopicamente infiammatorio in mesotelioma epitelioide

Tabella 2. Quadri toracoscopici in 250 mesoteliomi

Lesioni	Numero	%
Nodulazioni	99	39,6%
Vegetazioni	14	5,6%
Ispessimenti	28	11,2%
Pachipleurite	26	10,4%
Iperemia	3	1,2%
Lesioni multiple	80	32%

I reperti endoscopici descritti possono essere raggruppati in tre grandi categorie, correlabili con i dati clinici e radiologici: un quadro pachipleurítico, un quadro multinodulare ed un quadro “aspecifico”. L’aspetto pachipleurítico è prevedibile in presenza di una retrazione dell’emitorace e di ispessimenti lineari, circonfenziali alla TC, spesso con assenza di versamento pleurico. Endoscopicamente la pleura costale è rigida con movimenti respiratori impercettibili e spazi intercostali, quando visibili, sensibilmente ridotti. Un tessuto lardaceo, duro, biancastro, scarsamente vascolarizzato, riveste tutte le superfici del cavo pleurico, in particolare la pleura pa-

rietales e diaframmatica, ma spesso coinvolge la viscerale, particolarmente in corrispondenza delle scissure. Il prelievo biotipico è facile ed è spesso possibile decorticare estese zone di tessuto. Dopo la biopsia dell'ispessimento pleurico è sempre consigliabile ripetere il prelievo sulle aree decorticate per verificare l'estensione dell'infiltrazione neoplastica ai tessuti sottopleurici. Il quadro multinodulare è solitamente rilevabile sulla TC perché le strutture nodulari e le masse si impregnano di mezzo di contrasto che le evidenzia rispetto al liquido del versamento, quasi sempre presente. Endoscopicamente predomina il colore rossastro perché i noduli e le masse, solitamente multipli, sono ipervascolarizzati e, pur coinvolgendo le varie superfici, predominano nei quadranti medio inferiori della pleura costale. Da essi dopo la biopsia spesso fuoriesce un liquido denso e vischioso. Il quadro "aspecifico" è caratterizzato da reperti di sostanziale normalità alla TC che dimostra soltanto il versamento pleurico. All'esame endoscopico i rilievi sono di semplice flogosi talora accompagnata da chiazze di ispessimento nelle regioni parietali inferiori e a piccole aree a superficie granulosa, espressione di linfangite [16]. In presenza di lesioni neoplastiche non è realmente possibile la distinzione tra il mesotelioma e le metastasi pleuriche di altre neoplasie perché le alterazioni sono spesso simili. Tuttavia alcuni quadri endoscopici, secondo la nostra esperienza, sono più frequenti nel mesotelioma (Tabella 3).

Tabella 3. Diagnosi differenziale endoscopica fra mesotelioma e metastasi neoplastiche

Aspetti endoscopici	Mesotelioma	Metastasi
Placche fibro-ialine	Sì	No
Coinvolgimento emidiaframma	Sempre	A volte
Quadranti costali interessati	Medio-inferiori	Tutti
Coinvolgimento isolato scissure	Sì	No
Emidiaframma rigido	Sì	No
Lesioni miste	Frequenti	Rare
Pleura parietale "dura"	Sì	No
Aspetto "ad acini d'uva"	Frequente	Raro

Un aspetto importante, perché utile per un orientamento diagnostico, è rappresentato dalle placche fibro-ialine di aspetto asbestosico (Fig. 4) (superficie irregolare con noduli "a gocce di cera") da noi osservate in 36 (14,4%) dei nostri 250 pazienti. La coesistenza di queste placche, che esprimono una pregressa esposizione all'amianto [19], con quadri francamente neoplastici (noduli, vegetazioni, ispessimenti) consente un preciso orientamento verso il mesotelioma. Nella nostra esperienza di 1000 toracoscopie in pleuriti neoplastiche infatti non abbiamo mai rilevato l'associazione di placche di questo tipo con altre neoplasie.



Fig. 4. Placche asbestosiche biancastre e chiazze nerastre ("black spots" sulla pleura parietale)

Altro aspetto distintivo è la diffusione all'emidiaframma, pressoché costante nel mesotelioma, spesso del tutto assente nelle metastasi, queste ultime inoltre caratterizzate da un coinvolgimento diffuso della pleura costale. Le colonizzazioni neoplastiche viscerali limitate alle scissure sono osservabili nel mesotelioma, mentre le metastasi si caratterizzano per un più ampio coinvolgimento viscerale. La neoplasia primitiva inoltre fornisce più spesso rilievi endoscopici "misti", con più lesioni elementari associate, e pleura parietale "dura" al prelievo bioptico, mentre i tumori metastatici sono più spesso monomorfi. Anche i movimenti respiratori del polmone e del diaframma differiscono: queste strutture sono più rigide nel mesotelioma, pressoché fisiologiche nelle metastasi. Alcuni autori [7] infine descrivono come segno endoscopico caratteristico anche se non esclusivo del mesotelioma le nodulazioni confluenti, bianche o giallastre, traslucide, con aspetto ad "acini d'uva" da cui dopo la biopsia fuoriesce un liquido denso e vischioso.

La valutazione endoscopica, oltre ad apprezzare gli aspetti macroscopici della pleura, definendone il carattere neoplastico o infiammatorio, in caso di pleura tumorale deve registrare accuratamente l'estensione dell'invasione neoplastica e il tipo e la dimensione delle lesioni. Per quanto riguarda l'estensione della neoplasia, deve essere precisato il coinvolgimento dei diversi settori della pleura parietale (costale, diaframmatica, mediastinica), della pleura viscerale e del pericardio, realizzando una vera mappatura della cavità pleurica sia per precisare i punti nei quali sono state effettuate le biopsie che per suo valore predittivo. È stato infatti rilevato che i casi con coinvolgimento di meno di un terzo della cavità pleurica hanno una prognosi migliore [9]. L'identificazione del coinvolgimento pleurico viscerale è cruciale per stabilire lo stato evolutivo della malattia (vedi più oltre lo *staging* endoscopico). A questo proposito è spesso necessario effettuare biopsie polmonari (Fig. 5). Una tecnica semplice ed efficace, anche da noi utilizzata, è quella che impiega una pinza coagulante, elettricamente isolata, collegata ad un elettrobisturi, introdotta attraverso il canale operativo del torascopio o attraverso un secondo tre quarti [11]. Questa tecnica ha il vantaggio di coagulare la superficie del polmone evitando così perdite d'aria. L'esplorazione della pleura viscerale deve essere minuziosa, con particolare attenzione agli spazi intrascissurali dove si possono riscontrare localizzazioni neoplastiche non immediatamente evidenti. Va però tenuto presente che la biopsia polmonare in corrispondenza delle scissure deve essere evitata per il rischio di lesioni vascolari.

Anche il tipo e le dimensioni delle lesioni devono essere accuratamente registrate perché i quadri infiammatorio e nodulare sembrano avere una prognosi migliore [9].

Dal punto di vista della valutazione endoscopica del mesotelioma, devono essere considerate anche alcune lesioni benigne come le placche pleuriche ialine ed i foci antracotici parietali ("*black spots*") (Fig. 4), importanti perché possibilmente correlate con una pregressa esposizione all'amianto. Entrambe sono determinate dalla migrazione di fibre d'amianto nello spazio pleurico (traslocazione) e dal loro accumulo nelle zone dove le strutture linfatiche sono più numerose [19]. Le placche pleuriche sono oggi considerate altamente specifiche per un'esposizione all'amianto e la loro esten-

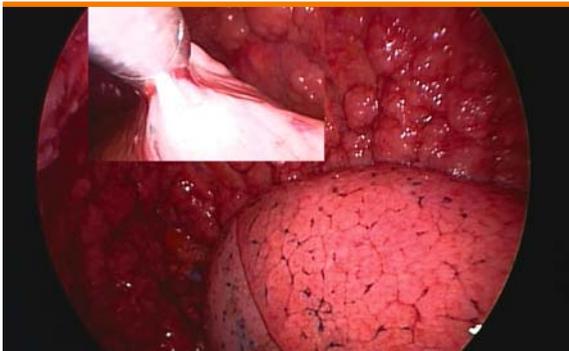


Fig. 5. Biopsia polmonare con pinza coagulante su pleura viscerale apparentemente indenne in mesotelioma epitelioido con localizzazioni parietali diffuse

sione sembra direttamente correlata all'intensità dell'esposizione [19, 20]. Endoscopicamente si presentano come rilevatezze biancastre a superficie liscia, talora con nodulazioni perlacee e caratteristica consistenza dura. In particolare la consistenza fibrosa e i margini ben definiti, nettamente distinguibili e sollevati rispetto alla pleura circostante, consentono di distinguerle dalle placche neoplastiche i cui bordi infiltrano il tessuto pleurico. Sono più frequentemente localizzate nelle regioni mediali posteriori della pleura costale e nel centro tendineo del diaframma, sono ricoperte da mesotelio normale e prendono origine dai tessuti sottomesoteliali [20]. La loro coesistenza con lesioni neoplastiche, come è stato già detto, è fortemente orientativa verso il mesotelioma, ma va ricordato che non è stato dimostrato uno sviluppo del mesotelioma da queste placche [21]. I foci antracotici parietali ("black spots") sono chiazze rotonde o irregolari, più raramente lineari, di 3-10 mm di diametro, spesso in numero da tre a cinque, più raramente singole, prevalentemente localizzate nelle zone inferiori della pleura costale, paravertebrale e ascellare, e sul diaframma. Si tratta di depositi di particelle carboniose e di altre polveri, situati in corrispondenza delle strutture anatomiche di riassorbimento della pleura, come le lacune linfatiche sottopleuriche [22]. L'interesse per questi "black spots" nel mesotelioma deriva dalla dimostrazione sia sperimentale che clinica della presenza in queste strutture anatomiche di fibre di asbesto [23] e dalla coesistenza con le placche ialine anche se con distribuzione spaziale e topografica inversamente correlate. È stato perciò supposto che da questi foci, a sviluppo indipendente dalle placche ialine, possano iniziare le modificazioni infiammatorie e neoplastiche asbesto-correlate della pleura. Durante l'esame toracoscopico è necessario ricercarle e biopsiarle perché permettono analisi mineralogiche.

■ LO STAGING ENDOSCOPICO

Il principale contributo dell'endoscopia pleurica allo *staging* del mesotelioma è rappresentato dalla definizione dell'entità del coinvolgimento della pleura viscerale, che influisce nettamente sulla prognosi. È stata infatti dimostrata [9] la diversa evoluzione dei casi con localizzazione esclusivamente parietale e diaframmatica, rispetto a quelli con compromissione viscerale, così come la prognosi del coinvolgimento viscerale limitato, rispetto all'interessamento viscerale esteso. La conseguente proposta [9] di suddivisione dello stadio I in IA (pleura parietale e diaframmatica) e IB (pleura viscerale coinvolta focalmente) è stata accettata nella classificazione TNM elaborata dall'IMIG [24]. Sono state così distinte un'estensione neoplastica T1a (pleura parietale e diaframmatica), T1b (pleura viscerale limitata) e T2 (pleura viscerale diffusa), con identificazione di uno stadio Ia (T1aN0M0), Ib (T1bN0M0) e II (T2N0M0).

Effettivamente la toracosopia è l'unica metodica che consente l'identificazione di micro-nodulazioni pleuriche viscerali di pochi millimetri che sfuggono alla diagnostica mediante TC. Con la toracosopia inoltre sono possibili biopsie della pleura viscerale in aree sospette come gli ispessimenti circoscritti, con definizione della reale estensione della malattia.

■ CONCLUSIONI

La toracosopia negli ultimi anni si è notevolmente diffusa grazie alla sua ormai indiscutibile praticità e sicurezza che ne rende indispensabile l'adozione nei casi di versamento pleurico non altrimenti diagnosticato. È in questa ottica che deve essere inquadrato il problema mesotelioma, causa di frequenti errori diagnostici e di consistenti ritardi nel raggiungimento della diagnosi definitiva. L'esame endoscopico ha nettamente mutato l'approccio, non solo pratico, ma anche culturale nei confronti di questa temibile malattia. Esso non solo ha consentito il raggiungimento della diagnosi nella quasi totalità dei casi, ma ha anche permesso la sua identificazione in fasi iniziali ancora su-

scettibili di tentativi di terapia efficace; ha favorito l'approfondimento delle lesioni che presuntivamente potrebbero essere pre-mesoteliomatose e che solo il futuro dirà quanto potenzialmente evolutive e quindi meritevoli di attento controllo nel tempo; ha infine ulteriormente documentato la stretta relazione fra la sua comparsa e l'esposizione professionale all'amianto.

BIBLIOGRAFIA

1. Nosenzo M, Tassi GF (2001) I tumori della pleura. In: Donner CF, Sanguinetti CM (eds) Trattato italiano di pneumologia, vol 3. Edi-Aipo Scientifica, Pisa, pp 2527-2547
2. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al (1999) The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 79:666-672
3. Ruffié P, Lehmann M, Galateau-Salle F et al (2001) Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mésothéliome malin de la plèvre. *Presse Med* 29:1432-1436
4. Mirabella S, Antonelli P, Donghi PM et al (2004) Mesotelioma pleurico maligno. In: De Marinis F, Scagliotti GV (eds) Strategie diagnostico-terapeutiche per la pneumologia oncologica del futuro. Edi-Aipo Scientifica, Pisa, pp 139-152
5. Tassi GF, Marchetti GP (2005) Endoscopic imaging. In: Pass HI, Vogelzang NJ, Carbone M (eds) Malignant mesothelioma. *Advances in angiogenesis, diagnosis and translational therapies*. Springer, New York, pp 454-465
6. British Thoracic Society Standards of Care Committee (2001) Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. *Thorax* 56:250-265
7. Boutin C, Rey F (1993) Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 72:389-393
8. Marchetti GP, Trigiani M, Tassi GF (2005) Traitements intrapleuraux du mésothéliome pleural. In: Astoul P (ed) Mésothéliome pleural. Elsevier, Paris pp 191-199
9. Boutin C, Rey F, Gouvernet J et al (1993) Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 72:394-404
10. Waller DA (2003) The role of surgery in diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 15:139-143
11. Mathur PN, Astoul P, Boutin C (1995) Medical thoracoscopy. Technical details. *Clin Chest Med* 16:479-486
12. Lodenkemper R (1998) Thoracoscopy-state of the art. *Eur Respir J* 11:213-221
13. Boutin C, Rey F, Viallat JR (1995) Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 108:754-758
14. Frata P, Marchetti GP, Mazzù L et al (2003) Il ruolo della radioterapia nella prevenzione della ricaduta locale dopo toroscopia nel mesotelioma maligno della pleura. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 18:364-367
15. Tassi GF, Marchetti GP (2003) Minithoracoscopy. A less invasive approach to thoracoscopy. *Chest* 124:1975-1977
16. Boutin C, Frenay C, Astoul P (1999) Diagnostic endoscopique du mésothéliome. *Rev Mal Respir* 16:1257-1262
17. Bard M, Debrosse D, Caliandro R et al (2001) Plaidoyer pour une standardisation de la thoroscopie dans le mésothéliome pleural malin. *Rev Mal Respir* 18:585-589
18. Boutin C, Schlessler M, Frenay V, Astoul P (1998) Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 12:972-981
19. Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A et al (1998) Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 11:1021-1027
20. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Zuch C (1997) Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study. *Am J Ind Med* 32:445-449
21. Greenberg SD (1992) Benign asbestos-related pleural disease. In: Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (eds) Pathology of asbestos-associated diseases. Little Brown, Boston, pp 165-187
22. Mitchev K, Dumortier P, De Vuyst P (2002) 'Black Spots' and hyaline pleural plaques on the parietal pleura of 150 urban necropsy cases. *Am J Surg Pathol* 26:1198-1206
23. Boutin C, Dumortier P, Rey F et al (1996) Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 153:444-449
24. Rusch VW (1995) A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 108:1122-1128

Paolo Noceti, Marco Nosenzo

INTRODUZIONE

DIAGNOSI

- Tecniche biotiche percutanee
- Toracosopia medica
- Versamento pleurico e tumore polmonare

- Versamento pleurico metastatico non polmonare
- Versamento pleurico e linfoma
- Versamento pleurico e broncoscopia

TERAPIA

INTRODUZIONE

Il riscontro di cellule maligne nel liquido pleurico è indicatore di malattia tumorale disseminata o avanzata, evento clinico quindi sfavorevole, poiché condizionante la qualità di vita e l'aspettativa di sopravvivenza del paziente, ridotta mediamente a 3-12 mesi, in relazione peraltro allo stadio e alla sede della neoplasia primitiva [1-4].

Nei pazienti affetti da tumore primitivo non ad origine pleurica, il riscontro di versamento maligno secondario appare piuttosto frequente, con evidenze autoptiche del 15% [5].

Nell'uomo la neoplasia che più frequentemente determina il coinvolgimento pleurico è il tumore del polmone, con una percentuale del 37%-38%. Nella femmina è la neoplasia della mammella a determinare la maggior percentuale di riscontro, circa 17% dei casi [6, 7]. Il linfoma rappresenta la terza patologia che determina la comparsa di versamento pleurico maligno, con una incidenza del 12%-17%. In un'altra casistica [8], il tumore del polmone è la causa più frequente di versamento pleurico maligno (17%-56%), seguito dalla mammella (15%-38%), dal linfoma (6%-17%), ovaio (7%-16%), apparato gastroenterico (3%-6%) e non identificato (5%-10%). Globalmente le neoplasie del polmone e della mammella sostengono, pertanto, circa il 50%-65% di tutti i versamenti neoplastici secondari (Tabella 1) [9]. Al tempo stesso i versamenti neoplastici secondari costituiscono circa il 42%-77% di tutti i versamenti essudatizi [9, 10].

Tabella 1. Sede del tumore primario nei pazienti con versamento pleurico maligno

Tumore primario (sede)	Salzer [7] (n=95)	Chernow [1] (n=96)	Johnston [14] (n=472)	Sears [2] (n=592)	Hsu [15] (n=785)	Totale (%)
Polmone	42	32	168	112	410	764 (37,5)
Mammella	11	20	70	141	101	343 (16,8)
Linfoma	11	//	75	92	56	234 (11,5)
App. gastro-intestinale	//	13	28	32	68	141 (6,9)
App. genitourinario	//	13	57	51	70	191 (9,4)
Altri	14	5	26	88	15	148 (7,3)
Sede ignota	17	13	48	76	65	219 (10,7)

Con il termine di “versamenti paramaligni” si definiscono quei versamenti non correlati alla diretta invasione pleurica della neoplasia, ma sequenziali a meccanismi di coinvolgimento indiretto (polmonite post-ostruttiva, atelettasia, drenaggio linfatico ridotto) [11, 12].

■ DIAGNOSI

La diagnosi del versamento pleurico non è sempre agevole con i dati clinici, radiologici e di laboratorio (indagini chimiche e citologiche sul liquido pleurico), per cui frequente è il ricorso a tecniche diagnostiche di tipo invasivo. La citologia rappresenta la più semplice metodica di possibile diagnosi. Le percentuali di risposta sono variabili, mediamente tra 40% e 80% dei casi con una media del 60% [13-19]. La ripetizione di più di due toracentesi, al fine di aumentarne il rendimento diagnostico, non trova indicazione [20, 21]. Nella Tabella 2 sono riportate le percentuali di sensibilità della citologia nei versamenti maligni secondari [22]. La variabilità della risposta citologica trova logica correlazione con l'estensione pleurica della patologia ed il relativo grado di esfoliazione cellulare.

Tabella 2. Sensibilità della citologia del liquido pleurico nei versamenti pleurici maligni

Autore	N pazienti	Sensibilità, %
Salzer [7]	271	72,6
Prakash [16]	414	57,6
Nance [19]	385	71,0
Hirsch [18]	300	53,8
Totale	1370	61,6

Tecniche biottiche percutanee

Nei versamenti pleurici maligni la sensibilità della biopsia percutanea risulta inferiore a quella della citologia, con percentuali oscillanti tra il 40%-75% [16, 23-25]. Come già descritto in altro capitolo, la metodica biottica viene condotta utilizzando gli aghi di Abrams e di Cope, entrambi con sostanziale sovrapponibilità di risultato [24, 26].

Ricorrendo alla metodica biottica percutanea nei pazienti con citologia pleurica negativa, si ottiene un incremento nella diagnosi di malignità pleurica solo del 7%-12% [16, 23]. La sensibilità sostanzialmente bassa della metodica trova relazione [27] con: 1) possibile stadio precoce della malattia e sequenziale limitata estensione; 2) distribuzione delle lesioni in zone anatomiche poco accessibili; 3) frequente coinvolgimento metastatico soprattutto della pleura viscerale; 4) scarso addestramento dell'operatore. Si raccomandano, comunque, almeno quattro prelievi biottici percutanei al fine di ottimizzare la resa diagnostica della manovra [28]. Dallo studio di Loddenkemper [29], condotto su 208 pazienti con versamento pleurico maligno, la combinazione della tecnica citologica più quella percutanea permetteva di raggiungere una resa diagnostica pari al 74% (sola citologia del 62%, sola biopsia percutanea del 44%, toracosopia medica 95%). Altre casistiche riportano risultati sovrapponibili [30].

In particolari condizioni di patologia pleurica (lesioni solide con o senza versamento), con immagini radiologiche pleuriche localmente patologiche, il prelievo biottico percuta-

neo potrà essere guidato da scansioni TAC, con una sensibilità diagnostica del 77%-88% [31-33]. Tale approccio può essere raccomandato soprattutto per quei pazienti non eleggibili alla toracosopia.

Toracosopia medica

La toracosopia medica deve essere condotta in quei pazienti con versamento indeterminato, in cui precedenti metodiche diagnostiche meno invasive (es. citologia) non abbiano consentito di definire la natura del versamento pleurico: la sua sensibilità diagnostica media è del 95%, variando tra 92% e 98% [28, 34, 35], risultando pertanto la più accurata delle metodiche a nostra disposizione (Tabella 3) [36].

Tabella 3. Sensibilità diagnostica nei versamenti pleurici della citologia, della agobiopsia pleurica e della toracosopia medica, singolarmente o in combinazione

Metodica	Sensibilità %
Citologia liquido pleurico	62
Agobiopsia pleurica	44
Toracosopia medica	95
Citologia e toracosopia combinate	96
Agobiopsia pleurica e citologia combinate	74
Citologia+agobiopsia+toracosopia medica	97

La toracosopia medica, condotta in anestesia locale, si dimostra sicura e ben tollerata, con bassa percentuale di complicanze, sovrapponibili a quella dell'agobiopsia percutanea, e di mortalità stimata inferiore allo 0,5% [37]. Tutto ciò se si procede nel rispetto delle appropriate indicazioni cliniche, della attenta valutazione delle controindicazioni relative e assolute, e della applicazione corretta della tecnica operativa. Permette di ricavare elementi macroscopici delle sierose pleuriche e delle altre strutture toraciche utili a definire una estensione della patologia neoplastica (stadiazione), di mirare i prelievi bioptici (che devono essere multipli) con relativa adeguatezza del campionamento; è inoltre possibile effettuare, sul materiale bioptico, le determinazioni dei recettori ormonali nei tumori ormono-dipendenti [38] e meglio definire la citoarchitettura del linfoma. Al tempo stesso la toracosopia può escludere la malignità di versamenti pleurici fino a quel momento indeterminati.

La possibilità di ottenere falsi negativi sui prelievi bioptici pleurici è solitamente correlabile alla scarsa esperienza dell'operatore che potrebbe eseguire campionamenti inadeguati per numero e sede, oppure per presenza di aderenze che non permettono di raggiungere la sede della neoplasia [20, 39, 40]. In quei limitati casi in cui o non sia possibile effettuare la toracosopia medica o non si sia raggiunta la diagnosi, sarà indicato procedere a VATS o a biopsia chirurgica [41].

I principali aspetti morfologici delle lesioni pleuriche sono frequentemente sovrapponibili a quelli riscontrati nella patologia pleurica maligna primitiva (mesotelioma), mentre vi possono essere differenze in relazione alla sede (coinvolgimento dell'emidiaframma e delle scissure) e alla molteplicità morfologica delle lesioni (Tabella 4).

Tabella 4. Diagnosi differenziale endoscopica tra mesotelioma pleurico maligno e metastasi neoplastiche pleuriche

Aspetti endoscopici	Mesotelioma	Metastasi
Placche fibro-ialine	Sì	No
Coinvolgimento emidiaframma	Sempre	A volte
Quadranti costali interessati	Medio-inferiori	Tutti
Coinvolgimento isolato scissure	Sì	No
Emidiaframma rigido	Sì	No
Lesioni miste	Frequenti	Rare

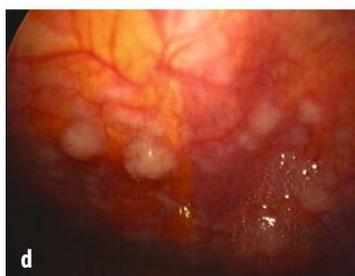
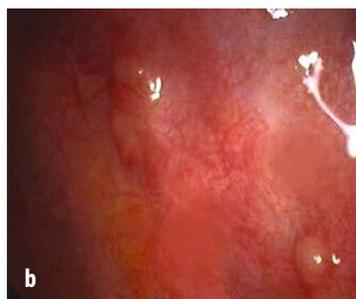
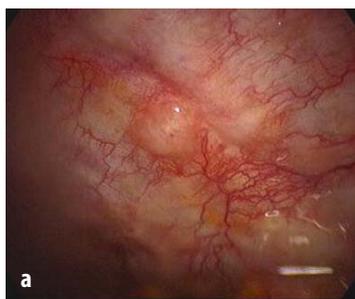
Vengono descritti i seguenti aspetti endoscopici:

- quadro flogistico aspecifico*, riferibile ad una diffusa iperemia e di ispessimento pleurico, con possibili irregolarità di superficie di tipo granuleggiante (Fig. 1);
- quadro di nodulazione* caratterizzato da noduli di piccole dimensioni (al di sotto di 1 cm di diametro, con caratteristiche solide e tondeggianti, ad estensione variabile, spesso disseminati (Fig. 2);
- quadro di vegetazione* in cui le lesioni pleuriche appaiono più voluminose, superiori ai 10 mm, frequentemente con-



Fig. 1. Quadro flogistico aspecifico: metastasi da carcinoma della mammella (pleura parietale anteriore)

Fig. 2 a-e. Quadro di nodulazione. (a) Metastasi da carcinoma della mammella. (b) Metastasi da carcinoma polmonare. (c) Metastasi da carcinoma renale. (d) Metastasi da neoplasia del colon. (e) Metastasi da neoplasia vescicale



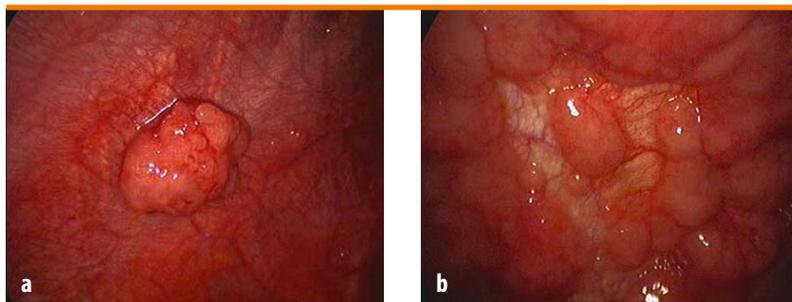


Fig. 3 a, b. Quadro di vegetazione. (a) Metastasi da carcinoma del rene. (b) Metastasi da carcinoma polmonare

fluenti, a volte con aspetto a massa (Fig. 3);

- d) *quadro di ispessimento-pachipleurite* definito da aree di ispessimento pleurico, solitamente biancastro, poco vascolarizzate, di alcuni millimetri o esteso, con possibile irregolarità di superficie (Fig. 4).



Fig. 4. Quadro di ispessimento pleurico: metastasi da carcinoma dell'ovaio

Versamento pleurico e tumore polmonare

La toracosopia medica è uno strumento indispensabile nella definizione del parametro T allorché il tumore del polmone si associa a versamento pleurico, citologicamente negativo per malignità.

Canto et al. [42] ha riscontrato come in 78 pazienti portatori di neoplasia polmonare con citologia negativa solo 14 (17,9%), dopo esecuzione della toracosopia medica, potevano accedere alla chirurgia, individuando localizzazioni pleuriche in 64 degli altri pazienti. Risultati analoghi vengono riportati nei lavori di Rodriguez Panadero [43], Decker et al. [44], Weissberg et al. [45].

Da questi dati, pertanto, si rileva come l'indagine possa svolgere un ruolo fondamentale nella stadiazione del tumore polmonare e nell'orientare il management del paziente [34], e sia da anteporre alla toracotomia chirurgica, proprio in considerazione della buona tollerabilità, della limitata invasività, e del suo basso costo. Vi è da sottolineare infine come esiste una certa difficoltà ad interpretare la natura istologica sui campioni pleurici esaminati estemporaneamente al congelatore [46].

Versamento pleurico metastatico non polmonare

I tumori extratoracici che più frequentemente si associano a metastasi pleurica sono quelli della mammella, dell'ovaio e dello stomaco, anche se qualsiasi tumore primitivo extratoracico può determinare un versamento pleurico maligno. In circa 7% dei pazienti che presentano versamento pleurico maligno non è possibile riconoscere la sede del tumore primitivo.

Il carcinoma mammario è la seconda causa di versamento pleurico metastatico: su 601 pazienti, il 48% presentava liquido pleurico [47]. Il versamento, a volte bilaterale, è più spesso monolaterale [48, 49]. Nel carcinoma mammario è prevalentemente dallo stesso lato del tumore.

Questa maggiore incidenza indica che la diffusione neoplastica avviene più spesso per via linfatica, come dimostrato da studi autoptici [50]. Il versamento pleurico è più frequente nei pazienti con disseminazione linfangitica rispetto a quelli senza linfangite [48].

Nelle metastasi pleuriche secondarie a neoplasia mammaria, frequentemente le lesioni sono situate sulla pleura parietale nelle regioni anteriori, difficilmente raggiungibili dalle metodiche di prelievo diverse dalla toracosopia. Nei tumori ormodipendenti è assai importante valutare i recettori ormonali per una corretta scelta terapeutica [38].

La toracosopia rappresenta anche in questo caso la metodica di prima scelta, sia per la diagnosi che per la terapia nei confronti del versamento pleurico, che spesso ha un'elevata tendenza a recidivare.

Versamento pleurico e linfoma

Circa il 10% dei versamenti pleurici maligni sono secondari a linfoma. È stato stimato che il 20%-30% dei pazienti con linfoma hanno un versamento pleurico o ascitico nel corso della loro malattia. Non vi sono evidenze in letteratura in cui si dimostri una incidenza differente tra i diversi tipi di linfoma.

In una serie di 335 pazienti con linfoma di Hodgkin, viene riscontrato un versamento pleurico nel 16% dei casi [51]. L'autopsia di 51 pazienti ha evidenziato nel 39% versamento pleurico, nel 29% invasione diretta della pleura parietale e nel 74% dei linfonodi ilo-mediastinici. Il linfoma di Hodgkin è in grado di coinvolgere la pleura senza concomitante versamento pleurico.

Nel linfoma non-Hodgkin il versamento pleurico viene riportato nel 20% dei pazienti. In 55 autopsie, 38% avevano versamento pleurico, 30% invasione della pleura parietale e 65% interessamento dei linfonodi ilo-mediastinici [51]. In un altro studio [52], in 19 pazienti il versamento pleurico era la sola manifestazione radiografica del torace: in 17 vi era evidenza di una diretta invasione neoplastica della pleura. Il versamento pleurico nel linfoma non-Hodgkin è determinato principalmente dall'interessamento diretto della pleura da parte del tumore. L'utilizzo della TC può contribuire ad evidenziare l'invasione pleurica o extrapleurica [53].

Il liquido pleurico non dimostra particolari caratteristiche: può essere sieroso, sieroematico o ematico; la presenza di sangue suggerisce una localizzazione pleurica, mentre l'aspetto sieroso è indicativo di ostacolato drenaggio linfatico. Il chilotorace, non comune, è secondario alla ostruzione del dotto toracico. Solitamente il liquido è un essudato, anche se vi sono segnalazioni di basso dosaggio di proteine in pazienti con linfoma di Hodgkin.

L'analisi del liquido pleurico per cellule maligne ha scarso valore nella diagnosi di linfoma, rispetto alle altre neoplasie. La diagnosi di linfoma è usualmente formulata dalla biopsia di un linfonodo o di altro tessuto. Sui campioni di liquido pleurico di pazienti con linfoma di Hodgkin, bassa è la percentuale di riscontro di cellule maligne. L'impiego di tecniche immunocitochimiche ed immunoistochimiche possono contribuire alla diagnosi definitiva [54, 55]; nei casi indeterminati, la toracosopia diventa lo strumento ottimale per una diagnosi di certezza, congiuntamente ad una eventuale terapia palliativa sulla recidiva del versamento, in una malattia non responsiva ad ogni altro trattamento specifico [52, 56, 57].

Versamento pleurico e broncoscopia

Vari autori hanno condotto studi sul ruolo della broncoscopia nel versamento pleurico non determinato [58, 59]. Upham et al. [60] su 245 pazienti, che non presentavano né emottisi né im-

magini polmonari radiografiche sospette per patologia neoplastica, e Feinsilver et al. [61] su 70 pazienti con caratteristiche sovrapponibili, hanno riportato una sensibilità diagnostica della broncoscopia inferiore al 5%.

L'indagine pertanto non trova raccomandazione di routine, ma dovrebbe essere riservata a casi particolari in cui: 1) sia presente sintomo polmonare (es. emottisi); 2) alle tecniche radiografiche siano evidenti concomitanti lesioni polmonari; 3) in presenza di aspetti atelettasici non in relazione al versamento pleurico (alla radiografia standard del torace, assente lo sbandamento mediastinico controlaterale in abbondante versamento pleurico); 4) sia necessario il controllo della pervietà delle vie bronchiali in previsione di un trattamento pleurodesico.

■ TERAPIA

Il trattamento medico locale del versamento pleurico maligno secondario recidivante trova indicazione al fine di migliorare la qualità di vita del paziente, laddove abbiano già fallito le varie metodiche terapeutiche della neoplasia primitiva. L'obiettivo appare pertanto quello di controllare la dispnea ingravescente, di evitare frequenti toracentesi e di limitare la grave perdita proteica, tutti eventi che condizionano negativamente lo stato clinico del malato.

In altro capitolo dedicato sono già state esposte le possibili opzioni del *management* del versamento pleurico recidivante maligno. Ad oggi l'approccio toracoscopico ed il concomitante utilizzo del talco come agente sclerosante appare la procedura raccomandabile, con percentuali di successo tra il 90%-94%. Molteplici sono gli studi attestanti l'efficacia terapeutica della procedura [62-68].

È importante sottolineare come la scelta del trattamento pleurodesico debba sempre seguire alla corretta selezione del paziente, secondo le comuni raccomandazioni:

- i precedenti trattamenti abbiano fallito;
- il paziente risente in modo favorevole dello svuotamento del liquido;
- siano presenti i requisiti a che il polmone possa riespandersi (non "trapped lung");
- il paziente presenti discreta o buona aspettativa di sopravvivenza.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Chernow B, Sahn SA (1977) Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med* 63:695-702
2. Sears D, Hajdu SI (1987) The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 31:85-97
3. Molengraaf van de FJJM, Vooijs GP (1989) Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 33:911-916
4. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al (1994) Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 12:1272-1280
5. Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez-Mejias J (1989) Pleural metastatic tumours and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a postmortem series. *Eur Respir J* 2:366-369
6. Di Bonito L, Falconieri G, Colautti I, et al (1992) The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 36:329-332
7. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS (1975) Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 67:536-539
8. Fenton K (1995) Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg* 170:69-74
9. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N, on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee (2003) BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 58[Suppl II]:ii29-ii38
10. Meyer PC (1966) Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 21:437-443

11. Andrews BS, Arora NS, Shadforth MF, Goldberg SK, Davis JS (1981) The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 124:115-120
12. Canto A, Amau A, Galbis J, et al (1996) The so-called malignant pleural effusion: a new review of direct data obtained with diagnostic pleuroscopy. *Arch Bronconeumol* 32:453-458
13. Sahn SA (1997) Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 10:1907-1913
14. Johnston WW (1985) The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 56:905-909
15. Hsu C (1987) Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diag Cytopathol* 3:8-12
16. Prakash UBS, Reiman HM (1985) Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 60:158-164
17. Starr RL, Sherman ME (1991) The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Acta Cytol* 35:533-537
18. Hirsch A (1979) Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 34:106-112
19. Nance KV, Shermer RW, Askin FB (1991) Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 4:320-324
20. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P (1981) Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 124:588-592
21. Garcia L (1994) The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 7:665-668
22. Maskell NA, Butland RJA, on behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 58[Suppl II]:ii8-ii17
23. Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A et al (1983) Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: inpatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 127[Suppl 4]:114
24. Poe RH, Israel RH, Utell MJ et al (1984) Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 144:325-328
25. Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB et al (1990) Cytological and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 150:1190-1194
26. Morrone N, Algranti E, Barreto E (1987) Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. *Chest* 92:1050-1052
27. Canto A, Ravis J, Saumench J et al (1983) Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 84:176-179
28. Mungall IP, Cowen PN, Cooke NT et al (1980) Multiple pleural biopsy with the Abrams needle. *Thorax* 35:600-602
29. Loddenkemper R (1998) Thoracoscopy: state of the art. *Eur Respir J* 11:213-221
30. Canto A, Blasco E, Casillas M et al (1977) Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. *Thorax* 32: 550-554
31. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO (2003) Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for the diagnosis of pleural malignancy in pleural effusions: A randomised controlled trial. *Lancet* 361:1326-1330
32. Adams RF, Gleeson FV (2001) Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 120:1798-1802
33. Adams RF, Gleeson FV (2001) Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 219:510-514
34. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW et al (1995) The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 108:828-841
35. Page RD (1989) Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 48:66-68
36. ATS Statement (2000) Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1987-2001
37. Viskum K, Enk B (1981) Complications of thoracoscopy. *Poumon Cœur* 37:25-28
38. Schwarz C, Lubbert H, Rahn W et al (2004) Medical thoracoscopy: hormone receptor content in pleural metastases due to breast cancer. *Eur Respir J* 24:728-730
39. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (1991) *Practical thoracoscopy*. Springer-Verlag, Berlin
40. Loddenkemper R, Boutin C (1993) Thoracoscopy: diagnostic and therapeutic indications. *Eur Respir J* 6:1544-1555
41. Ryan CJ, Rodgers RF, Uni UK, Hepper NG (1981) The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 56:145-149
42. Canto A, Ferrer G, Romagosa V et al (1985) Lung cancer and pleural effusion: clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 87:649-652
43. Rodriguez Panadero F (1995) Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. *Ann Oncol* 6:525-527

44. Decker DA, Dines DE, Payne WS (1978) The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 74:640-642
45. Weissberg D, Kaufmann M, Schwecher I (1981) Pleuroscopy in clinical evaluation and staging of lung cancer. *Poumon Cœur* 37:241-243
46. Mathur PN, Boutin C, Loddenkemper R (1994) Medical thoracoscopy: technique and indications in pulmonary medicine. *J Bronchology* 1:228-239
47. Fracchia AA, Knapper WH, Carey JT, Farrow JH (1970) Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. *Cancer* 26:626-629
48. Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, Beattie EJ Jr (1967) Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 94:483-488
49. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, Blamey RW (1994) Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Europ J Surg Oncol* 20:33-36
50. Thomas JM, Redding WH, Sloane JP (1979) The spread of breast cancer: importance of the intrathoracic lymphatic route and its relevance to treatment. *Br J Cancer* 40:540-547
51. Vieta ID, Craver LF (1941) Intrathoracic manifestation of the lymphomatoid diseases. *Radiology* 37:138
52. Celikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, Strauchen JA (1992) Pleural effusion in non-Hodgking's lymphoma. *Chest* 101:1357-1360
53. Aquino SL, Chen MY, Kuo WT, Chiles C (1999) The CT appearance of pleural and extrapleural disease in lymphoma. *Clin Radiol* 54:647-650
54. Dunphy CH (1996) Combined cytomorphologic and immunophenotypic approach to evaluation of effusion for lymphomatous involvement. *Diagn Cytopathol* 15:427-430
55. Das DK, Chowdhury V, Kishore B et al (1999) CD-30 (Ki-1)-positive anaplastic large cell lymphoma in a pleural effusion. A case report with diagnosis by cytomorphologic and immunocytochemical studies. *Acta Cytol* 43:498-502
56. Alifano M, Guggino G, Gentile M et al (1997) Management of concurrent pleural effusion in patients with lymphoma: thoracoscopy a useful tool in diagnosis and treatment. *Monaldi Arch Chest Dis* 52:330-334
57. Mares DC, Mathur PN (1998) Medical thoracoscopic talc pleurodesis for chylothorax due to lymphoma: a case series. *Chest* 114:731-735
58. Kelly P, Fallouh M, O'Brien A, Clancy L (1990) Fiberoptic bronchoscopy in the management of lone pleural effusion: a negative study. *Eur Respir J* 3:397-398
59. Poe RH, Levy PC, Israel RH et al (1994) Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: a study in patients with idiopathic pleural effusions. *Chest* 105:1663-1667
60. Upham JW, Mitchell CA, Armstrong JG et al (1992) Investigation of pleural effusion: the role of bronchoscopy. *Aust N Z J Med* 22:41-43
61. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS (1986) Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 90:516-519
62. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA (1994) Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 120:56-64
63. Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA, Rubens DS (1989) Comparison of intracavitary bleomycin and talc for the control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg* 76:1266-1267
64. Kennedy L, Rusch VW, Strange C et al (1994) Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 106:342-346
65. Patz EF, McAdams HP, Erasmus JJ et al (1998) Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 113:1305-1311
66. Bennett R, Maskell N (2005) Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 11:296-300
67. Lee YC, Light R (2004) Management of malignant pleural effusions. *Respirology* 9:148-156
68. Shaw P, Agarwall R (2004) Pleurodesis for malignant pleural effusions. *ACP J Club* 141:43

51 La biopsia polmonare toracoscopica

Gian Franco Tassi, Pier Luigi Aliprandi

■ INTRODUZIONE

■ LA BIOPSIA TORACOSCOPICA CON PINZA

- Indicazioni
- Strumentario e tecnica
- Risultati e complicazioni

■ LA BIOPSIA TORACOSCOPICA

CON RESEZIONE DI PARENCHIMA

- Strumentario e tecnica
- Risultati e complicazioni
- CONCLUSIONI

■ INTRODUZIONE

La biopsia toracoscopica del parenchima polmonare è una metodica la cui utilità nella diagnosi delle pneumopatie sia diffuse che localizzate può dirsi ormai acquisita [1-4]. Meno unanime resta invece il consenso circa le tecniche da adottare, essendo oggi disponibili sia i prelievi polmonari con pinza che la resezione di parenchima con suturatrice meccanica (stapler). Dal lato della prima, introdotta nell'uso da toracoscopisti pneumologi [5, 6] e divenuta metodica importante della toracoscopia medica [1], vi sono le piccole dimensioni dei prelievi [7], ma anche l'esecuzione in anestesia locale ed i costi più contenuti. Da quello seconda della stanno le maggiori dimensioni dei frammenti tissutali, paragonabili a quelli della chirurgia a torace aperto [8], ma anche la necessità di un'anestesia generale con intubazione a doppio lume ed i costi elevati dello strumentario e della sala operatoria [1], necessaria, trattandosi di metodica generalmente ritenuta chirurgica in quanto intervento di chirurgia endoscopica.

■ LA BIOPSIA TORACOSCOPICA CON PINZA

La biopsia polmonare con pinza, in corso di toracoscopia in anestesia locale è stata ripetutamente descritta come tecnica facente parte integrante della metodica oggi denominata toracoscopia medica [5, 6, 9-13]. Con l'avvento della toracoscopia chirurgica (VATS) la sua utilizzazione si è notevolmente ridotta in particolare nella diagnosi delle pneumopatie infiltrative diffuse [14]. Rimane però senza dubbio, per gli pneumologi interventisti, la necessità di mantenere familiarità con una tecnica che può risultare tuttora utile come dimostrato da contributi anche recenti [15].

Indicazioni

Nel corso degli anni la biopsia toracoscopica con pinza è stata utilizzata: per la diagnosi delle pneumopatie localizzate (noduli e masse); per la diagnosi delle pneumopatie diffuse; per la

biopsia della pleura viscerale e del polmone in pazienti con versamenti pleurici cronici da mesotelioma e tumori metastatici e per la stadiazione del mesotelioma [5, 6, 14].

La biopsia polmonare con pinza nella diagnosi delle nodulazioni polmonari e delle lesioni circoscritte della parete toracica è stata utilizzata solo occasionalmente, come dimostrano i limitati contributi in proposito rintracciabili in letteratura [5, 16-18]. Nell'esperienza della Lungenklinik Heckeshorn di Berlino [14] le pneumopatie localizzate sono passate dal 12% (1971-1979) al 6% (1980-1988) e al 3% (1995-1996), mentre le lesioni della parete toracica che erano il 6% (1971-1979) sono divenute il 5% (1980-1988), e si sono ridotte al 2,5% nel 1995-1996. Esse oggi vedono come approccio elettivo, la chirurgia toroscopia video-assistita (VATS), eventualmente preceduta da un'agobiopsia transtoracica [19], per la possibilità di diagnosi e rimozione simultanea della lesione [20, 21].

La diagnosi delle pneumopatie infiltrative diffuse sia nell'immunocompetente [22] che nell'immunocompromesso [23] in caso di mancata definizione diagnostica con il lavaggio bronco-alveolare e la biopsia transbronchiale è stata un campo di ampia applicazione della metodica fino ad anni recenti [15]. Molte affezioni sono state indagate [6] come le granulomatosi polmonari, la linfoangite carcinomatosa, le polmoniti interstiziali idiopatiche. Queste indicazioni tuttavia si sono progressivamente ridotte negli anni recenti, come testimoniato dalla riduzione negli anni '90 dei contributi in letteratura [15, 24, 25] e dalla già citata esperienza della Lungenklinik Heckeshorn di Berlino [14] dove la toroscopia per pneumopatie diffuse che veniva effettuata nel 22% dei casi nel periodo 1971-1979 si è ridotta all'8% nel periodo 1980-1988 ed è scesa all'1% nel 1995-1996. Questa diminuzione può essere spiegata in vari modi: da un lato il miglioramento delle tecniche di diagnostica per immagini che talora rendono superflua la biopsia, dall'altro l'affermarsi della biopsia con resezione di tessuto in toroscopia chirurgica video-assistita (VATS) che, pur in assenza di linee guida e studi randomizzati controllati è diventata la tecnica di elezione per la biopsia polmonare quando il lavaggio bronco-alveolare e la biopsia transbronchiale non consentono la diagnosi [2, 3, 26].

La biopsia della pleura viscerale e del polmone in pazienti con versamento e coinvolgimento pleurico viscerale o pneumopatia diffusa associata mantiene, invece, ancora una sua importanza e significatività. Può essere utilizzata [6] nei pazienti con versamenti pleurici cronici da mesotelioma e tumori metastatici, nella sospetta linfoangite carcinomatosa e nella sospetta asbestosi polmonare. Non va dimenticato infatti che, se i versamenti pleurici oggi rappresentano circa il 90% delle toroscopie mediche [14], spesso vi è coesistenza di versamento e patologia polmonare diffusa. Ciò vale in particolare per il mesotelioma nel quale l'identificazione di un coinvolgimento della pleura viscerale, necessariamente fondato sulla biopsia polmonare, ha un importante valore prognostico [27]. È stata infatti dimostrata la diversa evoluzione dei casi con localizzazione esclusivamente parietale e diaframmatica rispetto a quelli con compromissione viscerale, così come la diversa prognosi del coinvolgimento viscerale limitato, rispetto all'interessamento viscerale esteso. Di conseguenza nel sistema di stadiazione TNM elaborato dall'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) [28] sono state distinte un'estensione neoplastica T1a (pleura parietale e diaframmatici), T1b (pleura viscerale localmente coinvolta) e T2 (pleura viscerale diffusamente coinvolta).

Strumentario e tecnica

Per il prelievo di tessuto polmonare si utilizza un'apposita pinza da parenchima. Con essa si afferra il polmone e si effettua una trazione sul tessuto [6] che viene così asportato. Si può anche ricorrere ad una pinza coagulante (Fig. 1) collegata ad un elettrobisturi e prelevare il fram-

mento parenchimale mediante una breve diatermocoagulazione di 80-100 W che cicatrizza la breccia polmonare (Fig. 2) garantendo aerostasi ed emostasi [6]. Nel primo caso si usa una pinza portaottiche ed è sufficiente una sola porta d'entrata. Nel secondo caso sono necessarie due porte: una per il toracoscopio ed una per la pinza coagulante che viene fatta passare attraverso un tre quarti di plastica o un tre quarti metallico elettricamente isolato introdotto in un diverso spazio intercostale.

Più recentemente [29] la tecnica minitoroscopica ha permesso l'utilizzazione di una pinza da 5 mm e di una miniottica con una sola porta di entrata da 8 mm.

La palpazione del parenchima consente di rilevare le zone patologiche, essendo le aree tumorali di consistenza più elevata rispetto al tessuto polmonare normale. Le metastasi pleuriche sono generalmente rilevate, mentre le formazioni neoplastiche polmonari determinano una retrazione della superficie viscerale. Le biopsie devono essere fatte in aree lontane sia dalle scissure interlobari, che contengono le vene mediastiniche e scissurali, che da formazioni bollose e cistiche. È possibile effettuare prelievi (Fig. 2) su più aree e differenti lobi ed ottenere frammenti di dimensioni comprese fra 3 e 5 mm con peso di 5-10 mg. A conclusione dell'indagine è indispensabile posizionare un drenaggio che viene mantenuto "a caduta", per controllare eventuali sanguinamenti e perdite aeree, fino a completa riespansione polmonare documentata radiologicamente.



Fig. 1. Tessuto polmonare nella pinza coagulante



Fig. 2. Cicatrice da prelievo polmonare con pinza coagulante

Risultati e complicazioni

Le esperienze pubblicate (12, 13, 15) sono concordi nell'attribuire a questa tecnica una resa diagnostica elevata. In particolare nelle pneumopatie diffuse la sensibilità delle biopsie toracoscopiche con pinza è risultata (Tabella 1) sostanzialmente comparabile a quella delle biopsie chirurgiche in VATS (Tabella 2). La qualità dei campioni, esaminata in alcuni studi [7], è risultata di buona qualità, pur se poco rappresentativa delle strutture vascolari, e infatti le malattie vascolari polmonari non sono una buona indicazione per la biopsia toracosopia con pinza [15]. Gli artefatti da coagulazione generalmente non sono un problema (solo il 14% in una recente casistica [15]) e possono essere evitati limitando il tempo di coagulazione a 1-2 secondi e non superando la potenza di 100 W [6]. Nelle pneumopatie circoscritte (noduli e masse), come già ricordato oggetto di limitate e non recenti casistiche [5, 16-18], la sensibilità diagnostica è risultata inferiore al 50% [17]. Nel mesotelioma, per la stadiazione basata sul coinvolgimento della pleura viscerale, il ruolo della biopsia polmonare con pinza è stato dimostrato, con percentuali di resa superiori al 90% [6, 30]. Anche il coinvolgimento della pleura viscerale nelle neoplasie metastatiche, per dimostrare il quale la biopsia è talora necessaria, è frequente, essendo stato dimostrato in oltre l'85% dei casi [31, 32]. Ugualmente la biopsia polmonare con pinza può essere utile per documentare l'esistenza di un'asbestosi in presenza di versamento [6].

Tabella 1. Biopsia toracoscopica con pinza nelle pneumopatie diffuse

Autore	Anno	N pazienti	Toracosopia	Resa diagnostica	Durata drenaggio
Dijkman [33]	1982	63	Medica	90%	4,5 gg (media)
Boutin [41]	1982	75	Medica	92%	3,4 gg (media)
Schaberg [22]	1989	419	Medica	85%	4,5 gg (media)
Keller [25]	1993	30	Medica	97%	5,3 gg (media)
Vaanstenkiste [15]	1999	24	Medica	75%	4,5 gg (media)

Tabella 2. Biopsia toracoscopica in VATS nelle pneumopatie diffuse

Autore	Anno	N pazienti	Toracosopia	Resa diagnostica	Durata drenaggio
Bensard [8]	1993	22	VATS	95 %	1,4 gg (media)
Krasna [34]	1995	26	VATS	100%	1,3gg (media)
Ravini [35]	1998	65	VATS	86%	2,4 gg (media)
Zegdi [36]	1998	64	VATS	92%	2,4 gg (media)
Ayed [37]	2003	79	VATS	96%	2 gg (media)

Le complicazioni della metodica sono state rappresentate da perdite d'aria, con incidenza compresa fra il 4,1% [6] e il 14% [33] non molto diversa da quella delle casistiche chirurgiche [8, 34-37]. Minima è risultata l'incidenza di sanguinamenti significativi ed eccezionale è stata la mortalità [6].

■ LA BIOPSIA TORACOSCOPICA CON RESEZIONE DI PARENCHIMA

La biopsia toracoscopica con resezione di parenchima polmonare mediante suturatrice meccanica (EndoGIA), essendo un procedura endoscopica che richiede l'anestesia generale, è generalmente ritenuta di pertinenza chirurgica [6]. Rappresenta attualmente la procedura di scelta

nell'approccio chirurgico al nodulo polmonare solitario in soggetti a rischio neoplastico medio-elevato che non presentano controindicazioni all'intervento. In questi soggetti alla fase biopica segue, dopo esame estemporaneo, una successiva fase resettiva in VATS o toracotomia [38].

La biopsia polmonare con suturatrice viene normalmente praticata in ambiente chirurgico nella diagnostica istologica delle pneumopatie diffuse [39] ma, da alcuni anni, alcuni pneumologi interventisti hanno cominciato ad utilizzare questa metodica [40].

Strumentario e tecnica

L'intervento viene effettuato in anestesia generale, ventilazione monopolmonare (tubo a doppio lume) con paziente in decubito laterale. Vengono effettuati tre accessi, solitamente in VI-VII spazio ascellare media ed in V-VI spazio ascellare posteriore e anteriore per l'introduzione dell'ottica, della pinza da presa e della suturatrice meccanica. Sotto visione endoscopica, con la pinza si apprezza indirettamente la consistenza dei tessuti; ricercata la sede apparentemente più significativa, si richiudono delicatamente le branche, mantenendo in sospensione il polmone. Si introduce anche l'EndoGIA e si aprono le sue due branche, ponendole "a cavaliere" rispetto al lembo polmonare che viene trazionato mediante la pinza da presa. Si richiude la suturatrice controllando che la rima di sutura alla base del peduncolo polmonare sia interamente compresa tra le branche e che non siano intrappolate nella presa altre strutture circostanti. Si procede a contemporanea sutura con triplice fila di clips in titanio e sezione del parenchima polmonare, con distacco del frammento biopico (Fig. 3).



Fig. 3. Voluminoso frammento di tessuto polmonare ottenuto con suturatrice meccanica

Risultati e complicazioni

La sensibilità diagnostica delle biopsie toracoscopiche con suturatrice non è significativamente differente da quella ottenuta con biopsie toracotomiche [39] o toracoscopiche con pinza elettrificata (Tabelle 1 e 2). La differenza che si rileva tra le due metodiche toracoscopiche, evidenziata dai dati delle tabelle è rappresentata dal maggior tempo di drenaggio e quindi di ospedalizzazione determinato dalle biopsie effettuate con pinza elettrificata (rispettivamente 2,4-5,3 e 1,3-2,4 giornate). Anche nella nostra esperienza l'esecuzione di biopsie polmonari con pinza

elettrificata ha determinato maggior durata di ricovero e più frequenti, seppure non gravi, complicanze (perdite aeree protratte-enfisema sottocutaneo). Nell'analisi delle due metodiche va segnalato il maggior costo dei materiali (in buona parte monouso) richiesto dalle biopsie polmonari con suturatrice che viene però controbilanciato da minor durata di degenza e minor frequenza di complicanze.

CONCLUSIONI

La biopsia polmonare toracoscopica con pinza si è dimostrata utile per l'elevata resa diagnostica sia nelle pneumopatie diffuse che nelle malattie del parenchima polmonare associate a versamento pleurico, mentre è risultata meno efficace nelle pneumopatie localizzate (noduli e masse).

Rimane da spiegare la sua scarsa diffusione fra gli pneumologi che effettuano la toroscopia medica. Probabilmente, per le pneumopatie diffuse ha giocato la convinzione che "*bigger is better*" [7], con riferimento alle dimensioni maggiori del prelievo biotico ottenibile con la resezione tissutale, mentre per le affezioni localizzate è prevalsa la chirurgia toracoscopia videoassistita (VATS), per la possibilità di diagnosi e rimozione simultanea della lesione.

Resta l'efficacia di questa metodica per la biopsia del polmone periferico, in particolare in presenza di versamento pleurico. Gli pneumologi interventisti devono perciò mantenere familiarità con questa tecnica, semplice e sicura, tuttora di grande utilità.

Per quanto riguarda la biopsia toracoscopica con resezione di parenchima, che, pur in assenza di linee guida e studi randomizzati controllati è diventata la tecnica di elezione per la biopsia polmonare nelle pneumopatie infiltrative diffuse, quando il lavaggio bronco-alveolare e la biopsia transbronchiale non consentono la diagnosi, pur rimanendo metodica praticata prevalentemente in ambito chirurgico, viene effettuata anche da pneumologi interventisti particolarmente esperti, in stretta collaborazione con i chirurghi toracici.

La stessa metodica, nelle affezioni localizzate (noduli e masse) è invece da ritenere di stretta pertinenza chirurgica per la frequente necessità di "conversione" dell'intervento toracoscopico in intervento a torace aperto in presenza di neoplasie broncogene che richiedono un trattamento chirurgicamente radicale.

BIBLIOGRAFIA

1. Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF et al (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 12:293-355
2. Reynolds HY (1998) Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. Chest 113:192-202
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304
4. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD (2003) The solitary pulmonary nodule. Chest 123:895-965
5. Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J (1985) Atlas of diagnostic thoracoscopy. Thieme, Stuttgart
6. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (1991) Practical thoracoscopy. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
7. Colt HG, Russack V, Shanks TG, Moser KM (1995) Comparison of wedge to forceps videothoracoscopic lung biopsy. Gross and histologic findings. Chest 107:546-550
8. Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, Simon JS (1993) Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. Chest 103:765-770
9. Mathur PN, Loddenkemper R (1995) Medical thoracoscopy. Role in pleural and lung diseases. Clin Chest Med 16:487-496
10. Loddenkemper R, Boutin C (1993) Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. Eur Respir J 6:1544-1555

11. Oldenburg FA Jr, Newhouse MT (1979) Thoracoscopy. A safe, accurate diagnostic procedure using the rigid thoracoscope and local anesthesia. *Chest* 75:45-50
12. Brandt HJ (1981) Biopsie pulmonaire sous contrôle visuel. *Poumon Cœur* 37:307-311
13. Mathur PN, Astoul P, Boutin C (1995) Medical thoracoscopy. Technical details. *Clin Chest Med* 16:479-486
14. Loddenkemper R (1998) Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J* 11:213-221
15. Vansteenkiste J, Verbeke E, Thomeer M et al (1999) Medical thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung disease: a prospective study of biopsy quality. *Eur Respir J* 14:585-590
16. Newhouse MT (1989) Thoracoscopy: diagnostic and therapeutic indications. *Pneumologie* 43:48-52
17. Raffenberg M, Mai J, Loddenkemper R (1990) Ergebnisse der Thorakoskopie bei lokalisierten Lungen- und Brustwandkrankheiten. *Pneumologie* 44[Suppl 1]:182-183
18. Raffenberg M, Schaberg T, Loddenkemper R (1992) Thorakoskopische Diagnostik pleuranaher Herdbefunde. *Pneumologie* 46:298-299
19. Yung RC (2003) Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am* 9:51-76
20. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE (1993) Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 56:825-830
21. Asamura H (1999) Thoracoscopic procedures for intrathoracic diseases: the present status. *Respirology* 4:9-17
22. Schaberg T, Süttmann-Bayerl A, Loddenkemper R (1989) Thorakoskopie bei diffusen Lungenkrankheiten. *Pneumologie* 43:112-115
23. Dijkman JH (1989) Thorakoskopie bei immunsupprimierten Patienten. *Pneumologie* 43:116-118
24. Marchandise FX, Vandenplas O, Wallon J, Francis C (1992) Thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung disease. *Acta Clin Belg* 47:165-169
25. Keller R, Ruff P, Hausmann M (1993) Thorakoskopische Lungenbiopsie in der Diagnostik von interstitiellen Lungenkrankheiten. *Pneumologie* 47:223-226
26. Rizzato G (1999) The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 5:284-286
27. Boutin C, Rey F, Gouvernet J et al (1993) Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 72:394-404
28. Rusch VW (1995) A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 108:1122-1128
29. Tassi GF, Marchetti GP (2003) Minithoracoscopy. A less invasive approach to thoracoscopy. *Chest* 124:1975-1977
30. Boutin C, Schlessler M, Frenay V, Astoul P (1998) Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 12:972-981
31. Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez Mejias J (1989) Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 2:366-369
32. Rodriguez-Panadero F (2000) Malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 55:17-19
33. Dijkman JH, van der Meer JW, Bakker W et al (1982) Transpleural lung biopsy by the thoracoscopic route in patients with diffuse interstitial pulmonary disease. *Chest* 82:76-83
34. Krasna MJ, White CS, Aisner SC et al (1995) The role of thoracoscopy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 59:348-351
35. Ravini M, Ferraro G, Barbieri B et al (1998) Changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J* 11:99-103
36. Zegdi R, Azorin J, Tremblay B et al (1998) Videothoracoscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg* 66:1170-1173
37. Ayed AK (2003) Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease. A prospective study. *J Cardiovasc Surg* 44:115-118
38. Fein A (2004) Management for the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med* 10:272-278
39. Miller JD, Urschel JD, Cox G et al (2000) A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 70:1647-1650
40. Aliprandi PL, Guarneri A, Fasci A et al (2004) Biopsie toracoscopica nelle interstiziopatie polmonari. V Congresso Nazionale di Pneumologia - UIP, Milano 6-9 ottobre
41. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Rey F (1982) Thoracoscopic lung biopsy. Experimental and clinical preliminary study. *Chest* 82:44-48

52 Lo pneumotorace

Marco Nosenzo

-
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">■ LO PNEUMOTORACE SPONTANEO PRIMARIO<ul style="list-style-type: none">- Patogenesi■ LO PNEUMOTORACE SPONTANEO SECONDARIO (PSS)<ul style="list-style-type: none">- Patogenesi■ VALUTAZIONE CLINICA E RADIOLOGICA■ MANIFESTAZIONI TORACOSCOPICHE | <ul style="list-style-type: none">■ TRATTAMENTO<ul style="list-style-type: none">- Ottenere una riespansione completa del polmone<ul style="list-style-type: none">OsservazioneAspirazione semplice discontinuaTubo di drenaggio toracico- Evitare o ridurre il numero della recidiva (prevenzione della recidiva)<ul style="list-style-type: none">Pleurodesi chimica |
|---|---|
-

Lo pneumotorace è definito come la presenza di aria nello spazio pleurico. Può essere spontaneo, traumatico e iatrogeno; tale classificazione è importante per le diverse scelte terapeutiche che devono essere adottate. Lo pneumotorace spontaneo primario (PSP) insorge nei soggetti sani, senza alcuna evidenza di altra patologia polmonare sottostante. Lo pneumotorace spontaneo secondario (PSS) compare nei soggetti con coesistente patologia polmonare.

■ LO PNEUMOTORACE SPONTANEO PRIMARIO

Il PSP costituisce un significativo problema generale per il clinico, con una incidenza riportata di 18-28/100000 per anno nei maschi e di 1,2-6/100000 per anno nelle femmine [1, 2].

Patogenesi

A fronte di assenza di patologia polmonare sottostante nei pazienti con PSP, è stato spesso considerato come le bolle o blebs sottopleuriche (*Emphysema-Like Changes*, ELCs) e la loro rottura giochino un ruolo importante nella sua patogenesi [3, 4]. Il loro riscontro alla TC del torace e alla toracosopia o toracotomia è comunque variabile, dal 3,6% [5] al 73% [6].

La perdita d'aria può essere localizzata in aree diverse dalla sede delle ELCs o anche quando le bolle o blebs non sono presenti (porosità pleuriche) [7, 8]. A tutt'oggi non vi è ancora la certezza che la rottura dell'ELCs sia la causa determinante dello pneumotorace [9-11].

L'eziologia delle bolle non è chiara e si deve ritenere che possano intervenire molti fattori: l'ostruzione delle piccole vie aeree, modificazioni di gradiente della pressione intratoracica,

difetti del tessuto connettivale elastico [12]. Il fumo gioca un ruolo importante ed il rischio di sviluppare un pneumotorace è superiore (12%) a quello riscontrato nei soggetti non fumatori, dello 0,1% [13-15]. La causa che determina lo pneumotorace nel singolo paziente rimane sconosciuta: è noto che molti episodi compaiono a riposo, senza alcuna relazione tra esordio dello pneumotorace e la attività fisica [2]. L'incidenza delle recidive dello pneumotorace spontaneo, dopo il primo episodio, è un dato variabile, dal 16% al 52% con un valore medio del 30% [1, 8, 16-18]. La recidiva compare più frequentemente prima dei 2 anni [19], ma può avvenire anche più tardivamente. Dopo la prima recidiva, l'incidenza a successivi episodi sembra aumentare (62% al 2°, 83% al 3°). Alcuni fattori di rischio sono rappresentati dal fumo e dall'altezza.

■ LO PNEUMOTORACE SPONTANEO SECONDARIO (PSS)

È lo pneumotorace che compare nei soggetti che hanno una patologia pleuropolmonare coesistente. I fattori di rischio del PSS includono l'età, oltre 40 anni, la patologia ostruttiva e le malattie infiltrative diffuse. L'incidenza varia a seconda del tipo e dello stadio della malattia: ad esempio in alcune patologie come la fibrosi cistica, l'istiocitosi X o la linfangioleiomiomatosi polmonare la percentuale è molto elevata (>30%). La recidiva è alta: 45% nella BPCO, 50% nella fibrosi cistica e nella linfangioleiomiomatosi [20, 21].

Patogenesi

Molte sono le patologie polmonari che si associano allo pneumotorace spontaneo secondario (Tabella 1). Il quadro clinico è notevolmente più severo, per cui il trattamento necessariamente deve essere solitamente di tipo invasivo.

Tabella 1. Patologie correlate allo pneumotorace spontaneo secondario

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Malattia polmonare cronica ostruttiva <ul style="list-style-type: none"> a) Broncopneumopatia cronica ostruttiva b) Fibrosi cistica c) Asma bronchiale • Patologia infettiva <ul style="list-style-type: none"> a) Polmoniti batteriche b) <i>Pneumocystis carinii</i> c) Tbc • Patologia vascolare <ul style="list-style-type: none"> a) Infarto polmonare • Patologia del tessuto connettivo <ul style="list-style-type: none"> a) Linfangioleiomiomatosi b) Sclerosi tuberosa c) Sindrome di Marfan d) Sindrome di Ehlers-Danlos | <ul style="list-style-type: none"> • Patologia immunologica <ul style="list-style-type: none"> a) Istiocitosi X b) Granulomatosi di Wegener c) Sarcoidosi d) Fibrosi polmonare idiopatica e) Emosiderosi polmonare • Neoplasia <ul style="list-style-type: none"> a) Tumore polmonare b) Mesotelioma c) Tumore metastatico polmonare • Patologia metabolica <ul style="list-style-type: none"> a) Proteinosi alveolare • Farmaci e tossine <ul style="list-style-type: none"> a) Radioterapia b) Aerosolterapia con pentamidina |
|---|--|

VALUTAZIONE CLINICA E RADIOLOGICA

La storia clinica e l'esame obiettivo usualmente suggeriscono la presenza di uno pneumotorace, anche se le manifestazioni cliniche non sono precisi indicatori della sua grandezza [22, 23]. In generale i sintomi sono più severi nello PSS in proporzione alla grandezza dello pneumotorace. La diagnosi è definita dalla radiografia standard del torace; normalmente la radiografia in espirazione aggiunge poco all'inquadramento diagnostico e non è indicata come indagine di routine [24, 25]. Quando vi è un forte sospetto di pneumotorace ma non è confermato dalla radiografia standard, la radiografia laterale aggiunge informazioni solo nel 14% dei casi [26], pur essendo raccomandata, oltre al decubito laterale, nello PSS di piccole entità, per l'impatto che può avere anche in questi casi sulle manifestazioni cliniche.

Nei pazienti con ampia ed estesa malattia bollosa polmonare, la TC del torace può differenziare le bolle dallo pneumotorace (Fig. 1) e salvaguardare il paziente da manovre aspirative non necessarie e potenzialmente pericolose.

È indispensabile valutare la grandezza dello pneumotorace su cui definire una corretta ed appropriata strategia terapeutica, conservativa o invasiva. Essa è oggi definita in piccola (<2 cm) o ampia (>2 cm) in relazione alla distanza tra il margine polmonare visibile e la parete toracica, valutata sulla radiografia standard (Fig. 2) [27].



Fig. 1. TC del torace: enfisema bollosa bilaterale prevalente al lobo superiore destro

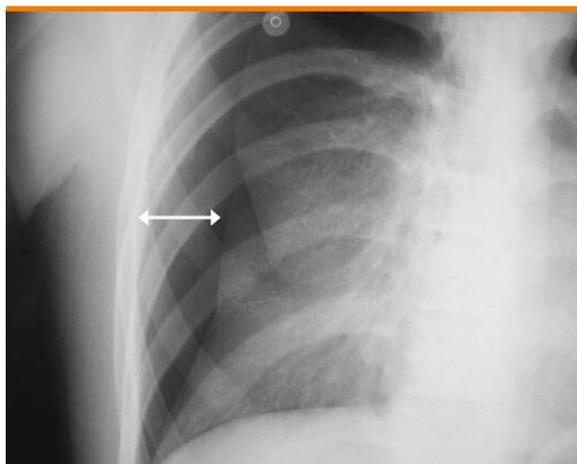


Fig. 2. Pneumotorace spontaneo destro: misura in cm della distanza del margine polmonare dalla parete toracica, indice di valutazione dell'ampiezza dello pneumotorace, sulla radiogramma toracico standard

MANIFESTAZIONI TORACOSCOPICHE

Nel 1937 Sattler è stato il primo ad evidenziare in toracoscopia una bolla enfisematosa in uno pneumotorace spontaneo. Vanderschueren nel 1981 [7] ha distinto quattro stadi toracoscopici dello pneumotorace:

- stadio 1: assenza di lesioni macroscopiche polmonari (40%);
- stadio 2: pneumotorace con aderenze pleuropolmonari (12%);
- stadio 3: pneumotorace con piccole bolle o blebs, di diametro inferiore a 2 cm (31%);
- stadio 4: pneumotorace con numerose bolle a diametro superiore a 2 cm (17%).

La presenza di aderenze rende a volte difficile l'evidenza della lesione bollosa, spesso situata alla base dell'aderenza che la mantiene beante. La loro rottura è la causa di emotorace complicante lo pneumotorace.

Le lesioni bollose enfisematose possono essere suddivise, dal punto di vista anatomopatologico ed endoscopico in:

1. bleb, la cui parete è costituita dalla pleura viscerale, si presenta sottile, trasparente e senza vascolarizzazione (Fig. 3);

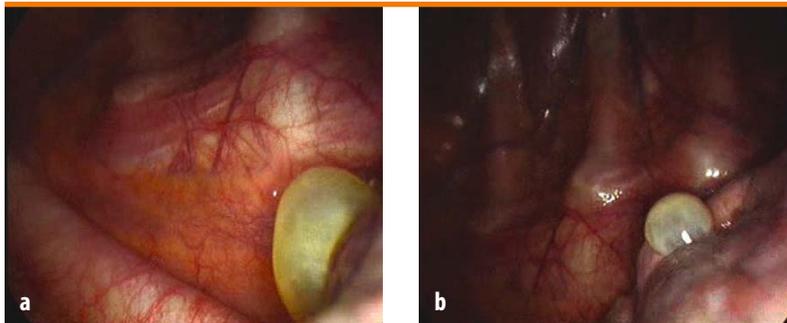


Fig. 3 a, b. Quadro macroscopico di bleb del lobo superiore in toracoscopia medica

2. bolla, che appare come formazione a parete più spessa, opaca e vascolarizzata con una parete costituita da parenchima polmonare (Fig. 4).



Fig. 4. Quadro macroscopico di bolla del lobo superiore in toracoscopia medica

Durante la toracoscopia, la visualizzazione della bolla o della bleb può essere incrementata se il paziente esegue una manovra di Valsalva.

TRATTAMENTO

La carenza di studi prospettici e randomizzati, la non chiara comprensione dei meccanismi patogenetici dello pneumotorace sono le ragioni della mancanza di un consenso sulla gestione tecnica e strategica e delle attuali controversie sulle modalità di trattamento tra pneumologi e chi-

rurghi, che determinano linee comportamentali diversificate, molte volte derivate dalle esperienze a varia impostazione culturale.

L'obiettivo del trattamento dello pneumotorace spontaneo è duplice: 1) rimuovere l'aria dallo spazio pleurico ed ottenere una riespansione completa del polmone; 2) impedire o ridurre il numero della recidiva (prevenzione della recidiva).

Ottenere una riespansione completa del polmone

- a) Il paziente con pneumotorace deve essere *sempre* trattato con metodiche aspirative?
- b) Se è indicata la rimozione dell'aria, quale è la *tecnica* da adottare?

Osservazione

Nello PSP asintomatico o poco sintomatico la semplice osservazione deve essere il trattamento di scelta [28-30]. Il 70%-80% di essi sono inferiori ai 2 cm e non hanno una perdita d'aria persistente.

Nello PSS l'osservazione è raccomandata solo nei casi con grandezza dello pneumotorace inferiore a 1 cm o nello pneumotorace apicale, asintomatici. Tutti gli altri richiedono un trattamento invasivo con aspirazione attraverso tubo di drenaggio.

Negli PSP e PSS sintomatici la semplice osservazione non è appropriata e un trattamento con aspirazione attiva deve essere adottato. Una marcata dispnea nei pazienti con piccolo pneumotorace primario può preannunciare un'evoluzione verso una condizione di pneumotorace iperteso [30].

Aspirazione semplice discontinua

Precedenti linee guida raccomandavano la semplice aspirazione discontinua come il trattamento di scelta in tutti gli PSP con collasso polmonare ampio, nei pazienti sintomatici e negli PSS di piccola grandezza [31]. Un recente studio dimostra che l'aspirazione semplice nel trattamento del primo episodio di PSP è efficace come il tubo di drenaggio (59% versus 63%) [18, 31]. La riespansione del polmone dopo tale manovra varia nello PSP dal 59% al 83%, mentre è inferiore nello PSS (33%-67%). Nei pazienti con PSS, con età oltre i 50 anni e con collasso polmonare ampio, l'insuccesso alla riespansione polmonare è valutabile in oltre il 50% dei casi [32, 33]. Secondo questi dati si può affermare che la semplice aspirazione discontinua: 1) è raccomandata in tutti gli PSP che richiedono un trattamento attivo come prima scelta; 2) nello PSS può essere raccomandata, in quanto meno efficace, solo come iniziale trattamento nello pneumotorace di piccola grandezza (<1 cm), poco sintomatico e nei pazienti con età inferiore ai 50 anni.

Tubo di drenaggio toracico

Se la semplice aspirazione, dove applicata, non determina la riespansione del polmone e nel controllo dei sintomi, il tubo di drenaggio toracico diventa indispensabile. In particolare il trattamento è indicato negli pneumotoraci ampi (>2 cm) e/o nei pazienti sintomatici [34]. È raccomandato sempre nello PSS, eccetto nei pazienti in cui è indicata l'aspirazione semplice (collasso <1 cm o apicale, asintomatici). Il clampaggio non deve essere mai attuato se il gorgogliamento è presente; non deve essere effettuato usualmente nei casi in assenza di gorgogliamento. Non vi sono evidenze che il clampaggio del tubo di drenaggio debba essere attuato prima della sua rimozione [34, 35].

Il paziente con drenaggio toracico deve essere ricoverato in reparto specialistico con personale sanitario addestrato nella gestione del drenaggio intercostale e nella assistenza del paziente.

L'uso di anestetici locali intrapleurici (20-25 ml=200-250 mg, 1% lidocaina), somministrati in bolo e ad intervalli di 8 ore, riduce il dolore in maniera significativa e sicura [36, 37].

Vi sono numerosi studi che dimostrano che tubi toracici di piccolo calibro (10-14 F) hanno una efficacia sovrapponibile a quella riscontrata con tubi di più ampio calibro [38, 39], per cui il loro uso iniziale è raccomandato [27]. Fattori che favoriscono l'impiego di tubi a grande diametro (20-24 F) sono la presenza di versamento pleurico, importante e persistente perdita d'aria (una persistente perdita d'aria è usualmente definita una persistente gorgogliamento attraverso un tubo toracico dopo 48 ore dalla sue inserzione).

Non vi sono evidenze che un'aspirazione attiva debba essere inizialmente applicata di routine in tutti i casi di pneumotorace spontaneo [40, 41]. È ragionevole che l'aspirazione attiva debba essere attuata, dopo 48 ore dall'insorgenza dello pneumotorace, in caso di mancata ri-espansione completa del polmone, valutata su radiografia del torace, o per una perdita d'aria persistente. In questo caso l'aspirazione, ad alto volume e a bassa pressione, deve variare da -10 a -20 cmH₂O.

Evitare o ridurre il numero della recidiva (prevenzione della recidiva)

- a) Quando: nel primo episodio di pneumotorace o nella prima o successive recidive?
- b) Quale è la tecnica ottimale in termini di efficacia e di costo/beneficio?

Poiché 2/3 di tutti i pazienti non presentano recidiva [11], il trattamento di prevenzione è indicato SOLO dopo la 1° recidiva eccetto:

1. se il paziente preferisce un immediato trattamento aggressivo (ma spesso non necessario) pleurodetico, dopo una dettagliata informazione che la maggior parte dei pazienti non hanno recidiva e la recidiva non è prevedibile nel singolo paziente;
2. personale di volo.

La semplice aspirazione o il tubo di drenaggio non riducono la percentuale di recidiva rispetto ai pazienti trattati con solo osservazione [42].

Per ottenere una buona prevenzione è indispensabile ricorrere ad altri trattamenti, sul polmone o sulla pleura. Il trattamento sul polmone, finalizzato alla rimozione delle bolle o blebs (bullectomia), è ritenuto ancora oggi la terapia di fondo per ridurre il numero di recidive. Dai dati di letteratura, si evidenzia che è la pleurodesi, chirurgica o chimica, in grado di ridurre in maniera significativa la recidiva, quando associata alla bullectomia [9-11, 43]. La pleurodesi da sola sembra pertanto essere più efficace che la sola bullectomia [6]. In considerazione del fatto che l'incidenza delle recidive non sembra essere direttamente correlata alla presenza di grosse bolle [44], una sistematica ed unica terapia dei ELCs, nei pazienti che hanno bolle o blebs, non sembra avere la principale indicazione.

Pleurodesi chimica

Risultati a lungo termine ottenuti con il talco "*poudrage*" in corso di toracosopia medica sono sovrapponibili con quelli derivati con pleurodesi e bullectomia [9, 45]. In casistiche ormai sufficientemente numerose, i migliori risultati sono stati osservati con l'impiego del talco, con percentuali di recidive che variano dal 8,4% al 2,5% [46-51].

La pleurodesi con talco "*poudrage*" durante toracosopia medica è più efficace del talcaggio in soluzione ("*slurry*") [52]. Tali risultati si avvicinano a quelli conseguiti dalla chirurgia.

Sebbene vi siano studi che suggeriscono che una toracosopia al fine della prevenzione al-

la recidiva debba essere considerata in tutti i pazienti, anche al primo episodio di PSP [17, 45], bisogna rammentare che 2/3 dei pazienti non hanno recidiva [11]. Pertanto è ragionevole considerare il ricorso alla toracosopia medica o chirurgica alla prima o successive recidive.

Non esistono studi che confrontano la toracosopia medica e la VATS in termini di rendimento terapeutico: entrambe le metodiche hanno dimostrato la loro validità e la loro efficacia è sovrapponibile [53, 54].

In mancanza di studi prospettici e randomizzati che comparano la toracosopia medica e chirurgica in termini di efficacia e sicurezza, di morbilità e di costi, la disciplina di appartenenza e l'estrazione culturale oltre la disponibilità ad eseguire la procedura, rimangono i principali fattori di scelta della tecnica di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Melton LJ, Hepper NCG, Offord KP (1979) Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950-1974. *Am Rev Respir Dis* 29:1379-1382
2. Bense L, Wiman LG, Hedenstierna G (1987) Onset of symptoms in spontaneous pneumothorax: correlations to physical activity. *Eur J Respir Dis* 71:181-186
3. Donahue DM, Wright CD, Viale G et al (1993) Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *Chest* 104:1767-1769
4. Lesur O, Delorme N, Frogamet JM et al (1990) Computed tomography in the aetiological assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest* 98:341-347
5. Weissberg D, Refaely Y (2000) Pneumothorax: experience with 1,199 patients. *Chest* 117:1279-1285
6. Hatz RA, Kaps MF, Meimarakis G et al (2000) Long-term results after videoassisted thoracoscopic surgery for first time and recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 70:253-257
7. Vanderschueren RG (1981) Thoracosopie sous anesthésie locale. *Poumon Cœur* 37:21-23
8. Boutin C, Astoul P, Rey F, Mathur P (1995) Thoracoscopy in the diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax. *Clin Chest Med* 16:497-503
9. Noppen M, Schramel F (2002) Pneumothorax. *Eur Respir Monogr* 7:279-296
10. Baumann MH (2002) Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax? Pro: blebs do cause primary spontaneous pneumothorax. *J Bronchol* 9:313-318
11. Noppen M (2002) Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax? Con: blebs do not cause primary spontaneous pneumothorax. *J Bronchol* 9:319-323
12. Puerto DA, Brockman DJ, Lundqvist C et al (2002) Surgical and non-surgical management of, and selected risk factors for spontaneous pneumothorax in dogs: 64 cases (1986-1999). *J Am Vet Med Assoc* 220:1670-1674
13. O'Hara VS (1978) Spontaneous pneumothorax. *Milit Med* 143:32-35
14. Jansveld CA, Dijkman JH (1975) Primary spontaneous pneumothorax and smoking. *BMJ* 4:559-560
15. Bense L, Eklund G, Odont D et al (1987) Smoking and the increased risk of contracting pneumothorax. *Chest* 92:1009-1012
16. Schramel FM (1997) Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 10:1372-1379
17. Tshopp JM, Boutin C, Astoul P et al (2002) Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: a randomised study. *Eur Respir J* 20:1003-1009
18. Noppen M, Alexander P, Driesen P et al (2002) Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1240-1244
19. Light RW, O'Hara VS, Moritz TE et al (1990) Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax: results of a Department of Veterans Affairs Co-operative Study. *JAMA* 264:2224-2230
20. Videm V (1987) Spontaneous pneumothorax in chronic obstructive pulmonary disease: complications, treatment and recurrence. *Eur J Respir Dis* 71:365-371
21. Lippert HL (1991) Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 4:324-331

22. Vail WJ, Alway AE, England NJ (1963) Spontaneous pneumothorax. *Dis Chest* 38:512-515
23. Serementis MG (1970) The management of spontaneous pneumothorax. *Chest* 57:65-68
24. Schramel FM, Wagenaar M, Sutedja TA et al (1995) Diagnosis of pneumothorax not improved by additional roentgen pictures of the thorax in the expiratory phase. *Ned Tijdschr Geneesk* 139:131-133
25. Schramel FM, Golding RP, Haakman CD et al (1996) Expiratory chest radiographs do not improve visibility of small apical pneumothoraces by enhanced contrast. *Eur Resp J* 9:406-409
26. Glazer H, Anderson DJ, Wilson BS et al (1989) Pneumothorax: appearances on lateral chest radiographs. *Radiology* 173:707-711
27. Henry M, Arnold T, Harvey J et al (2003) BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 58[Suppl II]:ii39-ii52
28. Selby CD, Sudlow MF (1994) Deficiencies in the management of spontaneous pneumothoraces. *Scot Med J* 39:75-76
29. Flint K, Al-Hillawi AH, Johnson NM (1984) Conservative management of spontaneous pneumothorax. *Lancet* ii:687-688
30. O'Rourke JP, Yee ES (1989) Civilian spontaneous pneumothorax: treatment options and long term results. *Chest* 96:1302-1306
31. Miller AC, Harvey JE (1993) Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *BMJ* 307:114-116
32. Archer GJ, Hamilton AAD, Upadhyay R et al (1985) Results of simple aspiration of pneumothoraces. *Br J Dis Chest* 79:177-182
33. Seaton D, Yoganathan K, Coady T et al (1991) Spontaneous pneumothorax: marker gas technique for predicting outcome of manual aspiration. *BMJ* 302:262-265
34. Baumann MH, Strange C, Heffner JE et al (2001) Management of spontaneous pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 119:590-602
35. So SY, Yu DY (1982) Catheter drainage of spontaneous pneumothorax: suction or no suction, early or late removal? *Thorax* 37:46-48
36. Engdahl O, Boe J, Sandstedt S (1993) Intrapleural bupivacaine for analgesia during chest drainage treatment for pneumothorax. A randomised double blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:149-153
37. Sherman S, Ravikrishnan KP, Patel A et al (1993) Optimum anaesthesia with intrapleural lidocaine during chemical pleurodesis with tetracycline. *Chest* 3:533-536
38. Minami H, Saka H, Senda K et al (1992) Small calibre catheter drainage for spontaneous pneumothorax. *Am J Med Sci* 304:345-347
39. Tattersall DJ, Traill ZC, Gleeson FV (2000) Chest drains: does size matter? *Clin Radiol* 55:415-421
40. Sharma TN, Agrihotri SP, Jain NK et al (1988) Intercostal tube thoracostomy in pneumothorax: factors influencing re-expansion of lung. *Ind J Chest Dis Allied Sci* 30:32-35
41. Mathur R, Cullen J, Kinnear WJM et al (1995) Time course of resolution of persistent air leak in spontaneous pneumothorax. *Respir Med* 89:129-132
42. Andrivert P, Djedaim K, Teboul J-L et al (1995) Spontaneous pneumothorax: comparison of thoracic drainage vs immediate or delayed needle aspiration. *Chest* 108:335-340
43. Horio H, Nomori H, Kobayashi R et al (2002) Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax. *Surg Endosc* 16:630-634
44. Janssen JP, Schramel FMNH, Sutedja TG et al (1995) Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest* 108:330-334
45. Morimoto T, Fukui T, Koyama H et al (2002) Optimal strategy for the first episode of primary spontaneous pneumothorax in young men. A decision analysis. *J Gen Intern Med* 17:193-202
46. Boutin C, Ray F, Viallat JR (1985) Etude randomisée de l'efficacité du talcage thoracoscopique et de l'instillation de tétracycline dans le traitement des pleurésies cancéreuses récidivantes. *Rev Mal Respir* 2:374-379
47. Torre M, Grassi M, Nerli FP et al (1994) Nd-Yag laser pleurodesis via thoracoscopy. *Chest* 106:338-341
48. Vargas FS, Wang N-S, Lee HM et al (1993) Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 104:1582-1584
49. Van den Brande P, Staelens I (1989) Chemical pleurodesis in primary spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 37:180-182
50. Alfageme I, Moreno L, Heurtas C et al (1994) Spontaneous pneumothorax: long term results with tetracycline pleurodesis. *Chest* 106:347-350
51. Kennedy L, Sahn SA (1994) Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 106:1215-1222
52. Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG (1997) Treatment of complicated pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. *Thorax* 52:329-332
53. Ng CSH, Wan S, Lee TW et al (2002) Video-assisted thoracic surgery in spontaneous pneumothorax. *Can Respir J* 9:122-127
54. Tschopp JM (2002) Treatment of primary spontaneous pneumothorax by simple talcage under medical thoracoscopy. *Monaldi Arch Chest Dis* 57:88-92

Pier Anselmo Mori, Angelo Gianni Casalini, Valerio Miglio

■ PROCEDURE PRELIMINARI**■ INSERIMENTO DEL DRENAGGIO TORACICO**

- Il Trocar
- Il Pleurocath
- Il drenaggio tipo “pig-tail”
- Doppio drenaggio

■ SISTEMI DI DRENAGGIO

- La valvola di Heimlich

- Sistema di raccolta con una bottiglia (Bulau)

- Sistema di raccolta con due bottiglie (doppio Bulau)

- Aspirazione e sistema a 3 bottiglie

- Pleur-evac

■ GESTIONE DEL DRENAGGIO**E DEL SISTEMA DI ASPIRAZIONE****■ CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE****■ RIMOZIONE DEL DRENAGGIO**

Per drenaggio toracico si intende il posizionamento di un sondino di varie dimensioni nel cavo pleurico allo scopo di evacuare raccolte aeree o liquide ed ottenere la riespansione del polmone.

Tale procedura dovrebbe far parte del bagaglio culturale di ogni pneumologo, rappresentando una manovra importante, spesso indispensabile per il corretto trattamento di alcune patologie. Le patologie che pongono indicazione a questa manovra sono diverse:

- lo pneumotorace;
- l’empiema pleurico;
- il versamento pleurico neoplastico;
- l’emotorace/pneumotorace post-traumatico/post-chirurgico (es. chirurgia toracica, cardiaca o esofagea).

■ PROCEDURE PRELIMINARI

Il paziente deve essere provvisto degli esami ematochimici di routine (in particolare dell’esame emocromo-citometrico con conta piastrinica e delle prove di funzionalità emostatica), dell’ECG e dell’emogasanalisi.

Prima di eseguire la manovra di posizionamento del drenaggio si devono confermare il lato e la sede di introduzione mediante l’esame obiettivo e la valutazione della radiografia toracica in proiezione postero-anteriore e laterale. In alcuni casi (versamento pleurico saccato, bolle enfisematose) il paziente deve essere provvisto anche di TAC del torace [1] per confermare l’indicazione clinica. Talvolta nei casi di versamento pleurico, soprattutto se “saccato”, molto utile può risultare l’esecuzione di un’ecotomografia del torace per localizzare il punto esatto di introduzione del drenaggio.

Come nel caso di qualsiasi procedura invasiva il paziente deve firmare il consenso informato.

Viene consigliata una premedicazione con atropina per minimizzare il rischio di reazioni vaso-vagali secondarie al dolore.

Il paziente può essere posizionato fondamentalmente in tre modi (Fig. 1): seduto con le braccia poste su un piano di appoggio; semiseduto sul letto con il braccio omolaterale all'emitorace sede della procedura abdotto sulla propria testa; in decubito laterale sul lato opposto alla sede di introduzione. In caso di versamento pleurico il paziente deve essere preferibilmente posizionato seduto, in modo da favorire la raccolta del liquido in sede sovradiaframmatica.

Fig. 1. Le tre modalità di posizionamento del paziente: 1) decubito sul lato opposto alla sede di inserzione, 2) seduto, 3) semiseduto sul letto. In quest'ultimo caso è visibile lo spazio triangolare all'interno del quale è consigliato il posizionamento



La sede consigliata per il posizionamento del drenaggio toracico è lo spazio ascellare [2], più precisamente lo spazio triangolare (Fig. 1) sulla parete laterale del torace delimitato:

- anteriormente dal margine laterale del muscolo grande pettorale;
- posteriormente dal margine anteriore del muscolo grande dorsale;
- inferiormente dal margine superiore della quinta costa;
- superiormente dallo spazio ascellare.

Tale sede consente una più agevole introduzione del tubo di drenaggio che non dovrà attraversare i grossi gruppi muscolari come il dorsale o il pettorale o rischiare di ledere strutture vascolari (es. arteria mammaria). Il tubo di drenaggio così posizionato non ostacolerà, inoltre, il decubito supino del paziente aumentandone quindi la *compliance*.

INSERIMENTO DEL DRENAGGIO TORACICO

Il Trocar

Esistono vari tipi di drenaggio classificabili per forma e dimensioni: dal classico drenaggio chirurgico di grosse dimensioni, ai vari sistemi monouso di dimensioni medio o piccole che comprendono sia il drenaggio che un piccolo trequarti per facilitarne l'introduzione.

L'utilizzo dei drenaggi di piccolo calibro potrebbe aumentare dal momento che vi sono sempre più numerose evidenze che sostengono la loro efficacia a fronte di minori complicanze e maggiore maneggevolezza [3]. In caso di emotorace e di empiema pleurico, per gli ovvi motivi legati ad una elevata viscosità di questi liquidi, è fondamentale un drenaggio di grosse dimensioni [2], almeno 28-30 F (French).

Il drenaggio toracico generalmente più utilizzato è denominato Trocar ed ha un calibro variabile da 8 a 36 F (3 F=1 mm). Si tratta di un drenaggio "armato", cioè reso rigido da un mandrino posizionato al suo interno allo scopo di facilitarne la penetrazione della parete toracica e il posizionamento all'interno del cavo pleurico (Fig. 2).



Fig. 2. Il drenaggio tipo Trocar e i suoi componenti, il mandrino e il tubo endopleurico

La manovra di posizionamento deve essere eseguita in sterilità per evitare complicanze infettive. Normalmente non dovrebbe essere necessaria una profilassi antibiotica, viceversa raccomandata in caso di trauma toracico [4].

Il materiale necessario è elencato nella Tabella 1.

Tabella 1. Materiale occorrente per posizionare un Trocar

Guanti sterili e camici sterili
Soluzione antisettica cutanea
Telini sterili per delimitare la zona cutanea disinfettata
Garze sterili
Siringhe e aghi (21-25 gauges)
Xilocaina 2%
Bisturi
Filo da sutura
Strumenti per piccola chirurgia comprese le forbici "a punta smussa"
Drenaggi di varie dimensioni
Tubi di raccordo, valvole biconiche e sistema di drenaggio

Dopo l'individuazione del punto di accesso, si pratica l'anestesia locale (20 ml di xilocaina al 2%, dapprima in superficie, indi nel sottocutaneo) cui possono essere associati analgesici (FANS, tramadolo, morfina) e sedativi (midazolam) in caso di mancato controllo della sintomatologia dolorosa. Si sottolinea che, nel corso dell'anestesia locale, è consigliabile entrare con l'ago da anestesia nel cavo pleurico per controllare che vi siano realmente aria o liquido (vedi

“Controindicazioni e complicanze”). Poi si pratica un’incisione cutanea e sottocutanea in senso longitudinale lungo il decorso delle coste, delle dimensioni del drenaggio che verrà introdotto, stando attenti a non affondare troppo la lama del bisturi per evitare lesioni vascolari. Utilizzando le forbici a punta smussa o un Klemmer si divaricano i tessuti sottocutanei e i muscoli intercostali in modo tale da creare una sorta di tramite fino alla pleura e se possibile entrare in cavo [5]. Questa manovra, consente di utilizzare meno forza per introdurre il drenaggio evitando danni al fascio muscolo-nervoso intercostale e alle strutture intratoraciche. A questo punto si introduce il Trocar che verrà indirizzato verso l’apice del polmone in caso di pneumotorace o verso la base in caso di versamento pleurico. Il drenaggio verrà collegato ad un sistema di aspirazione. Infine, sarà necessario fissare il tubo di drenaggio alla parete toracica, per evitarne la fuoriuscita accidentale, tramite l’applicazione di un punto di sutura lineare perpendicolare alla linea di incisione.

Il posizionamento del drenaggio deve essere quindi controllato mediante una radiografia del torace nelle due proiezioni.

Il Pleurocath

Il Pleurocath (Fig. 3), frequentemente utilizzato nella pratica clinica, è un sistema che comprende un ago introduttore di grosso calibro, che svolge la funzione di un tre quarti, all’interno del quale verrà fatto scorrere il tubo di drenaggio. Dopo l’anestesia locale, si pratica un’incisione cutanea attraverso la quale l’ago introduttore deve essere inserito fino al cavo pleurico. Il tubo di drenaggio verrà fatto scorrere all’interno dell’ago introduttore. Quest’ultimo verrà quindi rimosso e si applicherà un rubinetto a tre vie per permettere il raccordo con il sistema di raccolta.

Il Pleurocath è un sistema molto maneggevole che trova la propria indicazione principale nella gestione dei versamenti pleurici recidivanti non controllabili con altre procedure terapeutiche.

Peraltro non è scevro da “difetti”:

- l’ago introduttore è molto affilato e può determinare lesioni dei vasi intercostali o addirittura del parenchima polmonare;
- il calibro del drenaggio è molto piccolo ed è pertanto insufficiente in caso di emotorace, di empiema o di pneumotorace causato da grosse soluzioni di continuità della pleura viscerale con altrettanto cospicui ritmi di rifornimento aereo;
- il tubo è scarsamente flessibile e tende a “ingincocchiarsi” vanificando così la procedura;



Fig. 3. Il Pleurocath. Si notano il mandrino e il drenaggio, il rubinetto a tre vie per le manovre di aspirazione e il raccordo per il collegamento alla valvola unidirezionale

- il fissaggio del tubo alla parete toracica deve essere fatto a “regola d’arte” tramite cerotti particolarmente tenaci, perché sussiste il pericolo del casuale deposizione dello stesso. A questo proposito l’esperienza insegna che anche con questi piccoli drenaggi l’applicazione di un punto di sutura di fissaggio è consigliabile.

Il drenaggio tipo “pig-tail”

Un altro tipo di drenaggio è rappresentato dal catetere a coda di maiale (“pig-tail”). In questo caso cambia la tecnica di introduzione perché si usa la tecnica di Seldinger [6]. Dopo avere localizzato la posizione di inserzione e praticata l’anestesia locale, con il bisturi si esegue una incisione delle dimensioni del catetere. Si introduce in cavità un ago (18 gauge). Attraverso l’ago viene inserito un filo guida con l’estremità a “J” simile alla coda del maiale (“pig-tail”). Utilizzando la guida, il tragitto è allargato introducendo dilatatori progressivamente più larghi. Per l’introduzione dei dilatatori si consiglia la tecnica di avanzamento-rotazione sul filo guida. Viene poi inserito il drenaggio vero e proprio avendo l’accortezza di verificare che tutti i fori sulla punta del drenaggio siano all’interno della pleura. Al termine vengono rimossi il filo guida e il dilatatore. I kit commerciali (*Cook Critical Care*) forniscono cateteri da 8 a 36 F (Fig. 4). La tecnica è semplice e ha alcuni vantaggi: è meno traumatica, si è sicuri del posizionamento corretto del drenaggio e infine non si utilizzano tre quarti di grosse dimensioni o taglienti, evitando così il rischio di lesioni neuro-vascolari.

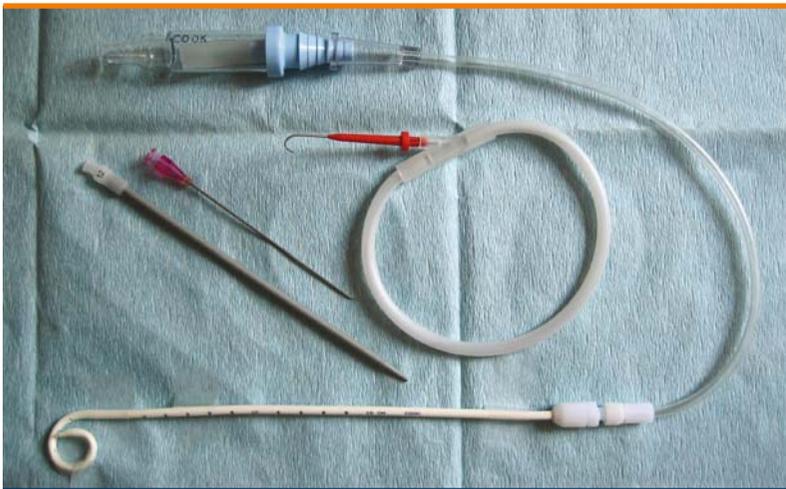


Fig. 4. Drenaggio toracico tipo “pig tail” della Ditta Cook

Doppio drenaggio

Esistono condizioni in cui è necessario posizionare due drenaggi:

- lobectomia;
- raccolte multiple saccate;
- fistola bronco-pleurica;
- pneumotorace con perdite aeree massive.

Generalmente si utilizzano i drenaggi chirurgici o il Trocar.

I due drenaggi vanno posizionati:

- il superiore anteriormente e diretto verso l’apice polmonare;
- l’inferiore, di calibro maggiore, in ascellare posteriore e diretto verso le zone declivi.

■ SISTEMI DI DRENAGGIO

Una volta posizionato il tubo di drenaggio è necessario che l'estremità distale dello stesso sia fornito di una valvola unidirezionale onde permettere la fuoriuscita di aria o liquido dal cavo pleurico durante l'atto espiratorio ed impedire nel contempo il rifornimento di aria dall'esterno ad ogni atto inspiratorio, a causa della negativizzazione della pressione endopleurica.

I sistemi disponibili variano per tipo e indicazione.

La valvola di Heimlich

È costituita (Fig. 5) da un cilindro di materiale plastico delle dimensioni di pochi centimetri, presentante un'apertura su ciascuna delle due basi. All'interno del cilindro è contenuto un tubo in caucciù collassabile collegato ad una sola apertura. Questo lato, va collegato al drenaggio, l'altra apertura va lasciata aperta. La valvola di Heimlich, è un sistema sensibile alle variazioni della pressione endopleurica: le valve in caucciù collabiscono quando la pressione intrapleurica è negativa impedendo così all'aria di entrare, mentre si aprono in caso di positività della pressione endopleurica permettendo così all'aria di uscire. Pertanto risponde a due requisiti importanti: è un meccanismo unidirezionale ed è molto comodo per il paziente che, quando è deambulante, non è costretto a portarsi appresso attrezzature più complesse e pesanti. Il suo utilizzo, peraltro, è limitato allo pneumotorace in quanto la presenza di materiale liquido, disturbando il gioco delle valve, può condizionarne il funzionamento. Sono stati descritti casi di pneumotorace iperteso [7] quando, in seguito ad errore, la valvola era stata applicata al contrario.

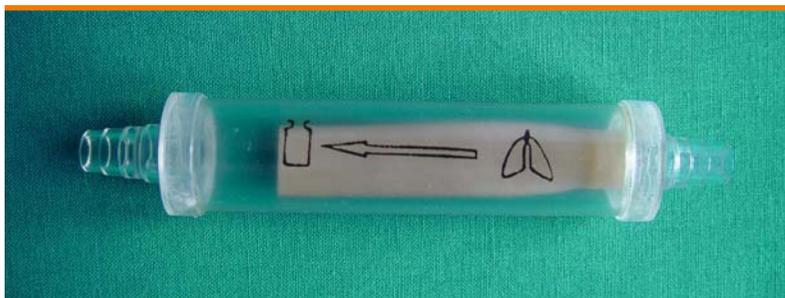


Fig. 5. Valvola di Heimlich. L'apertura di destra, dove è disegnato il polmone, va collegata al paziente

Sistema di raccolta con una bottiglia (Bulau)

È un sistema che prevede l'utilizzo del classico bottiglione graduato chiamato *Bulau* dal nome del clinico tedesco Gotthard Bulau che per primo descrisse nel 1891 l'utilizzo di una valvola ad acqua collegata ad un tubo di drenaggio toracico per il trattamento dell'empiema pleurico [8].

Il Bulau (Fig. 6) è provvisto di un tappo a vite attraverso il quale sono infissi due tubi dei quali uno, più lungo, con la estremità tagliata a becco di flauto, arriva sul fondo della bottiglia, mentre l'altro, corto, termina appena sotto il tappo. Nel Bulau deve essere contenuta soluzione fisiologica o acqua sterile in modo tale che il tubo lungo vi sia immerso per almeno 2 cm. Il tubo più lungo va collegato al drenaggio del paziente. Il tubo più corto, non immerso nel liquido, deve permettere la fuoriuscita dell'aria e va lasciato aperto o collegato al sistema di aspirazione.



Fig. 6. Valvola ad acqua unidirezionale tipo Bulau

Per il corretto funzionamento di questo sistema è necessario che:

- il drenaggio toracico sia raccordato correttamente al tubo più lungo immerso nel liquido;
- il tappo del Bulau sia ben avvitato;
- che il tubo lungo non possa scorrere nel tappo;
- la estremità del tubo più lungo sia immersa in almeno 2 cm di acqua;
- il tubo più corto, di collegamento con l'esterno, sia aperto (spesso è munito di tappo).

Anche in questo caso l'aumento della pressione intrapleurica (positività della pressione intrapleurica) in fase espiratoria, permette la fuoriuscita di aria o liquido dal cavo pleurico. In caso di versamento pleurico il liquido si accumula nella bottiglia. In caso di pneumotorace l'aria, dopo essere "gorgogliata" attraverso l'acqua sterile che funge da valvola e che è contenuta nel Bulau, fuoriesce all'esterno tramite il tubo corto (quello connesso con l'ambiente).

Durante la successiva fase inspiratoria, la pressione pleurica, che sarà nel frattempo diventata negativa, eserciterà una forza di attrazione sul liquido contenuto nel Bulau, tale da determinarne la risalita, attraverso il tubo lungo immerso al suo interno, per una lunghezza proporzionale al valore della pressione esistente nel cavo pleurico, impedendo nel contempo all'aria di entrare nello spazio pleurico.

Si definisce valvola ad acqua perché è l'acqua contenuta nella bottiglia che impedisce la risalita di aria o liquido nello spazio pleurico, agendo come una valvola unidirezionale. Quando il sistema è in funzione, ad ogni atto respiratorio deve essere apprezzabile l'oscillazione della colonna di liquido all'interno del tubo di drenaggio in rapporto con le escursioni della pressione intrapleurica (drenaggio basculante).

La pressione intrapleurica è normalmente pari a $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Se la valvola ad acqua fosse posta a livello del torace del paziente, la differenza fra la negatività pleurica e la pressione esercitata dai due cm di liquido nel Bulau ($-5 \text{ cm} + 2 \text{ cm} = -3 \text{ cm}$) sarebbe ancora "a favore" della negatività intrapleurica con conseguente richiamo di aria o liquido in cavità. Per evitare ciò il Bulau va sempre posto in posizione declive rispetto al torace del paziente, generalmente sul pavimento di fianco al letto. In questo modo alla pressione esercitata dai 2 cm di acqua rappresentati dalla valvola ad acqua si aggiunge la distanza che separa il torace del paziente, quando è in clinostatismo, dal piano del pavimento. Per lo stesso motivo, quando il Bulau deve essere sollevato a li-

vello del torace per esempio durante gli spostamenti, il tubo di drenaggio deve essere clampato per impedire il richiamo di acqua nella cavità pleurica.

Sistema di raccolta con due bottiglie (doppio Bulau)

L'accumulo di troppo liquido nel Bulau (che è graduato fino a 1200 ml) può compromettere il funzionamento della valvola ad acqua: per questo motivo esiste il sistema a due bottiglie [9], che si differenzia da quello classico, per l'aggiunta, fra il paziente e il classico Bulau, di una bottiglia di raccolta (Fig. 7). Anche questa bottiglia è provvista di un tappo a vite attraverso il quale sono posizionati due tubi; entrambi però sono corti, in modo da non venire a contatto con il liquido contenuto all'interno di essa e evitare di funzionare come valvola. Questo recipiente va collegato al drenaggio tramite uno dei due tubi che fuoriescono dal suo tappo. L'altro deve essere collegato al Bulau classico attraverso il tubo lungo immerso nell'acqua che svolge la funzione di valvola unidirezionale. Questo accorgimento permette di raccogliere il liquido pleurico in un vaso diverso da quello che funge da valvola e anche se la raccolta risulterà abbondante non sarà ostacolato il normale complessivo funzionamento dell'apparecchiatura.



Fig. 7. Sistema di raccolta con due bottiglie (doppio Bulau). La bottiglia a sinistra senza liquido e con i tubi corti va collegata al paziente e costituisce la bottiglia di raccolta del liquido. Il Bulau di destra è la valvola ad acqua

Aspirazione e sistema a 3 bottiglie

I sistemi di drenaggio possono essere anche collegati ad un aspiratore (vuotometro) che esercitando una pressione negativa permette di evacuare più rapidamente l'aria o il liquido contenuti nella cavità pleurica. Ciò è indicato in caso di pneumotorace quando, a causa di una consistente soluzione di continuità della pleura viscerale, vi sono cospicue raccolte aeree e rapidi ritmi di rifornimento, oppure quando dopo 3-4 gg (nonostante l'applicazione del drenaggio e della valvola ad acqua) il polmone non è venuto convenientemente "a parete". L'aspirazione è indicata, inoltre, dopo

pleurodesi per permettere la rapida riespansione del polmone e dopo un intervento di pneumonectomia per mantenere in asse il mediastino. Per controllare che l'aspirazione non sia eccessiva si può utilizzare il sistema a 3 bottiglie. Il sistema è simile al sistema a due bottiglie. Però fra il vaso di raccolta e il vaso che svolge la funzione di valvola ad acqua si inserisce una terza bottiglia. Anche la terza bottiglia è provvista di un tappo a vite attraverso il quale scorrono tre tubi dei quali due corti sono collegati alle altre bottiglie, mentre un terzo lungo e rigido, è immerso in una quantità di liquido variabile in funzione della pressione negativa massima che noi vogliamo applicare.

Pleur-evac

Il Pleur-evac è un sistema monouso, molto maneggevole, che può funzionare come il sistema a due o tre bottiglie. La prima colonna a destra corrisponde alla bottiglia per la raccolta, la seconda colonna corrisponde alla valvola ad acqua, la terza colonna corrisponde alla bottiglia per il controllo della pressione.

■ GESTIONE DEL DRENAGGIO E DEL SISTEMA DI ASPIRAZIONE

Il drenaggio deve essere monitorato strettamente perché un suo malfunzionamento può interferire con le funzioni vitali del paziente. Vicino al paziente deve essere sempre disponibile una pinza per clamparlo in caso di necessità, la medicazione toracica deve essere controllata ogni 24 h e giornalmente vanno annotati la quantità ed i caratteri organolettici del liquido pleurico che è stato drenato.

Si devono inoltre controllare regolarmente:

- la tenuta del punto di sutura;
- l'eventuale presenza di perdite aeree o liquide dal punto di inserzione del drenaggio;
- l'eventuale presenza di enfisema sottocutaneo: in questo caso si consiglia un controllo radiologico e, se necessario, la sostituzione del drenaggio con un altro, utilizzando un'altra sede di introduzione.

L'indice più semplice di buon funzionamento del drenaggio è la presenza di oscillazioni del liquido all'interno del tubo rigido lungo, quello immerso nell'acqua del Bulau, in relazione alle variazioni della pressione endopleurica: il liquido deve salire in inspirazione e scendere in espirazione. L'assenza di oscillazioni può, peraltro, significare che il polmone è a parete. Alternativamente l'assenza di oscillazioni può essere ascrivibile a ostruzione o malposizionamento del tubo, ad esempio all'interno di una scissura, nel qual caso si può provare a fare tossire il paziente oppure si può lavare il drenaggio con soluzione fisiologica. In caso di ostruzione si può effettuare anche una manovra di spremitura (*stripping*), lo si può pulire con uno scovolino o si può iniettare un fibrinolitico quale ad es. la streptochinasi [6].

Un altro indice di buon funzionamento del drenaggio, in caso di pneumotorace, è la comparsa, ad ogni atto respiratorio, di bolle sulla superficie della valvola ad acqua. Tale fenomeno indica, infatti, la fuoriuscita di aria dalla cavità pleurica. Potrebbe, peraltro, verificarsi anche in seguito a perdite aeree nel sistema di drenaggio (es. raccordi non a tenuta) oppure a seguito di fuoriuscita del drenaggio dalla cavità pleurica (es. errata medicazione) o infine per il passaggio di aria nel sottocutaneo (es. in pazienti anziani e defedati). In questi casi si consiglia il controllo del sistema, punto per punto, con la tecnica del clampaggio sequenziale [10]: dapprima si escludono le cause intratoraciche di perdita aerea clampando il tubo in prossimità della inserzione

nel torace, poi si verifica il funzionamento del raccordo biconico fra drenaggio e tubo del Bulau, il funzionamento del tappo del Bulau stesso, il livello di liquido all'interno del Bulau e infine il funzionamento dell'eventuale raccordo con l'aspiratore.

Attraverso questa verifica è possibile riscontrare:

- mancato pescaggio del tubo lungo all'interno del Bulau o perché il tubo è risalito nel tappo del Bulau o perché è stato messo poco liquido all'interno di esso (la quantità raccomandata è di 300 ml);
- mancata pervietà del tubo corto in comunicazione con l'esterno;
- rottura del tappo del Bulau;
- insufficiente fissazione dei raccordi biconici;
- eccessiva quantità di liquido nel Bulau;
- eccessiva lunghezza del tubo di raccordo fra il drenaggio e la valvola ad acqua (Fig. 8) con formazione di un'ansa che riempiendosi di liquido ne ostacola la fuoriuscita dalla cavità pleurica [11]; per questo motivo si devono istruire il paziente stesso o i famigliari ad effettuare lo svuotamento manuale del tubo sollevandolo e facilitando il deflusso nella bottiglia di raccolta.



Fig. 8. Esempio di malfunzionamento del Bulau: il tubo di raccordo fa un'ansa che è piena di liquido e ostacola il deflusso di altro liquido dalla pleura

■ CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE

La decisione di posizionare un drenaggio toracico deve essere frutto di una attenta valutazione clinica e radiologica onde poter prevedere i rischi e le complicanze connesse alla procedura. Tale decisione è particolarmente delicata in caso di:

- diagnosi differenziale fra pneumotorace e grossolane bolle in corso di enfisema polmonare;
- diagnosi differenziale fra atelettasia e versamento pleurico.

Una controindicazione relativa all'esecuzione della procedura è la presenza di alterazioni delle prove di funzionalità emostatica.

Il drenaggio toracico non è indicato nel caso di pneumotorace di piccole dimensioni perché generalmente esso tende a risolversi spontaneamente [12]. I drenaggi non dovrebbero inseriti attraverso tessuti infetti o in vicinanza di abrasioni perché le medicazioni potrebbero aumentare l'in-

fiammazione. Cautela e valutazione del rapporto rischio-beneficio devono essere applicati di fronte a pazienti terminali. I versamenti trasudatizi non devono essere drenati con tubi toracotomici a meno che non siano refrattari alla terapia medica ottimale per la patologia in atto [13].

Le complicanze sono rare e la manovra di posizionamento del drenaggio toracico può essere considerata priva di grossi rischi [14]. Quando presenti, le complicanze possono essere distinte in minori e maggiori [13]. Le complicanze minori comprendono:

- a) dolore nella sede di introduzione;
- b) emorragia cutanea o ematoma sottocutaneo;
- c) enfisema sottocutaneo;
- d) infezione cutanea/sottocutanea;
- e) ipotensione (riflesso vagale).

Le complicanze maggiori comprendono:

- a) lesione ai vasi intercostali;
- b) malposizionamento. Per evitare questa complicanza è sempre consigliabile un controllo radiologico prima di iniziare la manovra di posizionamento del drenaggio. Molto utile e semplice come esecuzione è l'ecografia della parete toracica. Questo esame permette di valutare le raccolte saccate e la quantità e caratteristiche del liquido con il malato seduto o in decubito sul fianco riproducendo quindi le condizioni reali che avremo al momento della introduzione del drenaggio. Quando ci troviamo di fronte a raccolte saccate anche la TAC toracica è fondamentale;
- c) drenaggio posizionato in sede extrapleurica: polmone, cuore, fegato, stomaco, milza;
- d) empiema pleurico;
- e) edema polmonare da riespansione. La comparsa di tosse e dispnea accompagnati a sintomi vaso-vagali, subito dopo il posizionamento del drenaggio, deve indurre il sospetto di edema polmonare da riespansione. Tale fenomeno è legato alla evacuazione di grosse quantità di liquido in un tempo troppo breve e con una aspirazione troppo precoce e vigorosa [15]. Per minimizzare il rischio di questa complicanza si consiglia, innanzitutto, di interrompere l'aspirazione clampando il tubo di drenaggio, indi si consiglia di non drenare mai in una unica seduta più di 1500 ml di liquido o più di 500 ml/h;
- f) cancerizzazione del tramite. Tale evenienza si verifica solamente in corso di mesotelioma pleurico [16]. In tale caso una volta rimosso il drenaggio, per esempio dopo toracosopia o pleurodesi, si deve tassativamente sottoporre il paziente a radioterapia del tramite toracico.

La frequenza delle complicanze è stata ridotta dall'uso di cateteri di piccole dimensioni. La maggior parte di esse sono rappresentate da incompleto drenaggio di pneumotorace o occlusione del catetere [17].

■ RIMOZIONE DEL DRENAGGIO

La rimozione del drenaggio deve essere effettuata con manovra decisa a paziente in espirazione forzata, durante una manovra di Valsalva. Il drenaggio deve essere rimosso in caso di:

- mancato funzionamento;
- in caso di pneumotorace: quando il polmone è a parete (documentazione radiologica); prima della rimozione è consigliabile clampare il sondino per almeno 24 ore, quindi controllare a distanza la persistenza della riespansione polmonare;
- in caso di versamento pleurico: quando la quantità giornaliera di liquido drenata è inferiore a 100-150 ml [18];
- in caso di empiema pleurico: quando il liquido drenato è scarso, limpido e sterile.

BIBLIOGRAFIA

1. Klein JS, Schultz S, Heffner JE (1995) Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. *AJR Am J Roentgenol* 164:581-588
2. Laws D, Neville E, Duffy J; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society (2003) BTS guidelines for the insertion of a chest drain. *Thorax* 58 [Suppl II]:53-59
3. Antunes G, Neville E, Duffy J et al (2003) BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 58[Suppl II]:29-38
4. Fallon WF, Wears RL (1992) Prophylactic antibiotics for the prevention of infectious complications including empyema following tube thoracoscopy for trauma. Results of a meta-analysis. *J Trauma* 33:110-116
5. Fishman NH (1983) Thoracic drainage. A manual of procedures. Year Book M.P., Chicago
6. Light RW (2001) Pleural diseases (4th ed). Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia
7. Mainini SE, Johnson FE (1990) Tension pneumothorax complicating small-caliber chest tube insertion. *Chest* 97:759-760
8. Meyer JA (1989) GHOTTARD BULAU and closed water-seal drainage for empyema, 1875-1981. *Ann Thorac Sur* 48:597-599
9. Tassi GF, Marchetti GP (1991) Atti Corso Teorico Pratico di Toroscopia.. USSL 37 di Valle Camonica (BS)
10. Gasparini S, Zucattosta L (2002) Il drenaggio toracico. In: Tassi GF, Marcobruni N, Ferliga M (eds) Quaderni di toroscopia. Pleuropatie infettive ed empiema pleurico. Delfo, Brescia, pp 127-131
11. Bazan P, D'Angelo M, Fruscia A (1972) I drenaggi toracici. Indicazioni e tecniche. Piccin, Padova
12. Light RW (1993) Management of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 148:245-248
13. Mathur PN (2002) Therapeutic local procedures: chest tubes and therapeutic thoracentesis. In: Lodenkemper R, Anthony VB (eds) Pleural diseases. *Eur Respir Monograph*, vol 7. UK, Sheffield, pp 297-310
14. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D; American College of Chest Physicians. (2003) Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 123:1693-1717
15. Tarver RD (1996) Reexpansion pulmonary oedema. *J Thorac Imag* 11:198-209
16. Boutin C, Rey F, Viallat JR (1995) Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 108:754-758
17. LeMense GP, Strange C, Sahn SA (1995) Empyema thoracis. Therapeutic management and outcome. *Chest* 107:1532-1537
18. Younes RN, Gross JL, Aguiar S, et al (2002) When to remove a chest tube? A randomised study with subsequent consecutive validation. *J Am Coll Surg* 195:658-662

54 Pleurodesi toracoscopica

Gian Franco Tassi, Gian Pietro Marchetti, Giancarlo Bosio

■ INTRODUZIONE

■ ASPETTI TECNICI

- Scelta dell'agente sclerosante
- Tecnica di esecuzione

■ INDICAZIONI

- Versamenti pleurici maligni

- Versamenti pleurici benigni

- Pneumotorace

■ CONTROINDICAZIONI E COMPLICAZIONI

■ ALTRE METODICHE DI PLEURODESI

■ CONCLUSIONI

■ INTRODUZIONE

Fra le applicazioni terapeutiche della toracosopia medica la pleurodesi occupa un ruolo fondamentale [1-6] essendo la tecnica ottimale per ottenere l'obliterazione dello spazio pleurico. La fusione della pleura parietale e viscerale che ne rappresenta il presupposto (*pleurodesi* deriva dalle parole greche *pleura* e *desis* [legatura]) ha lo scopo di evitare l'accumulo di liquido o di aria che si può verificare in seguito a processi patologici intratoracici. Viene pertanto utilizzata sia per il trattamento dei versamenti massivi o recidivanti, neoplastici e benigni, che per evitare le recidive dello pneumotorace.

Metodica efficace e in rapida espansione, perché possibile in anestesia locale senza complicazioni, è in grado di raggiungere risultati simili a quelli della chirurgia classica ed offre molteplici vantaggi. Consente infatti la totale e completa evacuazione del liquido, condizione indispensabile affinché il farmaco somministrato non si diluisca e limiti così la sua azione, rende possibile la completa deloculazione del cavo con distribuzione uniforme della sostanza impiegata e permette un più corretto posizionamento del drenaggio toracico.

■ ASPETTI TECNICI

Scelta dell'agente sclerosante

Nel corso degli anni, oltre 30 farmaci e sostanze varie sono state impiegati [1-5], tra essi il talco, alcuni farmaci antineoplastici (bleomicina, mitomicina, mostarda azotata, tiothepa), antibiotici (tetraciclina, doxiciclina, minociclina), citochine (interferone α e β , interleuchina 2, *transforming growth factor- α*), antimalarici (mepacrina, quinacrina), sostanze chimiche e biologiche (baccillo Calmette-Guerin, *Corynebacterium parvum*, iodopovidone, nitrato d'argento, sangue autologo, oro colloidale radioattivo). Solo alcune peraltro hanno dimostrato, alla prova dei fatti e sulla scorta di ampie casistiche, la loro validità [1-9].

Il pleurodetico ideale [10] dovrebbe innanzitutto indurre una sinfisi duratura, dovrebbe essere possibilmente poco costoso tenuto conto del suo impiego prevalentemente palliativo, non dovrebbe avere vistosi effetti collaterali, essere maneggevole ed eventualmente riutilizzabile nonché disponibile sul mercato. Quest'ultima considerazione è divenuta attuale in quanto le tetracicline e il *Corynebacterium parvum*, dimostratisi realmente utili, o non sono più commercializzati o sono di difficile reperimento. Queste caratteristiche sono tutte riscontrabili nel talco [10]. Sostanza utilizzata per questo fine dal 1935, ha resistito negli anni per la sua notevole efficacia che raggiunge percentuali di successo in oltre il 90% dei casi, è esente da significative complicazioni ed effetti collaterali e, quando utilizzato per patologie benigne a lungo decorso, non provoca sequele tardive di alcun genere [1-3].

Il talco per uso medicinale, cioè garantito puro, senza amianto, è un silicato di magnesio con particelle di dimensioni inferiori a 50 μm , sterilizzato con raggi γ a calore secco o con ossido di etilene. Per la pleurodesi toroscopica [1-5] se ne somministrano 4-5 g nelle pleuriti neoplastiche e 2 g, nello pneumotorace. È molto importante utilizzare un prodotto le cui particelle siano di diametro sufficientemente grande e comunque non inferiore a 10 μm , come quello impiegato in Europa [11], per evitare la disseminazione extrapleurica ed effetti sistemici [4]. Esso determina, come peraltro tutte le sostanze utilizzate a scopo sinfisario, un'irritazione delle superfici pleuriche, cui consegue un'inflammatione acuta locale con precoce accumulo di polimorfonucleati neutrofili e distruzione delle cellule mesoteliali: si tratta di un meccanismo sostanzialmente aspecifico del tutto simile a quello che si osserva nella cicatrizzazione delle ferite. Un ruolo importante viene svolto dall'attivazione della coagulazione pleurica e dall'inibizione dell'attività fibrinolitica [12] che sembrano strettamente legati alla presenza di mesotelio integro da cui dipende sia il rilascio di molteplici fattori flogogeni che la regolazione della durata della risposta infiammatoria [13] e quindi l'efficacia del trattamento [14].

Tecnica di esecuzione

L'insufflazione del talco viene effettuata a conclusione dell'esame endoscopico, dopo completa aspirazione del liquido, eliminando eventuali aderenze, per ottenere una cavità completamente libera [1-4, 15]. È necessario controllare che la distribuzione sulla superficie pleurica sia uniforme ed in particolare sia stata effettuata anche sulle aree di pleura indenne (Fig. 1), in caso di malattia neoplastica.

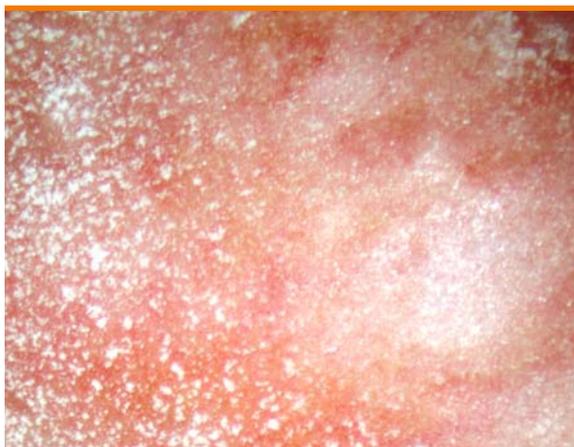


Fig. 1. Uniforme distribuzione del talco su aree parietali indenni in pleurite neoplastica

Per dominarne gli effetti algogeni, direttamente proporzionali all'estensione delle aree di pleura normale e quindi particolarmente importanti nello pneumotorace, è necessario utilizzare una tecnica di analgesia-sedazione che preveda sia l'anestesia locale che l'uso di analgesici sistemici e sedativi durante la procedura e nelle ore immediatamente successive. Viene quindi posizionato un drenaggio pleurico di calibro sufficientemente grande (28-32 F) collegato, tramite un sistema di raccolta del liquido con valvola ad acqua, ad un aspiratore. Esso deve essere tenuto in sede per alcuni giorni (almeno 3) fino al pressoché completo esaurimento dell'essudazione (fuoruscita di liquido dal drenaggio inferiore a 100 ml/24 ore) con pressioni aspirative medio-alte (-30/40 cmH₂O) in modo da tenere tenacemente adesi i due foglietti e rimuovere i prodotti dell'intensa infiammazione.

INDICAZIONI

Le indicazioni principali della pleurodesi sono rappresentate dai versamenti neoplastici e dallo pneumotorace, a cui si aggiungono, meno frequentemente, alcuni versamenti benigni massivi o recidivanti.

Versamenti pleurici maligni

I versamenti maligni, che rappresentano più della metà dei versamenti pleurici nella pratica clinica, sono il principale e meno discusso campo di applicazione della pleurodesi [1-5, 8, 9, 16]. La finalità del trattamento è esclusivamente sintomatica con l'obiettivo di prevenire il riformarsi del liquido ed i sintomi che ne derivano, come tosse, dispnea e dolore toracico, e di evitare le ripetute toracentesi.

I principali criteri sulla base dei quali viene posta l'indicazione alla terapia sinfisaria sono i seguenti: non indicazione o insuccesso di una cura farmacologica come la chemioterapia antitumorale o la terapia ormonale; attenuazione della dispnea dopo toracentesi; rapido riformarsi e abbondante quantità del liquido; condizioni generali discrete.

Da sottolineare la necessità di una concreta verifica dell'efficacia sintomatica della toracentesi evacuativa. Infatti, i pazienti con polmone "incarcerato", cioè non espansibile dopo rimozione del liquido, come i portatori di atelettasia polmonare, non traggono beneficio dalla toracentesi, né d'altra parte il trattamento può essere attuato perché manca il presupposto del contatto tra polmone e parete. Va però ricordato che uno dei principali fattori che determinano un'inespansibilità polmonare è rappresentato dall'evoluzione in pachipleurite del coinvolgimento pleurico e quindi, se si considera che circa due terzi dei versamenti maligni prima o poi richiedono una terapia sinfisaria [17], è anche necessario non dilazionare troppo la pleurodesi quando ve ne siano i presupposti. A questo proposito si deve ricordare la possibilità di procedere direttamente all'effettuazione di un talcaggio pleurico quando in corso di torascopia diagnostica si riscontrino lesioni diffuse macroscopicamente neoplastiche. Per quanto riguarda la quantità del liquido, si può considerare come riferimento una quantità globale di 3 litri aspirati in una o più sedute ravvicinate [1-3]. Alcuni studi hanno evidenziato anche l'importanza del pH del liquido pleurico [18] per prevedere il risultato della pleurodesi e la sopravvivenza dei pazienti, con significato sfavorevole in presenza di valori inferiori a 7,20. Non vi è peraltro accordo sull'argomento [5] per il modesto valore predittivo di questo parametro, emerso da esperienze diverse [19] e da una valutazione comparativa delle casistiche pubblicate [20].

Per un giudizio sull'efficacia del trattamento sarebbe indispensabile una definizione uni-

voca di che cosa s'intende per "successo" della pleurodesi, definizione tuttora assente [9], anche se nel documento ERS/ATS [8] sono state proposte le definizioni di *successo completo* (riduzione protratta dei sintomi causati dal versamento con assenza di formazione del liquido documentata radiograficamente, fino al decesso) e di *successo parziale* (riduzione della dispnea causata dal versamento con parziale riformarsi del liquido - meno del 50% di quanto rilevabile prima del trattamento alla radiografia del torace - ma senza necessità di toracentesi per il resto della vita del paziente). I criteri più spesso utilizzati sono l'assenza di versamento all'esame radiografico del torace dopo 4-6 settimane, 2 mesi e 3 mesi o la non necessità di toracentesi ripetute [9].

Pur con queste difformità, negli studi randomizzati (5, relativi a 145 pazienti) risulta un'efficacia del talcaggio toracoscopico del 95% [8], molto simile a quella delle maggiori casistiche mediche e chirurgiche [21-24] (Tabella 1).

Tabella 1. Talcaggio toracoscopico: principali casistiche

Autore	Anno	Indicazione	N pazienti	Successo
Boniface [21]	1989	Pleurite neoplastica	254	92,1%
Viallat [22]	1996	Pleurite neoplastica	360	90,2%
De Campos [23]	2001	Pleurite neoplastica	393	93,4%
Cardillo [24]	2002	Pleurite neoplastica	602	92,7%
De Campos [23]	2001	Pleurite benigna	108	97%
Kennedy [35]	1994	Pneumotorace	659	91%
el Khawand [36] (metanalisi di 12 casistiche)	1995	Pneumotorace	200	93,7%
Cardillo [37] (217 trattati anche con legatura delle bolle o bullectomia)	2000	Pneumotorace	279	98,7%

Versamenti pleurici benigni

I versamenti pleurici benigni rappresentano un'indicazione non abituale per la pleurodesi toracoscopica come dimostrato dalla presenza di poche decine di casi descritti nella letteratura di lingua inglese fra il 1966 ed il 1997 [25]. Da un lato l'esiguità delle casistiche e dall'altro la molteplicità delle eziologie (scompenso cardiaco, epatocirrosi, chilotorace, LES, empiema, sindrome di Dressler, versamento dopo chirurgia per by-pass aorto-coronarico, sindrome nefrosica, sindrome delle unghie gialle) testimoniano che questo trattamento viene utilizzato nei casi in cui il versamento recidiva nonostante l'adozione di una terapia standard per la specifica eziologia.

I criteri per la sua utilizzazione nei versamenti benigni [26] sono sostanzialmente simili a quelli usati nelle pleuriti neoplastiche: versamento sintomatico; inefficacia o assenza di alternative terapeutiche; polmone in grado di riespandersi (non "incarcerato"). Essenzialmente simili sono anche i risultati relativamente all'efficacia (97% nei 108 talcati De Campos [23]) (Tabella 1). Particolare prudenza è necessaria nei portatori di idrotorace da epatocirrosi, spesso causato da passaggio transfrenico del liquido ascitico per l'esistenza di soluzioni di continuo diaframmatiche [27]. Il primo approccio è oggi rappresentato dallo shunt transgiugulare porto-sistemico intraepatico [27] e soltanto per i soggetti che non possono essere sottoposti a questo trattamento la toracosopia per riparazione dei difetti diaframmatici il talcaggio è una possi-

bile alternativa, peraltro con efficacia limitata ed elevate mortalità e morbilità [28]. Anche nei portatori di chilotorace la pleurodesi rappresenta un trattamento di seconda istanza, dopo l'applicazione di misure alimentari adeguate come le diete speciali e l'alimentazione parenterale, la chemioterapia e la radioterapia. Essa tuttavia rappresenta una misura valida sia nel chilotorace da linfoma [29] che in quello idiopatico [30]. Va infine tenuto presente il suggerimento di Vargas [31] circa il dosaggio del talco che è bene sia ridotto (2 g) tenuto conto che la pleura di questi pazienti spesso è quasi normale.

Pneumotorace

La terapia dello pneumotorace ha una duplice finalità: ottenere la riespansione del polmone collassato, con miglioramento o scomparsa della sintomatologia conseguente, ed impedire le recidive che, in assenza di specifico trattamento, si verificano in una percentuale elevata dei casi [32]. Il trattamento sinfisario torascopico fa parte di questo secondo obiettivo. Va tuttavia precisato che l'uso della pleurodesi con talco rispetto ai trattamenti sinfisari con altre sostanze ed alla pleurodesi chirurgica, così come l'utilizzazione della torascopia e in particolare della torascopia medica sono tuttora oggetto di discussione, nonostante la pubblicazione di documenti di consenso [33] e di linee guida [34].

Tra i punti considerati come sufficientemente acquisiti figurano l'importanza della pleurodesi chimica nello pneumotorace ricorrente o difficile [34] e il ruolo della torascopia medica o chirurgica come trattamento "preferito" per la prevenzione delle recidive [33].

Le esperienze cliniche, riassunte in numerosi lavori sono concordi circa l'efficacia del talcaggio, superiore al 90% (Tabella 1) [35-37]. Che poi le resezioni e bullectomie che spesso vengono associate al trattamento pleurodetico siano effettivamente necessarie e utili è oggetto di discussione. Infatti, mentre la pleurodesi aggiunge efficacia alla bullectomia se effettuata contemporaneamente [32, 38], essa risulta a distanza più efficace sia della bullectomia da sola [39] che della bullectomia più pleurodesi [32]. In altri termini la prevenzione delle recidive sembra determinata più dalla terapia pleurodetica che dalla resezione delle bolle [40, 41]. Altro punto di discussione è rappresentato dal quesito se in presenza di perdita d'aria dopo aspirazione manuale semplice, che dovrebbe essere il primo approccio allo pneumotorace primitivo [42], prima di posizionare un drenaggio si debba procedere all'effettuazione di una torascopia [43] oppure se questa indagine debba essere utilizzata esclusivamente nelle recidive alle quali secondo molti dovrebbe essere riservata [33].

Infine, mentre vi sono studi randomizzati sulla superiore efficacia della pleurodesi in torascopia medica [43] e chirurgica (VATS) [44] rispetto al drenaggio pleurico, nonché della VATS rispetto alla toracotomia [45], mancano tuttora studi che comparino il trattamento pleurodetico in torascopia medica a quello in VATS nello pneumotorace.

■ CONTROINDICAZIONI E COMPLICAZIONI

Anche per la pleurodesi torascopica valgono le controindicazioni generali della torascopia: coagulopatie gravi, insufficienza respiratoria ipercapnica, cardiopatia ischemica con infarto avvenuto da meno di tre mesi, aritmia cardiaca instabile.

Per quanto riguarda i versamenti maligni bilaterali, il talcaggio sincrono è sconsigliabile, mentre è possibile, eventualmente, una pleurodesi sequenziale, peraltro raramente richiesta.

Nello pneumotorace può essere necessario valutare le conseguenze che un trattamento sin-

fisario potrebbe avere in soggetti giovani per i quali si rendesse indispensabile, in base all'evoluzione della loro malattia, come ad esempio la fibrosi cistica, un trapianto polmonare. È stato però visto [46] che le procedure intrapleuriche, compresa la pleurodesi, non influenzano negativamente un eventuale trapianto.

Gli effetti collaterali "minori" del talcaggio sono ben noti e sostanzialmente di modesta entità, essendo rappresentati da febbre in circa un quarto dei pazienti [9] e dolore toracico in un numero minore di casi, e possono essere dominati con appropriata terapia farmacologica.

Particolarmente rare sono le complicazioni più gravi come l'insufficienza respiratoria, l'empima, e le aritmie [47]. Proprio alcuni casi di insufficienza respiratoria [47] hanno dato il via ad un intenso dibattito nella letteratura di lingua inglese sulla sicurezza del talco intrapleurico [47, 49]. In realtà, come sottolineato da Sahn [47], l'incidenza di questi eventi è bassissima (43 su 5228 pazienti, pari all'0,8%, di cui 41 in soggetti portatori di versamenti pleurici maligni) e si deve considerare che il numero di casi trattati con il talco è notevolmente superiore a quello di tutti gli altri agenti pleurodetici messi assieme [10]. Inoltre gli eventi avversi gravi sono descritti soltanto in alcune casistiche e non in altre [50] tanto da far ritenere che vi abbiano un ruolo determinante le dimensioni delle particelle e le dosi utilizzate [11, 51]. Anche la sicurezza sul lungo termine del talco per uso medicinale, senza amianto, è stata documentata sia per quanto riguarda le modeste ripercussioni sulla funzione respiratoria [52] che per l'assenza di effetto cancerogeno [53], relativo all'insorgenza di mesoteliomi o tumori polmonari [54].

■ ALTRE METODICHE DI PLEURODESI

In un percorso terapeutico razionale le metodiche alternative di pleurodesi sono proponibili nei casi in cui la pleurodesi toracoscopica non è applicabile o per le condizioni del paziente o per particolari situazioni anatomiche della cavità pleurica o, come nel caso dello pneumotorace, perché si ritiene preferibile una terapia sinfisaria chirurgica.

Nei soggetti non in grado di affrontare una toracosopia, di solito portatori di versamenti maligni, è consigliabile una tecnica di "pleurodesi al letto del paziente" (c.d. "*bedside pleurodesis*") mediante tubo di drenaggio con talco in soluzione acquosa ("*slurry*") [55, 56] o con una delle varie sostanze disponibili [8], peraltro meno efficaci del talco, come le tetracicline (doxiciclina, minociclina) e la bleomicina. Lo stesso problema può presentarsi nei soggetti con idrotorace epatico che, come già ricordato, sono pazienti particolarmente complessi nei quali anche il posizionamento di un drenaggio toracico deve essere valutato con particolare cautela perché gravato da significative complicazioni [57].

Una particolare condizione anatomica della cavità pleurica è rappresentata dal "polmone incarcerato" ("*trapped lung*") (Fig. 2), situazione caratterizzata da un'atelettasia con mancata ri-espansione polmonare dopo aspirazione di un versamento molte volte massivo. Ne è responsabile un ispessimento fibroso infiammatorio o neoplastico della pleura viscerale che, determinando un aumento della negatività endopleurica, da un lato favorisce il riformarsi del versamento, dall'altro impedisce l'attuazione della pleurodesi perché il contatto fra i foglietti pleurici non è possibile [58]. Il trattamento in questi casi è rappresentato dalla pleurectomia chirurgica, in caso di malattia infiammatoria, o dall'apposizione di un catetere a permanenza [59] in presenza di neoplasia.

Della terapia sinfisaria chirurgica nello pneumotorace è già stato detto e ne sono stati ricordati i limiti rispetto alla pleurodesi con talco emersi dall'ampio studio di Cardillo et al. [37] che ha dimostrato come il minore tasso di recidive si sia verificato nei soggetti trattati anche con talcaggio.

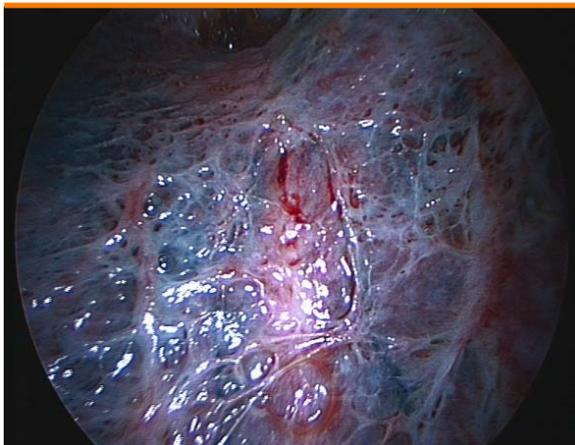


Fig. 2. Polmone "incastrato" per ispessimento neoplastico

CONCLUSIONI

La mole di dati clinici e biologici disponibili fanno ritenere che ancora oggi il talco sia la migliore sostanza sinfisante [10, 47] e la toracosopia la più efficace metodica di pleurodesi [1-4, 9]. Le motivazioni contro il talcaggio spesso riproposte in letteratura [49, 60] in realtà sembrano riferibili ad alcune preparazioni contenenti particelle di piccolo calibro ed alle dosi utilizzate, più che alla sostanza come tale [13, 53].

BIBLIOGRAFIA

1. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y (1991) Practical thoracoscopy. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
2. Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF et al (1997) Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 12:348-350
3. Tassi GF, Vitacca E, Vitrone G (eds) (2000) Pleurodesi. Editoriale Delfo, Brescia
4. Loddenkemper R (2003) Medical thoracoscopy. In: Light RW, Lee YCG (eds) Textbook of pleural diseases. Arnold Press, London, pp 498-512
5. Rodriguez-Panadero F (2004) Pleurodesis. In: Bouros D (ed) Pleural disease. Marcel Dekker, New York, pp 459-503
6. Read CA, Wohlrab JL, Szwed TW, Anderson ED (2002) Thoracoscopy with talc pleurodesis shortens hospitalization. *J Bronchol* 9:281-285
7. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA (1994) Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 120:56-64
8. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al (2000) Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1987-2001
9. Shaw P, Agarwal R (2004) Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002916
10. Sahn S (2000) Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2023-2024
11. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM et al (2001) Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 119:1901-1905
12. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Juan JM et al (1995) Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:785-790
13. Antony VB (2003) Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J* 21:539-544
14. Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA et al (2004) Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis. *Chest* 126:1522-1528
15. Mathur PN, Astoul P, Boutin C (1995) Medical thoracoscopy. Technical details. *Clin Chest Med* 16: 479-486
16. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N (2003) Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 58[Suppl 2]:ii29-ii38
17. Rodriguez-Panadero F, Antony VB (1997) Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 10:1648-1654

18. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J et al (1998) Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 65:108-113
19. Aelony Y, King RR, Boutin C (1998) Thorascopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 113:1007-1012
20. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C (2000) Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 117:79-86
21. Boniface E, Guerin JC (1989) Intérêt du talcage par thorascopie dans le traitement symptomatique des pleurésies récidivantes; à propos de 302 cas. *Rev Mal Respir* 6:133-139
22. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C (1996) Thorascopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. *Chest* 110:1387-1393
23. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E et al (2001) Thorascopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 119:801-816
24. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L et al (2002) Long term follow up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 21:302-306
25. Glazer M, Berkman N, Lafair JS, Kramer M (2000) Successful talc slurry pleurodesis in patients with nonmalignant pleural effusion. *Chest* 117:1404-1409
26. Sudduth C, Sahn SA (1992) Pleurodesis for nonmalignant pleural effusions. Recommendations. *Chest* 102:1855-1860
27. Kinasewitz GT, Keddissi JI (2003) Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 9:261-265
28. Milanez de Campos JR, Andrade Filho LO, de Campos Werebe E et al (2000) Thorascopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. *Chest* 118:13-17
29. Mares DC, Mathur PN (1998) Medical thorascopic talc pleurodesis for chylothorax due to lymphoma. A case series. *Chest* 114:731-735
30. Romero S (2000) Nontraumatic chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 6:287-291
31. Vargas FS, Milanez JR, Filomeno LT et al (1994) Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusions. *Chest* 106:1771-1775
32. Noppen M, Schramel F (2002) Pneumothorax. *Eur Respir Monogr* 7:279-296
33. Baumann MH, Strange C, Heffner JE et al (2001) Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 119:590-602
34. Henry M, Arnold T, Harvey J, Pleural Disease Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society (2003) Subgroup of the BTS. BTS Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 58[Suppl 2]:ii39-ii52
35. Kennedy L, Sahn SA (1994) Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 106:1215-1222
36. el Khawand C, Marchandise FX, Mayne A et al (1995) Pneumothorax spontané. Résultats du talcage pleural sous thorascopie. *Rev Mal Respir* 12:275-281
37. Cardillo F, Facciolo F, Giunti R et al (2000) Videothorascopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 69:357-361
38. Roviato GC, Varoli F, Vergani C, Macciocco M (2002) State of the art in thorascopic surgery. A personal experience of 2000 video-thorascopic procedures and an overview of the literature. *Surg Endosc* 16:881-892
39. Hatz RA, Kaps ME, Meimarakis G et al (2000) Long-term results after videoassisted thorascopic surgery for first time and recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 70:253-257
40. Baumann MH (2002) Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax? Pro: blebs do cause primary spontaneous pneumothorax. *J Bronchol* 9:313-318
41. Noppen M (2002) Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax? Con: blebs do not cause primary spontaneous pneumothorax. *J Bronchol* 9:319-323
42. Noppen M, Alexander P, Driesen P et al (2002) Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: a multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1240-1244
43. Tschopp JM, Boutin C, Astoul P et al (2002) Talcage by medical thorascopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: a randomised study. *Eur Respir J* 20:1003-1009
44. Abdala OA, Levy RR, Bibiloni RH et al (2001) Ventajas de la cirugía torácica videoasistida en el tratamiento del neumotorax espontáneo. *Medicina (B Aires)* 61:157-160
45. Waller DA, Forty J, Morrill GN (1994) Video-assisted thorascopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 58:372-377

46. Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J (1996) Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 15:249-254
47. Sahn S (2002) Is talc indicated for pleurodesis? Pro: talc should be used for pleurodesis. *J Bronchol* 9:223-227
48. Rehse DH, Aye RW, Florence MG (1999) Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 177:437-440
49. Light RW (2002) Is talc indicated for pleurodesis? Con: talc should not be used for pleurodesis. *J Bronchol* 9:228-231
50. Janssen JP (2004) Is thorascopic talc pleurodesis really safe? *Monaldi Arch Chest Dis* 61:35-38
51. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA et al (2003) Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 168:348-355
52. Lange P, Mortensen J, Groth S (1988) Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax* 43:559-561
53. World health organization. International agency for research on cancer (1987) Talc. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 42. Silica and some silicates. IARC, Lyon, p 185-224
54. Research Committee of the British Thoracic Association and the Medical Research Council Pneumoconiosis Unit (1979) A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis. *Br J Dis Chest* 73:285-288
55. Kennedy L, Rusch VW, Strange C et al (1994) Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 106:342-346
56. Dresler C M, Olak J, Herndon JE 2nd et al (2005) Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 127:909-915
57. Liu LU, Haddadin HA, Bodian CA et al (2004) Outcome analysis of cirrhotic patients undergoing chest tube placement. *Chest* 126:142-148
58. Light RW (2001) Pleural effusion due to miscellaneous diseases. In: Light RW (ed) *Pleural diseases*, 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 271-283
59. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Sterman DH (2001) Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 119:1641-1646
60. Light RW (2000) Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2024-2026

Appendice A: Toracentesi

Giancarlo Bosio

■ TORACENTESI DIAGNOSTICA

- Indicazioni
- Controindicazioni
- Procedura
- Posizione del paziente

Materiale necessario
Scelta della sede dove eseguire la puntura
Tecnica
Complicazioni

■ TORACENTESI TERAPEUTICA

Per toracentesi si intende la procedura percutanea atta a prelevare liquido pleurico a scopo diagnostico o terapeutico [1, 2].

■ TORACENTESI DIAGNOSTICA

Indicazioni

È indicata quale ausilio diagnostico in tutti i versamenti pleurici di natura sconosciuta. Non è generalmente da eseguire quando il versamento è molto ridotto o la diagnosi è clinicamente certa, come ad esempio in un quadro di scompenso cardiaco conclamato correlato dai tipici dati anamnestici e clinici [3].

Controindicazioni

Non vi sono controindicazioni assolute alla procedura [4] è sempre la clinica che deve, in casi particolari, farci considerare il rapporto rischio beneficio della toracentesi. Controindicazioni relative sono:

- diatesi emorragica o terapia anticoagulante con INR > 1,6 o conta piastrinica < 25000 per mm³;
- insufficienza renale con creatininemia > 6 mg/dl;
- ventilazione meccanica a pressione positiva;
- infezione della cute sede di iniezione.

Procedura

Posizione del paziente

La posizione da far assumere al paziente deve essere la più comoda possibile, anche perché la procedura può richiedere vari minuti; può essere eseguita anche al letto. Il paziente, se possibile, deve essere seduto con un appoggio per i piedi, il braccio omolaterale all'emitorace sede della toracentesi deve essere sollevato (o appoggiato o mantenuto da un collaboratore) in modo da divaricare gli spazi intercostali (Fig. 1). Se il paziente non può essere messo in posizione seduta va sollevato il più possibile il tronco alzando lo schienale del letto e la sede della puntura è in questo caso in ascellare media-posteriore [4].



Fig. 1. Posizione da far assumere al paziente per la toracentesi

Materiale necessario

La procedura deve essere eseguita sterilmente e tutto il materiale deve ovviamente essere sterile e maneggiato in modo da non compromettere la sua sterilità e accuratamente preparato per tempo. In commercio vi sono vari kit studiati appositamente per la procedura. In particolare servono: telini, garze, disinfettante, guanti, siringhe da 20 e 60 ml, aghi di vario diametro e lunghezza, anestetico locale (lidocaina all'1% o al 2%), provette di raccolta del liquido per le varie analisi. Se si prevede di rimuovere una discreta quantità di liquido è necessario avere a disposizione anche una sacca o un contenitore di raccolta del liquido, un rubinetto a tre vie e dei tubi di raccordo, di solito, già compresi nel set da toracentesi.

Scelta della sede dove eseguire la puntura

Un momento importante nella procedura è sicuramente la scelta della posizione migliore dove introdurre l'ago. È indispensabile visionare con attenzione la radiografia e valutare l'entità del versamento e correlare l'opacità radiografica con punti di repere di facile osservazione, come ad esempio la punta dell'osso della scapola o le coste. Altro momento importante è il ricercare l'ottusità plessica alla percussione dell'emitorace e la riduzione del fremito vocale tattile. La puntura va eseguita uno o due spazi sottostanti al punto di scomparsa del fremito vocale tattile. Con le dita si deve percepire lo spazio intercostale e inserire l'ago sul bordo superiore la costa sottostante lo spazio selezionato per la puntura. Per non danneggiare l'arteria, la vena e il nervo intercostale che passano nel solco intercostale sulla faccia inferiore della costa [4] questo è ancora più importante per i pazienti anziani in cui il decorso dei vasi è più tortuoso [5] (Fig. 2).

Dopo uno o due tentativi infruttuosi per reperire il liquido è necessario rivalutare il caso ed eseguire un'ecografia. L'ecografia del torace è sicuramente l'esame che ci può dare molte informazioni e può quindi aiutarci a scegliere la sede migliore per la puntura, può infatti dirci la distanza tra parete toracica e il liquido, la sua quantità, la sua densità e la presenza di aderenze [6, 7] (Fig. 3).

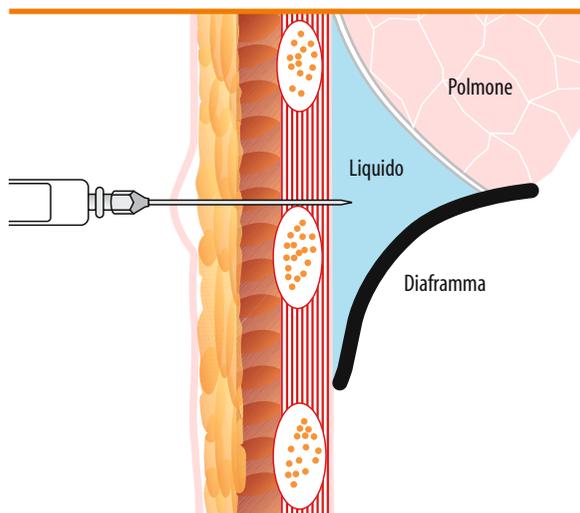


Fig. 2. Posizione corretta dell'ago rispetto alle coste per toracentesi



Fig. 3. Ecografia del torace con evidente versamento pleurico plurisaccato

L'ecografia è consigliata già in prima battuta se il liquido è molto modesto o il versamento è saccato.

Anche uno studio con TAC del torace può essere utile per eseguire la puntura di raccolte saccate o in particolari altre situazioni.

Tecnica

La toracentesi è abitualmente una procedura semplice, rapida e che determina un modesto discomfort da parte del paziente. Una corretta informazione sulla procedura fornita al paziente al momento del consenso rende di solito superfluo l'utilizzo di ansiolitici e narcotici. Buona norma è assicurarsi un accesso venoso; l'utilizzo di atropina (1 mg sotto cute o intramuscolo) non è routinario anche se il farmaco deve essere prontamente disponibile per il trattamento ai primi segni di reazione vasovagale [4]. Una volta identificata la sede dove eseguire la toracentesi è necessaria un'accurata disinfezione della cute. Si procede poi ad un'anestesia locale con lidocaina all'1% o al 2% iniziando dalla cute con un ago da 26 G (ago da insulina), gli strati sottostanti muscolare, periostio e pleurico utilizzando un ago da 19 G (ago da terapia intramuscolare), abitualmente 5-6 ml di lidocaina sono più che sufficienti. Prima di iniettare l'anestetico

strato per strato bisogna sempre aspirare per escludere di essere con la punta dell'ago in un vaso. Raggiunto lo spazio pleurico ed aspirata anche una modesta quantità di liquido bisogna poi astenersi dall'iniettare altro anestetico locale nell'estrarre l'ago per non disseminare la patologia pleurica lungo il tragitto. Se non si ritrova il liquido pleurico è possibile ripetere la procedura uno spazio intercostale sovra o sottostante, se anche in questo modo non si ritrova il liquido è necessaria una rivalutazione ecografica [7]. Eseguita l'anestesia locale e trovato il liquido si può a questo punto inserire l'ago da toracentesi: in commercio vi sono aghi speciali con punta che si retrae o agocannule adatte alla procedura che riducono il rischio di ledere il polmone in fase di aspirazione del liquido. La siringa da prelievo, per la raccolta del liquido da analizzare, deve essere eparinata con 1 ml di eparina per impedire l'aggregazione delle cellule presenti. La quantità di liquido necessaria ad eseguire tutte le indagini routinarie è compresa tra i 30 e 50 ml. suddiviso in vari specifici contenitori per l'esame chimico fisico, citologico, microbiologico e per il pH.

Terminata la procedura non è routinariamente necessario un controllo radiografico [8], questo è da eseguire tutte le volte che si sospetta clinicamente una complicanza [8,9].

Complicazioni

La più comune complicanza alla toracentesi è lo pneumotorace che si presenta a seconda delle varie casistiche con una incidenza dal 9% al 12% [4, 10], abitualmente è modesto e non necessita di drenaggio. Solo 1%-2% dei pneumotoraci iatrogeni da puntura è da drenare, questo è necessario solo quando lo pneumotorace è massivo o progressivo e il paziente è sintomatico. L'esperienza dell'operatore e la quantità del liquido possono influenzare l'incidenza della complicanza. La ventilazione meccanica a pressione positiva non è di per sé motivo di un aumento dell'incidenza di pneumotorace, ma può essere la causa della persistenza della perdita di aria da parte del polmone e necessitare con maggiore frequenza di un trattamento con il drenaggio [11, 12]. Il dolore e la tosse sono complicanze relativamente comuni che suggeriscono la sospensione della procedura. Una reazione vaso-vagale, caratterizzata da bradicardia, riduzione della gettata cardiaca e un calo pressorio, è determinata da un riflesso vagale, in questo caso è necessario interrompere la manovra, somministrare atropina sotto cute o intramuscolo e mettere il paziente in posizione supina, con testa bassa e sollevare le estremità inferiori [4]. L'infezione del cavo pleurico è un possibile problema della manovra, riferita in letteratura nella misura circa del 2%; una procedura eseguita rispettando le regole della sterilità è ovviamente importante per ridurre tale complicanza [4]. Il sanguinamento è un altro possibile problema, secondario o ad un difetto nella coagulazione del paziente o a lesione dei vasi intercostali, nelle persone anziane bisogna tenere presente che il decorso dell'arteria può essere molto più tortuoso. Altre complicanze quali la lacerazione della milza o del fegato sono del tutto eccezionali [9].

■ TORACENTESI TERAPEUTICA

Per toracentesi terapeutica si intende la procedura che non ha solo finalità diagnostiche. La rimozione del liquido, o per la quantità o per il tipo di liquido, ha in questi casi funzioni terapeutiche di per sé, come nei liquidi parapneumonici e nell'empima o nell'emotorace. La toracentesi terapeutica ha abitualmente il fine di rimuovere molto più liquido pleurico, a seconda dei casi va sempre valutata l'opportunità di eseguire la toracentesi o l'applicazione di un drenaggio pleurico (vedi capitolo specifico) [4]. L'indicazione più frequente ad eseguire una toracentesi terapeutica è la dispnea, determinata dall'abbondante quantità di liquido accumulata nel torace che ne modifica la meccanica. La quantità di liquido da rimuovere in un solo tempo può essere va-

riabile, l'aspirazione di una grande quantità di liquido in breve tempo può determinare un edema polmonare da riespansione [13]. Per prevenire questa complicanza che può essere severa [14], non si dovrebbe superare la quantità di 1000 ml di liquido pleurico rimosso o nella rimozione di questo determinare un'importante negatività nel cavo pleurico (inferiore a -20 cmH₂O). È buona norma comunque interrompere la procedura alla prima comparsa di tosse o dolore [4].

BIBLIOGRAFIA

1. Sokolowski JW, Burgher LW, Jones FL Jr et al (1989) Guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. This position paper of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, June 1988. *Am Rev Respir Dis* 140:257-258
2. Maskell MA, Butland RJ (2003) BTS guidelines for the investigations of unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 58:118
3. Sahn SA (1988) State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 138:184-234
4. Light RW (2001) *Pleural Diseases*, 4th edn. Lippincott Williams e Wilkinson, Philadelphia
5. Carney M, Ravin CE (1979) Intercostal artery laceration during thoracentesis: increased risk in elderly patients. *Chest* 75:520-522
6. Frank W (2004) Current diagnostic approach to pleural fluid. *Pneumologie* 58:777-790
7. Jones PW, Moyers JT, Rodrigues RM et al (2003) Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest* 123:418-423
8. William GP, Zimmertman R (2000) Limited utility of chest radiograph after thoracentesis. *Chest* 117:1138-1142
9. Doyle JJ, Hnatiuk OW, Torrington KG et al (1996) Necessity of routine chest roentgenography after thoracentesis. *Ann Intern Med* 124:816-820
10. Seneff MG, Corwin RW, Gold LH, Irwin RS (1986) Complication associated with thoracentesis. *Chest* 90:97-100
11. Godwin JE, Sahn SA (1990) Thoracentesis: a safe procedure in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 113:800-802
12. McCartney JP, Adams JW 2nd, Hazard PB (1993) Safety of thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Chest* 103:1920-1921
13. Tarver RD, Brodeick LS, Conces DJ Jr (1996) Reexpansion pulmonary edema. *J Thorac Imaging* 11:198-209
14. Trapnell DH, Thurston JGB (1970) Unilateral pulmonary edema after pleural aspiration. *Lancet* 1:1367-1369

Appendice B: Agobiopsia percutanea della pleura

Giancarlo Bosio

■ INDICAZIONI
■ CONTROINDICAZIONI

■ LA TECNICA
■ COMPLICAZIONI

L'agobiopsia percutanea della pleura è una procedura capace di ottenere dei prelievi di tessuto dalla pleura parietale per una diagnosi istologica e/o colturale. Dal momento della sua prima descrizione da parte di Defrancis nel 1955 [1], la procedura è stata poi perfezionata da Abrams [2] e da Cope [3] nel 1958, questa procedura ha avuto un periodo di grande successo fino agli anni '70-'80 ed ora con la diffusione della toracosopia medica è stata alquanto ridimensionata. Lo spazio da destinare alla metodica attualmente è modesto. Questo declino è motivato dai limiti intrinseci alla metodica che non permette una stadiazione, non permette prelievi mirati e multipli e non può raggiungere alcune sedi quali il diaframma e la zona apicale.

■ INDICAZIONI

È indicata nei versamenti pleurici essudativi ad eziologia sconosciuta dopo una o due analisi del liquido pleurico non chiarificatrici, soprattutto quando si sospetta una patologia specifica o neoplastica e non è possibile eseguire una toracosopia [4, 5].



Fig. 1. Ago di Cope

■ CONTROINDICAZIONI

L'insufficiente collaborazione del paziente e le alterazioni della coagulazione sono le maggiori controindicazioni. Vi sono poi situazioni che aumentano il rischio legato alla procedura quali: l'infezione della parete toracica, una piccola quantità di liquido pleurico, una precedente abbondante rimozione di liquido >1500 ml, l'inesperienza dell'operatore, condizioni cliniche instabili del paziente [5].

■ LA TECNICA

L'agobiopsia percutanea della pleura è una procedura semplice, di basso costo e con una percentuale di complicanze modesta. Il materiale necessario è quella della toracentesi più l'ago da biopsia. Sono stati prodotti vari tipi di aghi di cui i più utilizzati sono l'ago di Abrams e l'ago di Cope (Fig. 1). La resa diagnostica a seconda dell'utilizzo dei vari tipi di aghi è del tutto sovrapponibile [6]. Se è presente un versamento pleurico abbondante non è necessario eseguire la procedura con guida che è invece consigliata se il versamento pleurico è scatto o di modesta quantità [7] sia l'ecografia sia la TAC sono capaci di guidare l'ago da biopsia [6, 8] ed aumentarne la produttività [4]. Per eseguire la biopsia pleurica con ago percutaneo sono da osservare tutte le precauzioni descritte nella toracentesi, sicuramente necessaria una accurata scelta della sede dove eseguire la manovra, una disinfezione della cute, una anestesia locale con lidocaina all'1% o al 2% una piccola incisione con bisturi della cute. Ancor più che con la toracentesi l'ago da biopsia va inserito sul bordo superiore la costa sottostante lo spazio intercostale

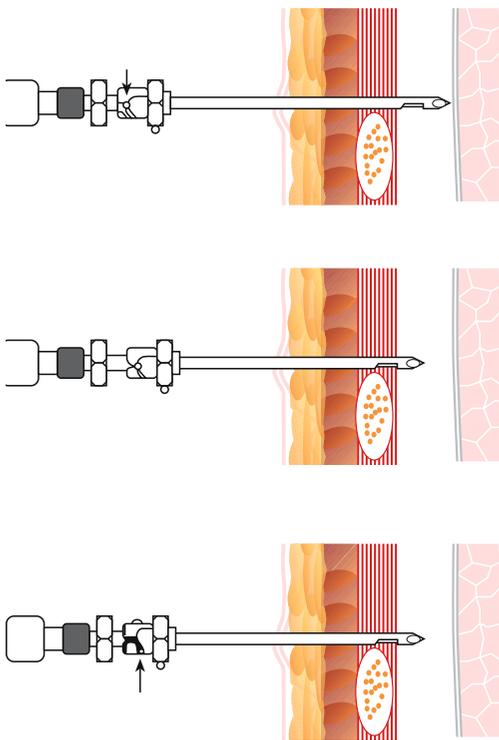


Fig. 2. Ago di Abrams

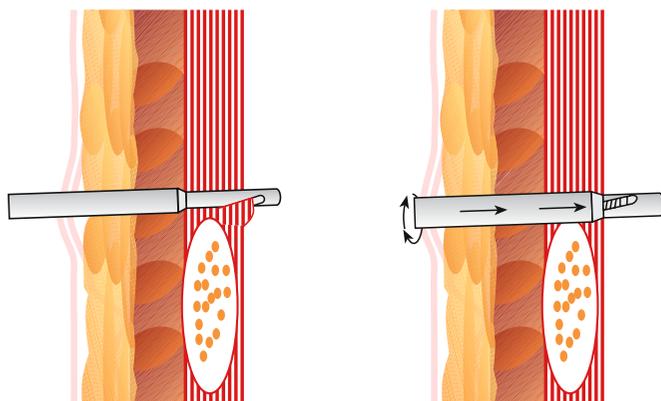


Fig. 3. Una volta che si è sicuri di aver inserito l'ago nel cavo pleurico (avendo aspirato liquido pleurico), si ritira l'ago in modo da far ancorare la pleura parietale nell'incisura laterale apposta dell'ago, a questo punto si ruota la contro-cannula ottenendo la presa bioptica, particolare attenzione va posta nel direzionare l'incisura dell'ago da biopsia o inferiormente o in posizione laterale. L'eseguire il prelievo verso l'alto aumenta la probabilità di danneggiare il fascio neuro-vascolare sotto costale

prescelto. La tecnica è leggermente diversa con l'ago di Abrams rispetto all'ago di Cope, anche se per entrambi l'obiettivo è quello di fare il prelievo una volta che si è certi di essere in cavità pleurica e questa certezza si ha se l'ago da biopsia è in grado di aspirare con facilità liquido pleurico, dopo di che si fa ancorare l'ago alla superficie della pleura parietale ritirando l'ago stesso. A questo punto si esegue il prelievo a seconda dell'ago utilizzato (Figg. 2, 3).

■ COMPLICAZIONI

Sono simili a quelle della toracentesi in particolare dolore (1%-15%), pneumotorace (3%-15%) di cui solo 1% necessita di drenaggio, reazione vasovagale (1%-5%), emotorace (<2%), ematoma della parete (<1%), febbre transitoria (<1%), la morte da emorragia è un evento veramente eccezionale [5].

■ BIBLIOGRAFIA

1. DeFrancis N, Klosk E, Albano E (1955) Needle biopsy of the pleura; a preliminary report. *N Engl J Med* 252:948-951
2. Abrams LD (1958) A pleural-biopsy punch. *Lancet* 1:30-31
3. Cope C (1958) New pleural biopsy needle. *JAMA* 167:1107-1108
4. Maskell NA, Butland RJA, Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adult. *Thorax* 58:ii8-ii17
5. Sokolowski JW, Burgher LW, Jones FL Jr et al (1989) Guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. *Am Rev Respir Dis* 140:257-258
6. Morrone N, Algranti E, Barreto E (1987) Pleural biopsy with Cope and Abram's needle. *Chest* 92:1950-1952
7. Light RW (2001) *Pleural diseases*, 4th edn. Lippincott Williams e Wilkinson, Philadelphia
8. *Radiol Clin North Am* (2000) Interventional chest radiology. *Radiol Clin North Am* 38:235-448

Parte V

Endoscopia bronchiale pediatrica

Capitolo 55

Embriologia e anatomia delle vie aeree in età pediatrica

Capitolo 56

Tecniche endoscopiche in età pediatrica

Capitolo 57

Anestesia in endoscopia respiratoria pediatrica

Capitolo 58

Indicazioni all'endoscopia bronchiale pediatrica

Capitolo 59

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) in età pediatrica

Capitolo 60

Quadri clinico-endoscopici

Capitolo 61

Broncoscopia operativa pediatrica:

I corpi estranei tracheobronchiali in età pediatrica

Capitolo 62

Broncoscopia operativa pediatrica:

Trattamento laser della patologia tracheo-bronchiale in età pediatrica



Parte V

Capitolo 63

Broncoscopia operativa pediatrica:

Utilizzo degli stents in endoscopia bronchiale pediatrica

Capitolo 64

Broncoscopia operativa pediatrica:

Trattamento endoscopico delle fistole tracheo-esofagee

Capitolo 65

Patologia chirurgica delle vie aeree in età pediatrica

Vito Briganti, Lorenzo Mirabile, Paola Serio

■ INTRODUZIONE E NOTE DI EMBRIOLOGIA
 ■ LARINGE PEDIATRICO

■ TRACHEA PEDIATRICA
 – Rapporti anatomici
 – Anatomia endoscopica
 ■ ALBERO BRONCHIALE PEDIATRICO

■ INTRODUZIONE E NOTE DI EMBRIOLOGIA

Per la comprensione delle patologie che interessano le vie aeree in età pediatrica, spesso di natura malformativa, ci è sembrato opportuno ricordare brevemente alcune note embriologiche sulla formazione dell'apparato respiratorio.

Alla III settimana di sviluppo, l'abbozzo dell'apparato respiratorio si forma come un *diverticolo respiratorio* (DR) [1] che origina dalla parete ventrale del *primitivo intestino anteriore* (PIA) (Fig. 1). Inizialmente il DR è in comunicazione con quel segmento dell'intestino anteriore che diventerà il futuro esofago, e solo successivamente il *setto esofago-tracheale* separerà definitivamente la via aerea dall'esofago. Dalla porzione più craniale del DR si formerà la regione glottica del laringe, mentre dalla sua parte caudale la trachea ed i bronchi principali. Ricordiamo invece che regione sopraglottica prende invece origine dalla parte più craniale del PIA, il *primitivo laringo-faringe*.

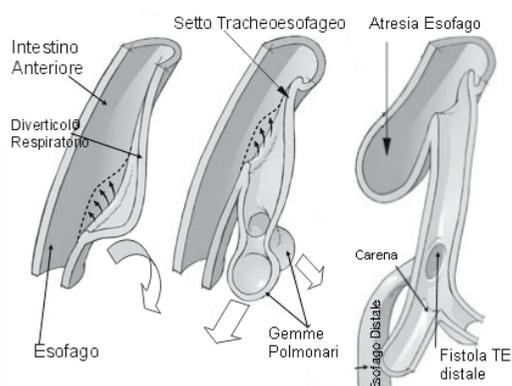


Fig. 1. Embriologia dell'albero tracheo-bronchiale. Formazione di un diverticolo (diverticolo respiratorio) dal primitivo intestino anteriore che invece diventerà il futuro esofago. Un'anomalia della separazione esofagotracheale sarà all'origine dell'atresia esofagea

Il DR non solo si allunga caudalmente in direzione di quell'area che diventerà la futura cavità toracica, ma si divide successivamente in due gemme che saranno appunto i futuri bronchi principali. La gemma polmonare destra si dividerà successivamente in tre rami (bronchi lobari destri) e quella sinistra in due rami (bronchi lobari sinistri). A questo punto i bronchi lobari andranno incontro a successive divisioni dicotomiche ed alla fine del 6° mese di vita fetale si formeranno 17 generazioni bronchiali, che alla nascita saranno 23. Dal mesoderma che circonda l'albero bronchiale durante le progressive divisioni dicotomiche si formerà la complessiva struttura bronchiale (che pertanto nella sua componente epiteliale respiratoria è di origine endodermica) e l'impalcatura vascolare polmonare [2].

Gli alveoli invece si formano con l'inizio della respirazione come espansione dei bronchioli terminali. Il successivo processo di alveolarizzazione continuerà fino al compimento di 5-8 anni di vita e alla completa crescita della gabbia toracica [3].

Eventi patogeni che occorrono durante queste fasi di sviluppo hanno come conseguenza la possibilità di produrre complessi quadri malformativi delle vie aeree associati o meno ad malformazione del primitivo intestino anteriore (esofago, stomaco e duodeno).

Una anomalia di formazione del setto esofago-tracheale può essere causa di una atresia esofagea (Fig. 2) con o senza fistola tracheoesofagea [4], così come un insulto vascolare alla trachea può determinare casi di agenesia tracheale o stenosi tracheali complesse.

Esistono anche anomalie di divisione dei bronchi principali. Un esempio è rappresentato dal *situs ambiguus* o *isomerismo viscerale* [5] presente in alcune malformazioni cardiache. I polmoni possono entrambi presentare tre lobi (polmoni bilaterali tipo destro) o entrambi 2 lobi (polmone bilaterale tipo sinistro) (Fig. 3). Le anomalie di divisione bronchiale, pur avendo scarso valore patologico possono generare difficoltà insospettite durante l'esecuzione di una broncoscopia neonatale. Un'altra anomalia di frequente riscontro da sola o associata a complesse

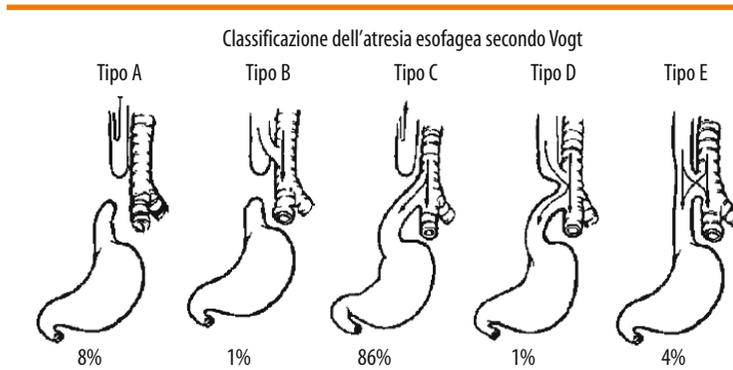


Fig. 2. Atresia esofagea. Classificazione di Vogt delle diverse forme di atresia esofagea con le loro rispettive incidenze

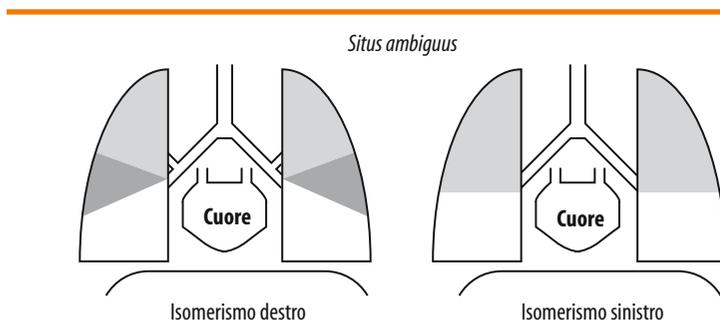


Fig. 3. *Situs ambiguus*. Schema delle due diverse forme di isomerismo viscerale tipo destro (con entrambi i polmoni con 3 lobi) e tipo sinistro (con entrambi i polmoni con 2 lobi)

malformazioni vascolari (ex Sling dell'a. polmonare sinistra) è rappresentata dal bronco tracheale o *bronchus suis*, ovvero dalla presenza di un bronco lobare superiore destro che origina dalla trachea prima del carrefour tracheale.

LARINGE PEDIATRICO

È il tratto che presenta le maggiori differenze anatomiche tra adulto e bambino per quanto riguarda:

- **Posizione:** C4 alla nascita, C5 verso i 6 anni, dall'adolescenza discende verso C6-C7, posizione definitiva dell'età adulta. L'orifizio glottico è situato a livello di C2 nel prematuro, C2-C3 nel nato a termine e C3-C4 nell'adulto (Fig. 4, 5).
- **Inclinazione dell'adito laringeo:** nel neonato esiste un'inclinazione inversa (dall'alto verso il basso e dal dietro in avanti) che crea un angolo acuto tra epiglottide e adito laringeo, rendendo ragione delle possibili difficoltà di intubazione da parte di endoscopisti privi di esperienza pediatrica.
- **Dimensioni:** nel neonato e nel bambino sono di gran lunga inferiori, in rapporto alla superficie corporea; la glottide ad esempio è 4 mm a livello della commissura posteriore e 7 mm in senso anteroposteriore (14 mm² di superficie), a questo livello è sufficiente anche un solo millimetro di edema per determinare una riduzione dell'area totale fino ad un terzo. Il punto più ristretto è rappresentato dall'anello cricoideo, nella zona sottoglottica (5,5-6 mm di diametro massimo) a differenza dell'adulto dove la zona di maggior restringimento è data dalle corde vocali.
- **Caratteristiche dell'anello cricoideo:** rappresenta il punto più ristretto delle vie aeree pediatriche con un diametro neonatale compreso tra 5 e 7 mm. La sua struttura mucosale, iper-

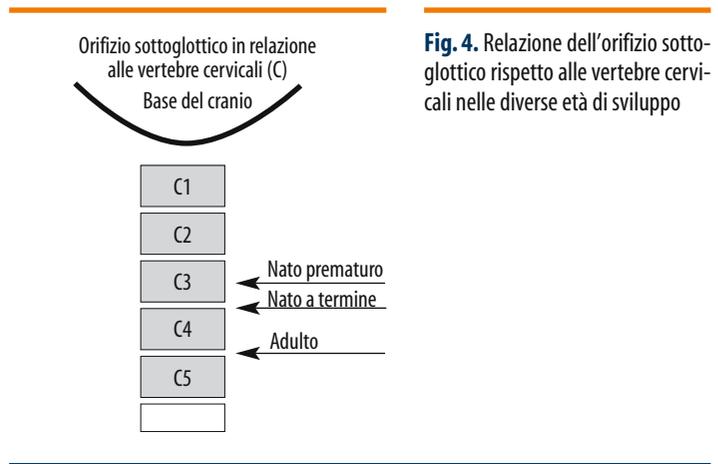


Fig. 4. Relazione dell'orifizio sottoglottico rispetto alle vertebre cervicali nelle diverse età di sviluppo

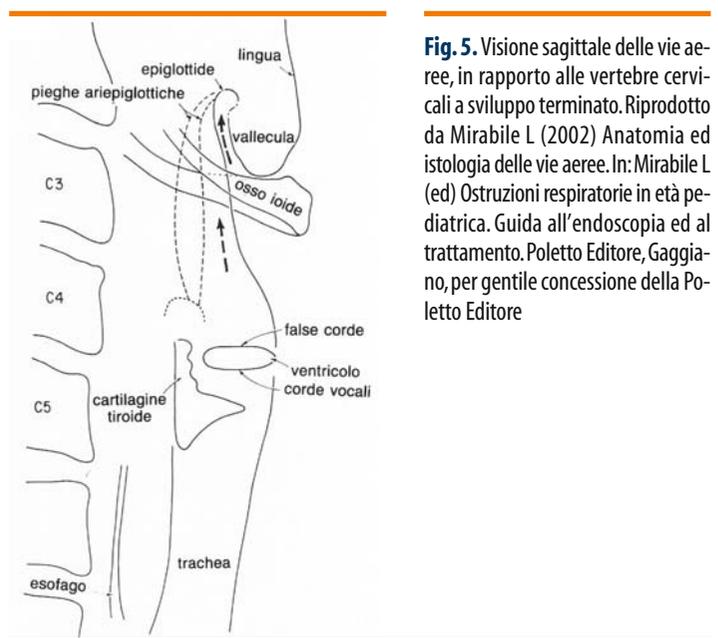


Fig. 5. Visione sagittale delle vie aeree, in rapporto alle vertebre cervicali a sviluppo terminato. Riprodotto da Mirabile L (2002) Anatomia ed istologia delle vie aeree. In: Mirabile L (ed) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano, per gentile concessione della Poletto Editore

cellulare e con un gel interstiziale ad alto contenuto idrico [6] la rende iperreattiva agli stimoli esogeni (infezioni, episodi di reflusso gastroesofageo), cosicché per un edema modesto anche di 1 mm si determina una riduzione del diametro della via aerea fino al 44% del normale. L'elevata elasticità, invece la rende più tollerante alle intubazioni prolungate a differenza del bambino più grande e dell'adulto [7].

TRACHEA PEDIATRICA

La *trachea* è un tubo cartilagineo-membranoso appiattito posteriormente che si estende dall'anello cricoideo del laringe, a livello della sesta vertebra cervicale, al bordo superiore della quinta vertebra toracica, dove si divide nei due bronchi principali.

La trachea ha una forma semicilindrica schiacciata posteriormente, costituita anteriormente dagli anelli tracheali (18-22), morbidi e pieghevoli in età pediatrica, e posteriormente dalla pars membranacea, un fascio di fibrocellule muscolari, collagene ed elastiche che la separano dall'esofago. Gli anelli sono altamente elastici durante l'età pediatrica per diventare più rigidi e calcificati negli adulti.

Nell'adulto misura circa 11 cm di lunghezza ed ha un diametro massimo di 2-2,5 cm, più grande nel maschio rispetto alla femmina. Nel bambino invece la trachea è più piccola, ed è situata più profondamente nel collo. Nei piccoli al di sotto dei 2 anni di vita la trachea è quasi tutta extramediastinica ad eccezione della zona iuxtacarenale, ed è molto più mobile in virtù di una maggiore elasticità e del connettivo mediastinico (Fig. 6).

La trachea è ricoperta da una mucosa costituita da un *epitelio cilindrico pluristratificato ciliato* con intercalate cellule calciformi mucipare. Il corion, specie nel neonato e nella prima infanzia, è lasso e riccamente vascolarizzato.

La sua *localizzazione* varia con l'età:

- neonato: da C3-C4 a T2-T3
- da 6-7 anni di età in poi: da C6 a T4-T5

Anche la *lunghezza* dal piano cordale alla carena è variabile essendo circa 3,5 cm nei prematuri, 6 cm nei nati a termine e 9 cm a 1 anno di età. Il suo *diametro* è circa 6 mm nel neonato e 14-18 mm nell'adulto.

Per la corretta valutazione del diametro e della profondità di inserimento di una sonda en-

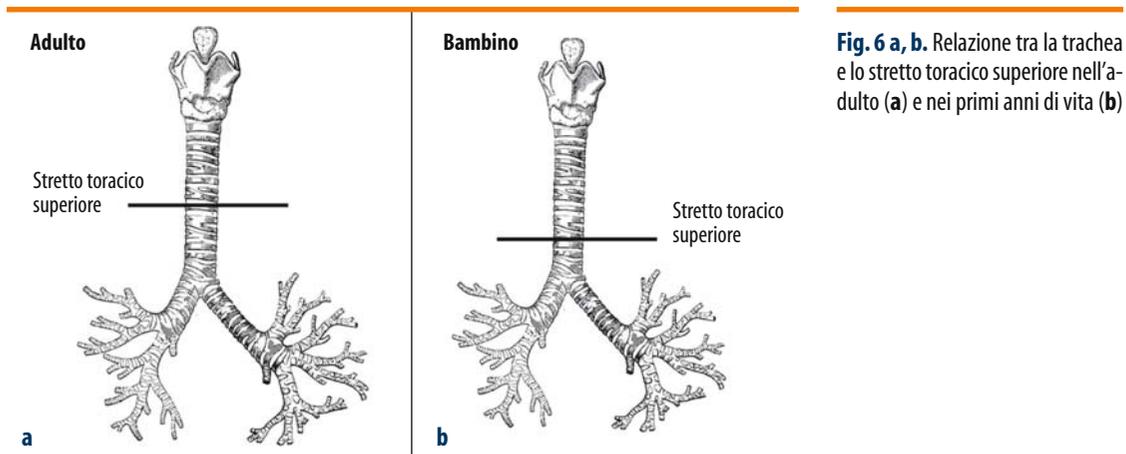


Fig. 6 a, b. Relazione tra la trachea e lo stretto toracico superiore nell'adulto (a) e nei primi anni di vita (b)

dotracheale sono state utilizzate diverse formule e tabelle, le due più attendibili sono rappresentate nelle Tabelle 1 e 2.

Tabella 1. Relazione tra età pediatrica e diametro interno della sonda endotracheale

Età	Diametro interno della sonda (mm)
Prematuro < 1,5 Kg	2,5
Prematuro > 1,5 Kg	3
Neonato a termine	3
2 mesi	3,5
6 mesi	4
12 mesi	4
2-9 anni	(età in anni + 16) / 4

Tabella 2. Relazione tra l'età pediatrica e la distanza dalla bocca e dal naso dell'apice della sonda endotracheale

Età	Distanza dalla bocca (cm)	Distanza dal naso (cm)
Neonato e prematuro	Kg di peso + 6	Kg di peso + 7
6 mesi	10-11	12-13
12 mesi	12	14
2-8 anni	(età in anni + 12) / 2	(età in anni + 13) / 2

Rapporti anatomici

Porzione extratoracica: anteriormente con l'istmo tiroideo (2°-4° anello), inferiormente con le vene tiroidee inferiori, e i muscoli sternioioideo e sternotiroidoideo; posteriormente con l'esofago; lateralmente coi lobi tiroidei e col fascio vascolo-nervoso del collo. Il nervo ricorrente decorre nell'angolo diedro tra trachea ed esofago.

Porzione intra-toracica: in alto e anteriormente contrae rapporti con il manubrio sternale, il timo e la vena anonima di sinistra, più in basso l'arteria anonima (tronco brachiocefalico destro) e la carotide comune sinistra, più inferiormente a sinistra l'arco aortico, lateralmente con le pleure mediastiniche (vena azygos a destra e nervo ricorrente a sinistra) e posteriormente con l'esofago (Fig. 7).

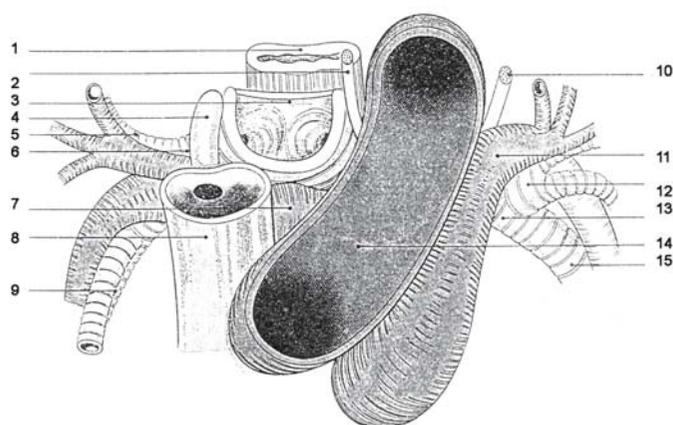


Fig. 7. Rapporti anatomici mediastinici della trachea e dei grossi bronchi visti anteriormente. 1) esofago; 2) nervo ricorrente; 3) trachea; 4) vena azygos; 5) bronco lobare superiore destro; 6) bronco principale destro; 7) arteria polmonare destra; 8) vena cava superiore; 9) bronco intermedio; 10) nervo vago; 11) arteria polmonare sinistra; 12) bronco lobare superiore sinistro; 13) bronco principale sinistro; 14) arco aortico; 15) bronco lobare inferiore sinistro. Riprodotto da Mirabile L (2002) Anatomia ed istologia delle vie aeree. In: Mirabile L (ed) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano, per gentile concessione della Poletto Editore

Anatomia endoscopica

La trachea all'esame endoscopico si presenta con il classico aspetto ad anelli di forma semicircolare fin dai primi giorni di vita, indipendentemente dall'età di gestazione e dal peso neonatale. Sul lato sinistro si osservano 2 depressioni a livello del collo e del torace, date rispettivamente dal lobo sinistro della ghiandola tiroide e dall'arco aortico, che scavalca il bronco sinistro battendo contro la trachea. Vasi con origine anomala possono determinare ulteriori impronte tracheali, che vanno interpretate correttamente e studiate (TC spirale multilayer, angio-RMN) [8, 9].

Nei primi mesi, durante un esame dinamico in respiro spontaneo si può evidenziare una leggera protrusione (*bulging*) della pars membranacea che tuttavia non supera mai il 30% del diametro anteroposteriore.

La carena si presenta ad angolo acuto e il bronco principale di destra si presenta d'infilata; per quello sinistro invece bisogna angolare la punta del broncoscopio flessibile.

La mucosa tracheale si presenta con disegno vascolare ben conservato, che impallidisce sotto la punta del broncoscopio rigido. La mucosa è di un colore rosa pallido, più chiaro in corrispondenza degli anelli cartilaginei, inferiormente risulta increspata per la presenza di pliche longitudinali a livello della pars membranacea. La fragilità della mucosa, la perdita del disegno vascolare e tracheale, la presenza di abbondanti secrezioni sono invece da considerare segni endoscopici patologici.

L'analisi endoscopica della trachea deve tenere conto dei seguenti parametri:

- Morfologia della trachea
- Morfologia della carena
- Occlusioni dinamiche con il respiro
- Pulsazioni vascolari
- Aspetto della mucosa
- Presenza di masse endoluminali (tumori, CE)
- Compressioni ab extrinseco
- Presenza di eventuali fistole

ALBERO BRONCHIALE PEDIATRICO

L'anatomia bronchiale pediatrica ricalca quella dell'adulto. Bisogna ribadire quanto detto per la trachea pediatrica:

- la elevata elasticità dinamica durante il primo anno di vita, con modeste occlusioni dinamiche durante l'espiazione che pertanto non sono da considerare patologiche;
- la fragilità della parete bronchiale alle manovre brusche di aspirazione con facili occlusioni post aspirazione soprattutto in epoca neonatale;
- il decorso relativamente lungo del bronco principale sinistro che lo rende più sensibile alle malacie intrinseche ed estrinseche.

BIBLIOGRAFIA

1. Henick DH, Holinger LD (1997) Laryngeal development. In: Holinger LD, Lusk RP, Green CG (eds) Pediatric Laryngology and Bronchoesophagology. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 1-17
2. Langman J (1972) L'apparato digerente ed i suoi annessi. In: Langman J (ed) Embriologia Medica. Ed Piccin, Padova, pp 277-282
3. Hislop A, Reid L (1981) Growth and development of the respiratory system. In: Davis JA, Dubbing J (eds) Scientific foundations of pediatrics, 2 ed. Heinemann MedPub, London, pp 390-431

4. Smith EI (1957) The early development of the trachea and esophagus in relation to atresia of the esophagus and tracheoesophageal fistula. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wash* 36:41-50
5. Partridge JB, Scott O, Deverall PB, Macartney FJ (1975) Visualization and measurement of the main bronchi by tomography as an objective indicator of thoracic situs in congenital heart disease. *Circulation* 51:188-193
6. Hawkins DB (1978) Hyaline membrane disease of the neonate prolonged intubation in management: effects on the larynx. *Laryngoscope* 88:201-224
7. Hawkins DB (1987) Pathogenesis of subglottic stenosis from endotracheal intubation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:116-117
8. Brody AS, Kuhn JP, Seidel FG, Brodsky LS (1991) Airway evaluation in children with use of ultrafast CT: pitfalls and recommendations. *Radiology* 178:181-184
9. Rimell FL, Shapiro AM, Meza MP et al (1997) Magnetic resonance imaging of the pediatric airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:999-1003

56 Tecniche endoscopiche in età pediatrica

Lorenzo Mirabile, Paola Serio

■ INTRODUZIONE

■ INDICAZIONI ALLA BRONCOSCOPIA

■ FIBROBRONCOSCOPIA

- Introduzione
- Attrezzatura
- Preparazione del paziente e tecnica
- Controindicazioni alla broncoscopia flessibile

■ BRONCOSCOPIA RIGIDA

- Cenni storici
- Indicazioni alla broncoscopia rigida in età pediatrica
- Attrezzatura
- Preparazione e tecnica di esecuzione
- Rischi legati alla broncoscopia rigida

■ INTRODUZIONE

È da poco più di un ventennio che l'endoscopia pediatrica ha iniziato a svilupparsi.

Le difficoltà maggiori alla sua applicazione in campo pediatrico erano dovute ad impedimenti tecnici, legati alle problematiche di miniaturizzazione della strumentazione.

Si deve ad Hopkins il merito di aver messo a punto un sistema telescopico a fibre ottiche che ha consentito la costruzione di *endoscopi rigidi* (Fig. 1), i quali, seppur di dimensioni estremamente ridotte, forniscono prestazioni elevate con immagini chiare, definite, ad ampio angolo di visibilità, ottima luminosità e risoluzione. Questi telescopi, il cui diametro minimo può essere di 1 mm, garantiscono tuttavia un ampio spazio libero tra la camicia ed il telescopio stesso, utile sia per la ventilazione che per il passaggio degli strumenti.



Fig. 1. Broncoscopio rigido

La costruzione di *fibroscopi flessibili* (Fig. 2) si deve invece a Lamm, che ideò un sistema di trasmissione ottica attraverso singoli microfilamenti di fibre di vetro, tenute insieme in un fascio di fibre congruenti. Fondamentale è stato inoltre lo sviluppo del principio di illuminazione, sempre mediante fibre ottiche, che consente la trasmissione di immagini chiare e ben illuminate anche attraverso gli endoscopi flessibili.

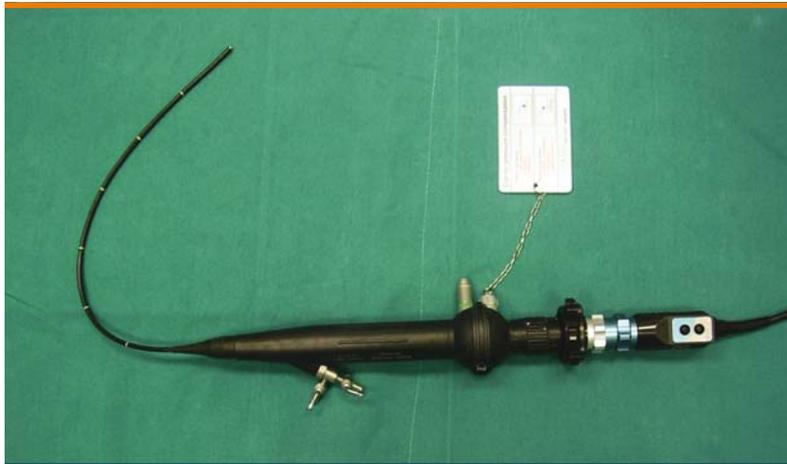


Fig. 2. Fibrobroncoscopio flessibile

Nella Tabella 1 viene indicato tutto l'occorrente che deve essere presente sul carrello dell'endoscopista per l'esecuzione di una broncoscopia operatoria pediatrica [1].

Tabella 1. Attrezzatura necessaria per l'esecuzione di una endoscopia

Prese di O₂/N₂O ed aria centralizzata
 Umidificatore
 Cannule orofaringee
 Vaporizzatore per anestetico volatile
 Respiratore automatico ed eventuale respiratore per *jet ventilation*
 Farmaci e strumentazione per anestesia generale e rianimazione
 Siringhe e cannule per esecuzione di anestesia locale
 Centralina per il monitoraggio cardiologico e defibrillatore
 Ossimetro
 Stetoscopio
 Tubi endotracheali di diverso calibro
 Laringoscopi pediatrici
 Pinze di Magill
 Camice e telescopi rigidi
 Fibrolaringoscopia flessibile aspiratore e sondini per aspirazione
 Set per tracheotomia d'urgenza con cannule tracheostomiche di diverse dimensioni
 Soluzione tensioattiva antiappannante
 Strumentario per videoregistrazione e fotografie

■ INDICAZIONI ALLA BRONCOSCOPIA

La broncoscopia in età pediatrica trova indicazione in tutti i casi di malattie broncopolmonari in cui la diagnosi risulti difficile o incompleta. Data l'invasività e la pericolosità dell'indagine, è sempre necessario valutare perfettamente l'utilità diagnostica che da essa può derivare in rapporto alle condizioni cliniche del piccolo paziente. Se necessario la broncoscopia va differita fino al miglioramento clinico del paziente [2].

La broncoscopia in età pediatrica va senz'altro eseguita in caso di:

- inalazione o sospetta inalazione di corpo estraneo [3];
- sospetto di ostruzione di cui si devono identificare natura ed entità;
- tosse stizzosa resistente a qualunque terapia;
- emottisi recidivanti sine materia (senza giustificazioni clinico-radiologiche);
- presenza di secrezioni catarrali o di eventuali concrezioni che il paziente non riesce ad espellere con la fisioterapia e/o con la terapia posturale.

■ FIBROBRONCOSCOPIA

Introduzione

L'uso della broncoscopia flessibile nel neonato e nel bambino piccolo è stato descritto per la prima volta nel 1978 [4] e da allora le indicazioni, l'utilità diagnostica, la sicurezza e la metodologia di esecuzione di questa tecnica sono state ampiamente descritte e continuano ad evolvere.

Con la realizzazione dei fasci di fibre ottiche coerenti che permettono allo strumento endoscopico una notevole flessibilità e versatilità, la fibrobroncoscopia riveste attualmente un ruolo fondamentale, anche in campo pediatrico, nella diagnostica delle alterazioni funzionali delle strutture laringotracheobronchiali, osservate durante la normale dinamica respiratoria. Un'accurata indagine morfofunzionale delle alte e basse vie aeree, sulla scia di una precisa indagine anamnestica e di un completo esame obiettivo, deve cominciare dalla visualizzazione delle cavità nasali e della cavità orale, senza tralasciare le strutture adenotonsillari, l'ipofaringe, l'esofago e la giunzione esofagogastrica.

Attrezzatura

Grazie alla miniaturizzazione dei moderni fibrobroncoscopi ed alla loro flessibilità, l'introduzione attraverso le vie nasali (solitamente il meato medio) è piuttosto agevole anche nel neonato [5].

Il broncoscopio pediatrico standard ha un diametro esterno variabile da 3,4 a 3,6 mm a seconda della ditta produttrice con un canale di aspirazione di 1,2 mm. Il broncoscopio flessibile ultrasottile da 2,2 mm non possiede un canale di aspirazione e viene utilizzato nei neonati e prematuri, intubati o meno. Il fibrobroncoscopio da 2,8 mm viceversa, possiede un canale di aspirazione di 1,2 mm e può essere utilizzato nei neonati o nei bambini più grandi per indagare diverse generazioni bronchiali, prima non raggiungibili con il broncoscopio standard. Le vie aeree dei bambini più grandi e degli adolescenti possono essere indagate con il calibro più piccolo del broncoscopio per adulti: ciò, tuttavia, può favorire l'insorgenza di alterazioni degli scambi gassosi più facilmente di quanto avvenga negli adulti.

Nei broncoscopi di calibro 3,4-3,6 mm con canale di aspirazione di 1,2 mm le pinze standard per biopsia non si possono utilizzare; dalla metà degli anni '90 l'Olympus Healthcare ha messo in commercio mini-pinze la cui apertura è piuttosto piccola e consente, per tale ragione, di prelevare campioni di ridotte dimensioni.

Informazioni specifiche sui broncoscopi utilizzati in età pediatrica in relazione all'età ed al peso del paziente sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche del broncoscopio in relazione ad età e peso del bambino

	Peso (Kg)	Broncoscopio		
		Ø interno (mm)	Ø esterno (mm)	Lunghezza (cm)
Alla nascita	<1,5	2,5	4	20
Alla nascita	1,5-3,5	2,5	4	20
A 1 mese	3,5-4,5	3	5,1	20
A 3 mesi	4,5-6	3	5,1	20
A 6 mesi	6,0-8,0	3,5	5,8	20 e 26

Preparazione del paziente e tecnica

Di regola, l'esame endoscopico con broncoscopio flessibile viene eseguito con paziente sedato e preferibilmente in respiro spontaneo al fine di visualizzare non solo la morfologia, ma anche la dinamica delle strutture laringotracheali esaminate.

Il *monitoraggio standard* del paziente include il controllo della frequenza cardiaca, della saturazione ossiemoglobinica e della pressione arteriosa.

Il fibrobroncoscopio può essere introdotto nelle vie aeree attraverso le cavità nasali, la bocca, un'eventuale sonda naso-orotracheale o cannula tracheostomica già in situ. L'uso della maschera laringea (LMA) durante la broncoscopia flessibile è sicuro, garantisce un completo comfort del paziente e può essere utilizzata come alternativa all'intubazione tracheale [6] nello studio delle malformazioni tracheobronchiali; lo studio dinamico della laringe può invece esserne alterato.

La via di introduzione più utilizzata è comunque la via nasale attraverso cui, se non ci sono ostacoli anatomici congeniti, l'apparecchio passa senza difficoltà. Il corpo dello strumento viene sorretto da una mano dell'endoscopista che, con il pollice controlla la direzione della punta, mentre con l'indice regola la valvola di aspirazione (Fig. 3). L'altra mano deve indirizzare l'inserzione della parte flessibile mentre il dito medio, introdotto nella bocca a fare pressione sul palato e sull'arcata gengivale superiore, impedisce efficacemente i movimenti del capo del bambino [7]. Attenzione deve essere rivolta a non eccedere nell'aspirazione in quanto può ostacolare la progressione dello strumento, facendo aderire la punta alla mucosa della via aerea, e può indurre un quadro di ipoventilazione con ipossiemia [8]. Il broncoscopio deve essere fatto avanzare molto lentamente e delicatamente senza perdere l'immagine del lume: se questo diviene rosa, significa che la punta è contro la mucosa, per cui bisogna ritirare lo strumento per non arrecare danno alle strutture indagate; se l'immagine diviene giallastra od opaca, significa che vi sono abbondanti secrezioni sulla punta, per cui può essere utile eseguire lavaggi ed aspirazioni [9].



Fig. 3. Esecuzione tecnica della fibrobroncoscopia

Controindicazioni alla broncoscopia flessibile

L'unica controindicazione assoluta si ha quando i rischi correlati alla metodica sono superiori ai potenziali benefici. Controindicazioni relative sono rappresentate da: 1) ipertensione polmonare; 2) ipossia di base severa; 3) disordini della coagulazione soprattutto in caso di esecuzione di biopsie transbronchiali; 4) instabilità emodinamica (inclusi disturbi del ritmo). La broncoscopia flessibile risulta inoltre controindicata nel caso di rimozione di corpi estranei, nel trattamento di emottisi massiva e in caso di epiglottide acuta [10].

■ BRONCOSCOPIA RIGIDA

Cenni storici

Gustav Killian è stato il primo a realizzare, nel 1897, un broncoscopio rigido per rimuovere un pezzo di osso nel bronco principale destro di un uomo di 63 anni. Prima di allora, la visualizzazione delle prime vie aeree era stata possibile solo attraverso la laringoscopia indiretta. Negli anni successivi, lo sviluppo della tecnica era limitato dalla difficoltà relativa alla visualizzazione delle vie aeree distali. Fu Chevalier Jackson a disegnare un nuovo tipo di broncoscopio dotato, nella sua porzione distale di una piccola fonte luminosa. Importanti sviluppi nella broncoscopia rigida sono stati possibili grazie all'invenzione del telescopio ottico di Boyles ed alla creazione del sistema telescopico a canne ottiche di Hopkins.

Indicazioni alla broncoscopia rigida in età pediatrica

La broncoscopia rigida nel bambino trova molteplici indicazioni:

- trattamento del sanguinamento o emorragia;
- secrezioni ed eventuale presenza di concrezioni catarrali;
- estrazione di corpi estranei;
- prelievi biotici distali;
- dilatazioni tracheo bronchiali;
- inserzione di protesi;
- broncoscopia operativa (es. ablazioni con laser).

I *vantaggi* di tale tecnica rispetto alla broncoscopia flessibile sono rappresentati da:

- migliore controllo delle vie aeree;
- possibilità di approccio operativo.

Attrezzatura

Gli endoscopi rigidi utilizzati in età pediatrica sono costituiti da una struttura esterna o camicia, di diametro e lunghezza variabili secondo le esigenze del paziente (Fig. 4), e dal telescopio di Hopkins inserito coassialmente e disponibile con angoli di incidenza visiva che vanno da 0 a 120°.



Fig. 4. Set Storz per la broncoscopia rigida pediatrica

La camicia endoscopica è munita di un canale operativo e di uno deputato alla ventilazione, ambedue afferenti al canale attraverso il quale viene inserita l'ottica.

Alla periferia delle lenti, il telescopio è munito di un sottile strato di fibre ottiche che forniscono un'illuminazione forte e fredda con un ingombro minimo.

Un cavo flessibile propaga la luce da una fonte luminosa esterna al telescopio, collegandosi con quest'ultimo ad angolo retto [11].

Preparazione e tecnica di esecuzione

La broncoscopia rigida va eseguita preferibilmente in sala operatoria o in una sala attrezzata di monitoraggio completo e di apparecchiature idonee per l'anestesia generale. È necessaria la presenza contemporanea dell'anestesista e di un endoscopista pediatrico. L'indagine deve essere sempre preceduta da un accurato approfondimento anamnestico e dall'esecuzione degli esami ematochimici inerenti la malattia in esame [12].

Prima dell'endoscopia viene assicurato il collegamento del paziente al monitoraggio che deve includere: rilevazione elettrocardiografia continua, pulsiossimetria, CO₂ di fine espirazione, pressione arteriosa non invasiva. Dopo l'induzione dell'anestesia generale ed il reperimento di un accesso venoso, una volta raggiunto un adeguato piano di profondità dell'anestesia, si somministra, sotto visione laringoscopica diretta l'anestetico locale (lidocaina 1%-2% 3 mg/Kg) in laringe e trachea. Dopo aver allinea-



Fig. 5. Esecuzione tecnica della broncoscopia rigida

to adeguatamente le vie aeree superiori, iperestendendo il capo e flettendo il collo sul torace si procede, mediante laringoscopia diretta, all'introduzione del broncoscopio (Fig. 5) proteggendo l'arcata gengivale del bambino con garze. A questo punto la ventilazione viene assicurata mediante un circuito a T applicato al braccio laterale dello strumento.

È importante, onde evitare traumatismi o lesioni del piano cordale, che l'estremità distale a becco di flauto del broncoscopio penetri attraverso le corde vocali in posizione orizzontale. In seguito, essa viene ruotata di 90° in modo che la parte sporgente dello strumento sia rivolta verso gli anelli cartilaginei della trachea. Successivamente, l'introduzione nell'albero bronchiale di destra o di sinistra deve essere preceduta dalla rotazione del capo del paziente [13] rispettivamente a sinistra e a destra (Fig. 6). Per facilitare la progressione dello strumento nelle vie aeree inferiori, un aiutante può posizionare un cuscino sotto le spalle del piccolo paziente [14].

Il canale operativo del broncoscopio garantisce il passaggio di pinze, aghi, cateteri: si deve tuttavia considerare che il canale operativo afferisce nella camicia dello stesso spazio uti-



Fig. 6 a, b. (a) Rotazione del capo a sinistra per ispezionare il bronco principale destro. (b) Rotazione del capo a destra per ispezionare il bronco principale sinistro

lizzato dalla ventilazione ed occupato già parzialmente dal telescopio di Hopkins. Nelle fasi operative, pertanto, la presenza di questi strumenti nel canale riduce lo spazio utilizzabile per la ventilazione [15].

Rischi legati alla broncoscopia rigida

La maggior parte delle potenziali complicazioni della broncoscopia con broncoscopio rigido possono essere evitate se la procedura viene eseguita da personale esperto. Queste includono: danni ai denti o alle gengive, lacerazioni alla trachea o dei bronchi, o il sanguinamento severo. La mortalità legata a questa procedura è comunque molto rara.

BIBLIOGRAFIA

1. Mirabile L (ed) (2002) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano
2. Wood RE, Postma D (1988) Endoscopy of the airway in infants and children. *J Pediatrics* 112:1-6
3. Tan HK, Brown K, Mc Gill T et al (2000) Airway foreign bodies a 10-year review. *J Pediatr Othorinolaringol* 56:91-99
4. Wood RE, Fink RJ (1878) Applications of flexible fiberoptic bronchoscope in infants and children. *Chest* 73:737
5. Medical section of the American Lung Association (1992) Flexible endoscopy of the pediatric airway. *Am Rev Respir Dis* 145:233-235
6. Nussbaum E, Zagnev M (2001) Pediatric fiberoptic bronchoscopy with a laryngeal mask airway. *Chest* 20:614-616
7. Wood RE, Sherman J (1980) Pediatric flexible bronchoscopy. *Ann Otol* 89:414-416
8. Wood R (1990) Pitfalls in the use of flexible bronchoscope in pediatric patients. *Chest* 97:199-203
9. Wood R (1984) Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Ped Clin North Am* 31:786-799
10. Schellhase DE, Tamez JR, Menendez AA et al (1999) High fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in noncritically ill immunocompetent children. *Pediatr pulmonol* 28:139-144
11. Miller JJ Jr (1996) Rigid bronchoscopy. *Chest Surg Clin North Am* 6:161-167
12. Nicolai T (2001) Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 31:150-164
13. Turner JF, Ernest A, Becker HD (2000) Rigid bronchoscopy: how I do it. *J Bronchol* 7:171-176
14. Brownlee K, Crabbe D (1997) Pediatric bronchoscopy. *Arch Dis Child* 77:272-275
15. Bush H (2003) Bronchoscopy in pediatric intensive care. *Pediatr Resp Rev* 4:67-73

-
- INTRODUZIONE
 - ASPETTI DI FISIOPATOLOGIA
 - VISITA ANESTESIOLOGICA
 - PREMEDICAZIONE
 - MONITORAGGIO
 - CONDOTTA ANESTESIOLOGICA
 - Anestesia per la fibrobroncoscopia
 - Anestesia per la broncoscopia rigida
 - ANESTESIA LOCO-REGIONALE NELLE PROCEDURE ENDOSCOPICHE
 - COMPLICANZE
-

■ INTRODUZIONE

In questi ultimi anni si è assistito ad un notevole aumento del numero di endoscopie respiratorie eseguite in età pediatrica presso centri specializzati.

Con la disponibilità di broncoscopi a fibre ottiche di piccole dimensioni, infatti, le vie aeree del paziente pediatrico sono diventate più facilmente accessibili all'esame endoscopico ed alcune tecniche, in precedenza limitate ai soli pazienti adulti, possono essere ora applicate facilmente e con un adeguato grado di sicurezza anche nei bambini più piccoli.

Stabilire una corretta ed univoca condotta anestesiológica risulta complesso, poiché diverse e multiformi sono le patologie in causa e la tipologia dei piccoli pazienti da sottoporre ad indagine endoscopica. Esistono, tuttavia, norme generali che devono essere rispettate e principi di fisiopatologia da considerare ogniqualvolta venga richiesto l'intervento anestesiológico per questo tipo di procedure [1].

■ ASPETTI DI FISIOPATOLOGIA

Il tratto laringotracheale rappresenta la porzione delle vie aeree che offre la maggiore resistenza al passaggio dell'aria nell'albero respiratorio.

Sotto il profilo fisiopatológico, l'esistenza di una stenosi laringotracheale determina una perdita importante di pressione trans-stenotica per due motivi:

- a) riduzione del raggio del condotto con conseguente aumento delle resistenze al flusso dei gas (in condizioni di flusso laminare: $R=l/r^4$);
- b) creazione di turbolenze dovute a fenomeni di accelerazione assiale e di resistenza al flusso laterale, che determina una perdita pressoria supplementare secondo la formula

$$\Delta P=kx(v^2/2g)$$

dove v è la velocità massima del gas, g è la forza di accelerazione e k è il coefficiente di perdita di pressione proporzionale al grado di stenosi (0,3 per un restringimento luminale del 30 per cento, 0,5 per uno del 50 per cento, e così via).

Pertanto, la ripercussione sulle vie aeree della stenosi tracheale è legata all'aumento delle resistenze, mentre la compliance non è modificata così come non lo sono le pressioni di distensione statica per volumi polmonari identici; sono invece le pressioni dinamiche opposte alle resistenze della stenosi che si alterano, diventando rapidamente superiori alle pressioni statiche.

Anche l'espirazione, in presenza di una stenosi, diventa attiva, producendo un incremento del lavoro e del consumo di ossigeno anche durante il ciclo espiratorio.

Dal punto di vista clinico la presenza di una stenosi laringotracheale determina *dispnea* (per aumento del lavoro respiratorio), *tirage*, *ipercapnia*, *acidosi respiratoria* (cui andrà ad aggiungersi una condizione di *acidosi metabolica*) fino ad un quadro di *insufficienza respiratoria* per la concomitanza di altri fattori che determinano un ulteriore affaticamento muscolare (ad esempio: tappo di muco, reazione flogistica).

■ VISITA ANESTESIOLOGICA

Come per ogni atto anestesio logico, è necessario raccogliere un'accurata storia anamnestica del paziente. In caso di ostruzione respiratoria, è importante indagare sulle modalità di insorgenza, le problematiche associate e l'evoluitività del quadro clinico. Lo scopo principale di una adeguata valutazione clinica è di determinare la funzionalità delle vie aeree del paziente per identificare i fattori che possono complicare il decorso perioperatorio [2]. Quando è possibile, inoltre, si valutano: esami ematochimici, recenti radiografie del torace ed eventuali broncoscopie precedenti. L'indagine radiologica rappresenta un momento importante della valutazione del paziente che può evidenziare zone di air trapping o di atelettasia, il cui riconoscimento e localizzazione possono essere di notevole aiuto nella conferma del sospetto diagnostico [3].

È in questa occasione che devono essere informati in modo esauriente i genitori del bambino, sia sull'anestesia che sulla procedura endoscopica, e ottenuto il consenso informato.

■ PREMEDICAZIONE

La premedicazione è raramente necessaria nel neonato, mentre può essere vantaggioso utilizzare un ansiolitico nei bambini più grandi per ridurre lo stress preoperatorio [4, 5].

La sedazione deve essere, al contrario, evitata in caso di ostruzione critica delle vie aeree, in quanto può determinare depressione respiratoria e peggiorare il quadro clinico. Può risultare utile in alcuni casi l'utilizzo dell'atropina (0,015 mg/Kg im o ev) se si prevedono manovre a rischio di stimolazione vagale e per un controllo delle secrezioni bronchiali che, se abbondanti, possono ostacolare la visione endoscopica.

■ MONITORAGGIO

Il monitoraggio del piccolo paziente durante la procedura deve essere completo: *stetoscopio precordiale*, *ECG*, *pulsossimetria*, *monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa*, *CO₂ di fine espirazione*, *pressioni delle vie aeree*; solo in alcuni casi può essere necessario l'inserimento di un catetere arterioso per la misura continua della pressione arteriosa e per effettuare prelievi emogasan-

litici. Il tono del pulsossimetro deve essere udibile, per permettere di riconoscere un'eventuale ipossiemia senza che sia necessario guardare direttamente il valore della saturazione dell'ossigeno [6].

■ CONDOTTA ANESTESIOLOGICA

Al momento dell'induzione dell'anestesia, deve essere prontamente disponibile una serie di dispositivi adeguati in base all'età ed al peso del paziente, come maschere facciali, cannule di Guedel, tubi endotracheali, e farmaci di emergenza, come atropina e adrenalina.

L'induzione dell'anestesia costituisce una fase durante la quale possono avvenire significative variazioni della ventilazione del paziente [7]. Nei pazienti pediatrici con lesioni delle vie aeree, l'induzione dell'anestesia spesso è effettuata con agenti inalatori, benché alcuni preferiscano l'uso di anestetici endovenosi [8]. Il problema anestesiológico fondamentale nel corso della procedura endoscopica è mantenere una via aerea stabile, al fine di garantire una adeguata ossigenazione e ventilazione in pazienti i cui scambi gassosi risultano già compromessi. Gli obiettivi da raggiungere sono:

- garantire una sedazione e analgesia adeguate;
- ridurre i riflessi vagali e le secrezioni bronchiali;
- deprimere i riflessi delle vie aeree in modo da prevenire l'insorgenza di tosse, broncospasmo e laringospasmo;
- mantenere una buona emodinamica ed adeguati scambi respiratori;
- proteggere le vie aeree dall'inalazione.

Gli *anestetici inalatori alogenati* consentono di ottenere rapidamente un buon piano di anestesia ed eventuali rapide modifiche dello stesso in corso di intervento; inoltre, possiedono un utile effetto broncodilatatore; hanno lo svantaggio, tuttavia, di utilizzare per la diffusione ematica gli stessi territori polmonari indagati dall'operatore ed affetti quasi sempre da fenomeni disventilatori, il che implica l'impossibilità di valutare con precisione la quantità di anestetico realmente somministrata al paziente. I vapori anestetici possono essere responsabili di aritmie in corso di ipercapnia acuta, condizione che può verificarsi soprattutto nel caso di indagini distali, in cui il polmone viene ipoventilato. Talvolta è necessario l'ausilio di anestetici endovenosi come il *propofol*, il cui effetto è indipendente dalle condizioni respiratorie del paziente. In alcuni casi può essere necessario *curarizzare* il paziente, in particolare nelle procedure di tipo operativo: in questo caso è bene evitare l'uso di farmaci istamino-liberatori che generano, a loro volta, un aumento delle resistenze delle vie aeree.

Anestesia per la fibrobroncoscopia

L'esame endoscopico con fibrobroncoscopio flessibile viene eseguito con paziente in respiro spontaneo: questo se si vuole osservare la dinamica delle strutture laringotracheali, o se lo strumento viene utilizzato come ausilio per un'intubazione che si prevede estremamente difficoltosa, con scarsa possibilità di ventilare il paziente.

Il fibrobroncoscopio può essere introdotto nelle vie aeree attraverso le cavità nasali, la bocca, attraverso un'eventuale sonda oro- o nasotracheale, una maschera laringea [9] o mediante cannula tracheostomica se già in situ. Attualmente sono in commercio maschere facciali munite di raccordo e di un apposito foro dove poter introdurre il fibrobroncoscopio, che consentono di effettuare una ventilazione assistita durante l'esame endoscopico.

Anestesia per la broncoscopia rigida

L'introduzione del broncoscopio rigido deve avvenire una volta raggiunto un piano di anestesia sufficientemente profondo e dopo aver instillato l'anestetico locale in laringe e trachea mediante visione diretta con il laringoscopio. Inserito il broncoscopio, può essere assicurata un'adeguata ventilazione mediante un circuito a T per anestesia applicato al lato del broncoscopio, attraverso il quale viene introdotta la miscela gassosa anestetica.

Dal momento che il carico resistivo dovuto agli alti flussi, associato alla depressione respiratoria indotta dagli anestetici inalatori non consentirebbero al bambino di respirare spontaneamente, il telescopio dovrà essere rimosso temporaneamente se la procedura dura più di un minuto, oppure se la saturazione in ossigeno inizia a diminuire rispetto al valore basale.

Al termine della broncoscopia, il broncoscopio viene rimosso, si sospende l'erogazione dei gas anestetici ed il paziente viene ventilato in maschera o intubato e ventilato.

Nel caso di ventilazione, meccanica o manuale, occorre applicare degli accorgimenti al fine di minimizzare il rischio di lesioni acute da alte pressioni di insufflazioni pur garantendo uno scambio alveolare adeguato. Nella grande maggioranza dei casi, l'opera viene prestata in situazioni in cui il tubo endotracheale termina prossimalmente alla stenosi che l'operatore deve indagare, si avranno perciò: elevate resistenze all'insufflazione dei gas ispirati e si dovranno esercitare alte pressioni di insufflazione per permettere ad un basso volume di gas di arrivare ai distretti alveolari posti distalmente alla stenosi. Pertanto, in queste condizioni:

- a) la *frequenza respiratoria* non deve essere troppo elevata;
- b) il *rapporto I:E* deve essere mantenuto basso, a favore del tempo espiratorio;
- c) il *picco* massimo di pressione deve essere tarato a valori alti, anche $>40-50$ cmH₂O per mantenere un volume di gas insufflato adeguato a valle della stenosi. Nel caso in cui il tubo termini distalmente alla stenosi la regolazione della ventilazione presenta minori problematiche e dipenderà dalla compliance e dall'elastanza polmonare.

■ ANESTESIA LOCO-REGIONALE NELLE PROCEDURE ENDOSCOPICHE

Nelle procedure endoscopiche in età pediatrica l'anestesia loco-regionale costituisce un valido supporto analgesico all'anestesia generale [1].

Le tecniche a disposizione sono rappresentate dal *blocco dei nervi laringeo superiore e ricorrente*, che provvedono all'innervazione sensitivo-motoria della laringe, dall'*iniezione transtracheale* e dall'*anestesia topica*.

Per il *blocco del nervo laringeo superiore* il paziente viene posto supino in posizione di *sniffing*, si apprezza tra pollice e indice l'osso ioide e lo si disloca lateralmente, si inserisce un ago 25 G inferiormente e medialmente al grande corno dell'osso ioide e, con l'ago inclinato a 30°, si procede per 1-2 mm in direzione caudale e mediale; superato il legamento tiroioideo e previo test di aspirazione si iniettano 0,5-1 ml di anestetico locale (Fig. 1).

Il *blocco del nervo laringeo ricorrente* può essere eseguito in corrispondenza del margine postero-laterale del primo anello tracheale, iniettando 1,5 ml di anestetico locale. Il blocco bilaterale provoca la paralisi completa delle corde vocali (Fig. 2).

L'*iniezione transtracheale* consente di anestetizzare la mucosa laringotracheale. Prevede il superamento del legamento cricotiroideo con un ago inserito sulla linea mediana e perpendicolare alla trachea; quando si aspira aria e la punta dell'ago si trova all'interno delle vie aeree, si iniettano 2-3 mg/Kg. L'iniezione scatena il riflesso della tosse e quindi l'ago va prontamente re-tratto (Fig. 3).

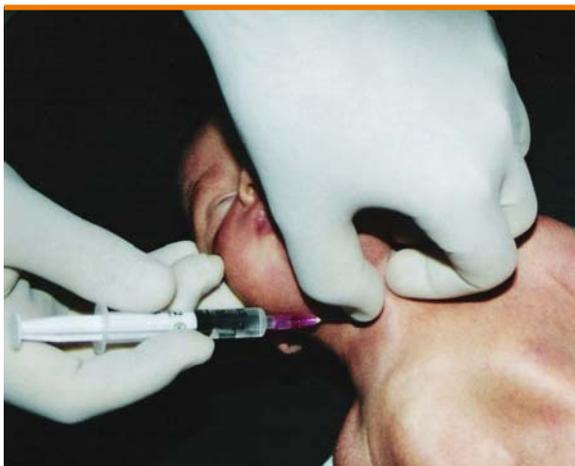


Fig. 1. Esecuzione tecnica del blocco del nervo laringeo superiore (caso personale). Riprodotto da [1], per gentile concessione della Poletto Editore

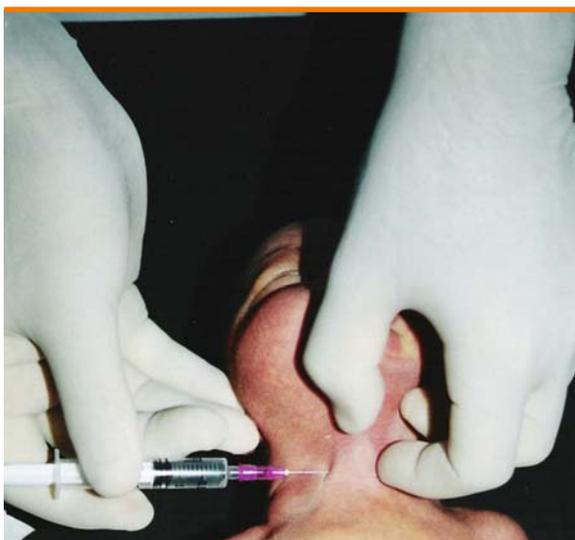


Fig. 2. Esecuzione tecnica del blocco del nervo laringeo ricorrente (caso personale). Riprodotto da [1], per gentile concessione della Poletto Editore

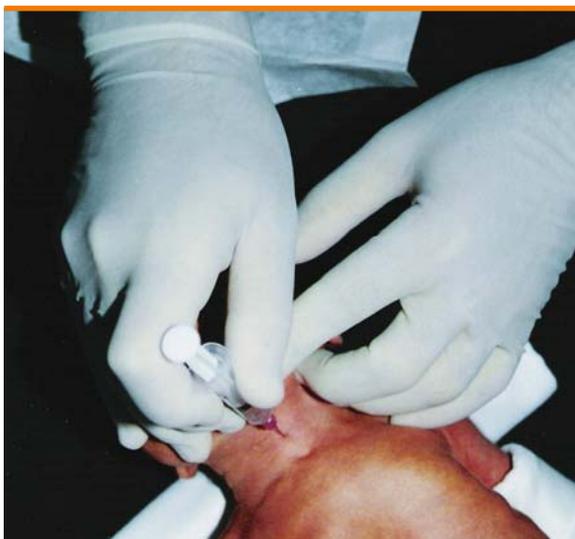


Fig. 3. Esecuzione tecnica di iniezione transtracheale (caso personale). Riprodotto da [1], per gentile concessione della Poletto Editore

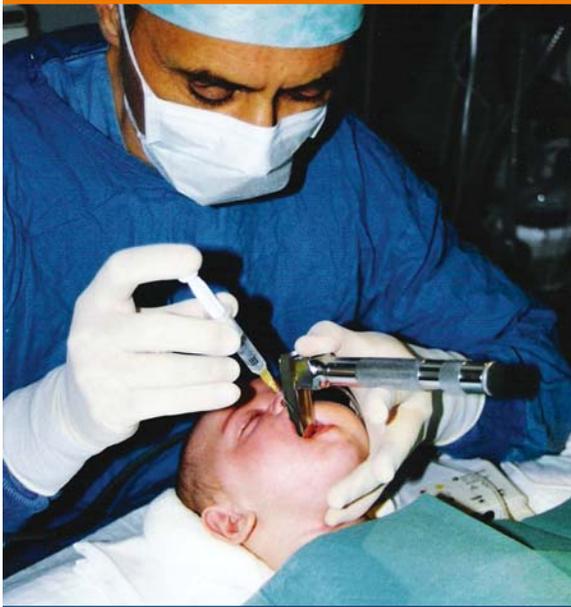


Fig. 4. Esecuzione tecnica dell'instillazione (caso personale). Riprodotto da [1], per gentile concessione della Poletto Editore

L'anestesia topica prevede la nebulizzazione diretta dell'anestetico locale nelle cavità nasali, nel cavo orale e nel tratto superiore del laringe, invitando il paziente collaborante a non deglutire l'anestetico in modo che agisca anche a livello ipofaringeo e laringeo (Fig. 4).

L'anestesia topica di laringe, piano glottico e trachea viene eseguita nel neonato, lattante o bambino anestetizzato in respiro spontaneo con agocannula o apposito dispositivo forato (LTA), in laringoscopia diretta, prima dell'introduzione del broncoscopio, per ridurre lo stimolo nocicettivo [10]. Anche in questo caso è importante non superare il dosaggio tossico di lidocaina (3 mg/Kg).

■ COMPLICANZE

La maggior parte delle complicanze durante broncoscopia è dovuta alla procedura stessa ed alle pre-esistenti lesioni delle vie aeree. Il dimensionamento del broncoscopio di Storz viene determinato in base al peso ed all'età del paziente. Quando vengono utilizzati i broncoscopi di piccole dimensioni, l'uso del telescopio ottico può occluderne quasi completamente il lume; ciò comporta un conseguente aumento delle resistenze totali delle vie aeree di 6-7 volte i valori iniziali, a meno che non venga impiegato un telescopio più piccolo (ad esempio 2,8 mm). Per questo motivo, sia la ventilazione spontanea, che quella controllata potrebbero non essere sufficienti a garantire adeguati scambi respiratori durante la broncoscopia rigida, specialmente nei pazienti più piccoli.

Il prolungamento della broncoscopia, quindi, potrebbe determinare iperinflazione del polmone ed acidosi respiratoria. La stessa anestesia generale in ventilazione spontanea può comportare insufficienti scambi gassosi come conseguenza della quasi inevitabile depressione respiratoria centrale con quadri di ipossiemia ed ipercapnia.

La complicanza più frequente è il laringospasmo [11]. La causa è spesso rappresentata da un piano di anestesia superficiale che è responsabile anche della comparsa di dolore e respiro trattenuto [12]. Il trattamento deve essere aggressivo (sollevamento della mandibola ed aspirazio-

ne di secrezioni e sangue, ventilazione a pressione positiva con ossigeno al 100%, eventualmente somministrazione di succinilcolina ev e successiva intubazione tracheale) senza attendere il ripristino di una normale situazione ventilatoria.

Può comparire anche broncospasmo, che deve essere trattato mediante rimozione delle secrezioni, incremento della concentrazione di anestetico inalatorio alogenato e somministrazione di β 2-agonisti-adrenergici.

BIBLIOGRAFIA

1. Mirabile L (2002) Anestesia in endoscopia respiratoria pediatrica. In: Mirabile L (ed) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano
2. Badgwell JM, McLeod ME, Friedberg J (1987) Airway obstruction in infants and children. *Canadian J Anaesthesia* 34:90-98
3. Borland LM (1988) Establishing the pediatric airway. *Int Anesthesiol Clin* 26:27-31
4. Berry FA (1990) Anesthetic management of difficult and routine pediatric patients, 2nd edn. Churchill Livingstone, New York
5. Weldon BC, Watcha MF, White PF (1992) Oral midazolam in children. Effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg* 75:51-55
6. Hall SC, Green CG (1997) Anesthesia. In: Holinger LD, Lusk RP, Green CG (eds) *Pediatric laryngology and bronchoesophagology*. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, pp 81-96
7. Maze A, Bloch E (1979) Stridor in pediatric patients. *Anesthesiology* 50:132-145
8. Wood RE, Postma D (1988) Endoscopy of the airway in infants and children. *J Pediatr* 112:1-6
9. Smyth AR, Bowhay AR, Heaf LJ et al (1996) The laryngeal mask airway in fiberoptic bronchoscopy. *Arch Dis Child* 75:344-345
10. Kennedy MG, Chinyanga HM, Steward DJ (1981) Anaesthetic experience using a standard technique for laryngeal surgery in infants and children. *Canadian J Anaesthesia* 28:561-566
11. Olsson GL, Hallen B (1984) Laryngospasm during anesthesia. A computer-aided incidence study in 136.929 patients. *Acta Anesthesiol Scand* 28:567-575
12. Roy WL, Lerman J (1988) Laryngospasm in paediatric anaesthesia. *Can J Anaesthesia* 35:93-98

58 Indicazioni all'endoscopia bronchiale pediatrica

Fabio Midulla, Lelia Lo Russo

■ INTRODUZIONE

■ INDICAZIONI

■ INTRODUZIONE

Le indicazioni all'endoscopia bronchiale in età pediatrica sono sicuramente diverse rispetto a quelle dell'adulto; basti pensare che una delle indicazioni principali nell'età adulta è la patologia tumorale, che è invece molto rara nel bambino. In generale l'endoscopia bronchiale pediatrica è consigliata in tutti i casi in cui i benefici superano i rischi correlati alla procedura e ogni qual volta si ritenga che essa sia il metodo migliore per ottenere informazioni sulle vie aeree utili a scopo diagnostico e/o terapeutico [1]. Pur facendo sempre precedere ogni decisione da un'accurata valutazione del singolo caso, non va dimenticato che la visualizzazione delle parti interne dell'organismo rappresenta il metodo più efficiente ed efficace per valutare il problema di un paziente. Per tale ragione, già nel 1915, Chevalier Jackson, il padre della laringo-broncoesofagoscopia americana, affermava che “(...) *in case of doubt as to whether bronchoscopy should be done or not, bronchoscopy should always be done.*” [2].

Va tuttavia sottolineato che raramente l'endoscopia è un esame di prima scelta. Tranne che in pochi casi selezionati (sospetta inalazione di corpo estraneo, intubazione difficile o altre situazioni di emergenza), la decisione di eseguire un'endoscopia dovrebbe essere presa solo dopo precise considerazioni dedotte dall'indagine anamnestica, dall'esame obiettivo, dagli esami ematochimici e dai risultati di precedenti indagini diagnostiche (prove di funzionalità respiratoria, radiografia del torace, TAC del torace ad alta risoluzione, etc.).

Per un corretto approccio diagnostico, una volta ravvisata la necessità di un'indagine endoscopica, essa va comunque eseguita senza esitazioni, tenendo presente che anche un reperto endoscopico di normalità è un dato assai utile in quanto consente di escludere definitivamente un'alterazione sospettata clinicamente o in base ad altri esami non invasivi precedentemente eseguiti [1, 3].

■ INDICAZIONI

Le specifiche indicazioni all'endoscopia respiratoria variano in base all'età del paziente e prevedono a seconda dei casi l'utilizzo dello strumento flessibile o rigido. Vanno altresì distinte in indicazioni diagnostiche e terapeutiche. Mentre nell'adulto le più comuni applicazioni dell'endoscopia respiratoria riguardano i tumori e specifiche forme infettive a carico del parenchima

polmonare [4, 5], nel bambino le malformazioni, le anomalie dinamiche delle vie aeree, l'inalazione di corpi estranei e l'esecuzione del lavaggio bronco-alveolare (BAL) sono le indicazioni più frequenti [6, 7].

Lo strumento rigido è impiegato esclusivamente per l'estrazione di corpi estranei ed in altri casi di broncoscopia interventistica (chirurgia endoscopica con impegno di laser o per l'applicazione di stents, prelievi biotipici) oltre che per una visualizzazione più accurata delle lesioni [6, 8].

L'endoscopia con strumento flessibile è comunemente utilizzata in pediatria soprattutto a scopo diagnostico, ma può essere utilizzata anche a scopo terapeutico o per eseguire piccole procedure diagnostiche nelle vie aeree. Nella Tabella 1 sono riportate le principali indicazioni alla broncoscopia flessibile in età pediatrica [9, 10].

Tabella 1. Principali indicazioni alla fibrobroncoscopia

Ostruzioni delle vie aeree

- Stridore/respirazione rumorosa
- *Wheezing* persistente/ricorrente

Alterazioni radiografiche

- Atelettasie
- Addensamenti ricorrenti/persistenti
- Infiltrati atipici e di natura sconosciuta
- Iperinflazione localizzata

Tosse cronica di n.d.d.

Sospetta inalazione di corpo estraneo

Emottisi

Valutazione delle vie aeree artificiali

Broncoscopia terapeutica

- Ripristino della pervietà delle vie aeree
- Rimozione di tappi di muco o coaguli di sangue
- Patologie alveolari occludenti (proteinosi alveolare, polmonite lipoidea)

Procedure speciali

- Lavaggio broncoalveolare
- *Brushing* o biopsia della mucosa bronchiale
- Biopsia di lesioni endobronchiali
- Biopsia transbronchiale
- Somministrazione di farmaci
- Intubazione per via endoscopica

Secondo quanto riportato in letteratura, la valutazione delle ostruzioni delle vie aeree, che possono interessare le alte, le basse o entrambe, è la più comune indicazione alla fibrobroncoscopia (FB) nei bambini [1, 3, 11-13]. L'esperienza sull'endoscopia delle vie aeree del nostro Istituto conferma quanto descritto in letteratura (Tabella 2).

In particolare lo "stridore" o il "rumore respiratorio", che comunemente riflettono un'ostruzione delle alte vie aeree, sono in assoluto l'indicazione più frequente alla FB nei primissimi anni di vita. Mediante lo strumento flessibile è possibile valutare le eventuali alterazioni anatomico-funzionali che determinano lo stridore (anche a paziente sveglio, quindi con stridore in atto), in quanto l'endoscopia flessibile consente di esaminare accuratamente il naso, le adenoidi, l'ipofaringe, il laringe e la trachea, sia durante la fase inspiratoria che espiratoria [1, 3]. Nella mag-

Tabella 2. Principali indicazioni per le 716 endoscopie respiratorie eseguite presso l'Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università "La Sapienza" di Roma nel periodo 1989-2003

Indicazione	N	%
Ostruzioni delle vie aeree (28,3%)		
Stridore/rumore respiratorio	115	16,1
Wheezing persistente/ricorrente	87	12,1
Alterazioni radiografiche (23,5%)		
Polmoniti ricorrenti/a lenta risoluzione	106	14,8
Anomalie radiografiche aspecifiche	30	4,2
Atelettasie	24	3,4
Iperinflazione localizzata	8	1,1
Procedure diagnostiche e/o terapeutiche (10%)		
Lavaggio broncoalveolare	72	10
Pneumopatie interstiziali croniche (9,5%)	68	9,5
Sospetta inalazione corpo estraneo (4,7%)	34	4,7
Tosse cronica di n.d.d. (3,9%)	28	3,9
Emottisi/emoftoe (0,6%)	4	0,6
Altre indicazioni (5,3%)		
Altre anomalie delle alte vie aeree	28	3,9
Valutazione tracheostomia	10	1,4
Controlli (14,3%)	102	14,3
Totale	716	100

**Fig. 1.** Vari tipi di laringomalacia

gior parte dei casi lo stridore è funzionale ed è secondario ad una compressione dinamica delle strutture faringee durante la respirazione. La laringomalacia è la più comune anomalia congenita laringea (incidenza dal 50% al 75%) ed è la più frequente causa di stridore persistente nei bambini (Fig. 1). Essa è spesso associata a reflusso gastro-esofageo o ad alterazione della deglutizione per incoordinazione del laringe con conseguenti microaspirazioni [4-15]. Le anomalie congenite che causano stridore o rumore respiratorio sono inoltre: i laringoceli, le cisti saccolari, le membrane congenite e le atresie laringee e tracheali, le neoplasie congenite come gli emangiomi, le faringomalacie e le tracheomalacie (Figg. 2, 3). Dopo la laringomalacia e le stenosi congenite sottoglottiche, la paralisi delle corde vocali è la terza anomalia laringea che causa stridore nei bambini ed è solitamente associata ad anomalie del sistema nervoso centrale. Lo

stridore può essere anche acquisito, determinato, ad esempio, da granulomi o stenosi di vario grado correlati all'intubazione endotracheale o alla tracheotomia (Fig. 4) [12]. Non di rado le anomalie a carico delle vie aeree superiori si associano a quelle delle vie aeree inferiori e per tale ragione, se possibile, è sempre utile ispezionare entrambe queste vie in corso di esame endoscopico [12, 16]. Inoltre, anche se l'endoscopia delle vie aeree non è ovviamente indicata per tutti i lattanti o bambini con stridore, essa deve essere tuttavia eseguita in quei casi associati a sintomi severi o persistenti oppure quando allo stridore si accompagnano scarso accrescimento, raucedine, crisi di apnea o episodi di desaturazione di ossigeno [16].

Il *wheezing inspiegabile* o *persistente* che non risponde ai broncodilatatori e alla terapia antinfiammatoria è un'altra indicazione all'endoscopia, soprattutto nei lattanti. Esso è spesso causato da malformazioni congenite dell'albero tracheo-bronchiale quali la tracheomalacia o la broncomalacia primitive, le stenosi tracheali, la tracheomalacia o la broncomalacia secondarie a compressione vascolare (doppio arco aortico, arteria innominata aberrante, etc.) (Fig. 5), l'atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea, le cisti congenite, le anomalie a carico del cuore e dei grossi vasi. Le Figure 5 e 6 mostrano i quadri endoscopici di due importanti malformazioni congenite che interessano la trachea (doppio arco aortico e fistola tracheo-esofa-



Fig. 2. Faringomalacia



Fig. 3. Tracheomalacia



Fig. 4. Granulomi tracheali

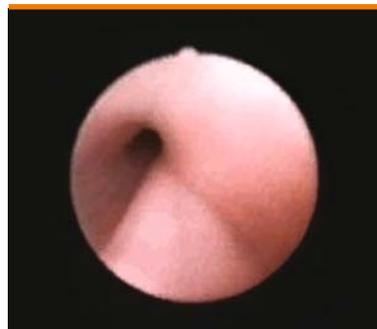


Fig. 5. Compressione da doppio arco aortico



Fig. 6. Fistole tracheo-esofagee

gea). Pur non esistendo in letteratura studi randomizzati controllati, è stata descritta una frequenza fino al 50% di malformazioni congenite in pazienti con *wheezing* persistente [9, 12, 16]. Non va inoltre dimenticato che un reperto di *wheezing* localizzato monofonico può essere espressione di inalazione di corpo estraneo [17, 18].

Un'ampia varietà di anomalie radiografiche rappresenta un'altra significativa indicazione alla fibrobroncoscopia. Le atelettasie ricorrenti/persistenti, le polmoniti ricorrenti o a lenta risoluzione, gli infiltrati o masse polmonari persistenti, l'iperinflazione localizzata e le anomalie radiografiche aspecifiche sono indicazioni radiologiche alla broncoscopia. In questi casi all'esame endoscopico possono essere rilevati corpi estranei inalati (spesso con anamnesi negativa), anomalie anatomiche e tappi di muco [9, 15]. Inoltre in tali situazioni è molto utile eseguire anche il BAL in corso di endoscopia, a scopo terapeutico per la rimozione di tappi di muco o a scopo diagnostico per lo studio citologico e microbiologico (diagnosi specifica di infezione polmonare, di pneumopatia da aspirazione o di pneumopatia interstiziale) [15].

La *tosse cronica* (atipica e persistente) in pazienti con immagini radiografiche, studio della funzionalità respiratoria ed esami ematochimici nella norma e che non rispondono a terapie mediche, rappresenta un'altra indicazione alla fibrobroncoscopia. In questi casi, l'obiettivo dell'endoscopista deve essere prevalentemente quello di escludere l'aspirazione di un corpo estraneo o la presenza di malformazioni congenite. Si dovrebbe inoltre eseguire il BAL per indagare altre situazioni patologiche come la microaspirazione [15, 19, 20].

Un bambino con episodio asfittico acuto riferito dai genitori, eventualmente associato ad una triade sintomatologica di tosse, sibili localizzati e murmure vescicolare ridotto, deve essere sottoposto a fibrobroncoscopia per *sospetta inalazione di corpo estraneo*, ma l'estrazione del corpo estraneo eventualmente rilevato dovrebbe essere eseguita successivamente mediante broncoscopio rigido. L'indicazione alla broncoscopia è valida anche in caso di reperto radiografico di assoluta normalità, considerata la bassa specificità e sensibilità della radiografia del torace nella diagnosi di inalazione di corpo estraneo [17, 18]. Numerosi autori hanno inoltre ribadito la necessità di eseguire subito una broncoscopia rigida in caso di corpi estranei radiopachi o in caso di asfissia in atto [17, 21].

Gli episodi di *emoftoe* o *emottisi non massiva* sono un'indicazione all'endoscopia flessibile. In caso di emottisi massiva è necessario procedere con il broncoscopio rigido. La valutazione endoscopica di episodi di emottisi, associati spesso a segni radiografici di addensamenti polmonari, può rivelare la presenza di corpi estranei, tumori o malformazioni vascolari.

Un altro importante impiego dell'endoscopia flessibile è la *valutazione delle vie aeree artificiali* (tracheostomia o tubo endotracheale). Broncoscopi flessibili di calibro appropriato possono essere fatti passare attraverso il tubo endotracheale o la cannula tracheale per valutarne la pervietà e/o la posizione. È importante inoltre la valutazione della breccia tracheostomica per un corretto management dei pazienti tracheostomizzati [3, 22]. La fibrobroncoscopia è indicata anche nei bambini con *apnee ostruttive* [1, 9].

Inoltre l'endoscopia flessibile è impiegata a *scopo terapeutico* principalmente per ottenere il ripristino della pervietà delle vie aeree [6, 13]. In particolari situazioni cliniche, in presenza di tappi di muco che occludono la pervietà di alcuni bronchi, è possibile, attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio, eseguire lavaggi terapeutici con soluzione fisiologica associata a DNasi [23].

Infine, l'endoscopia flessibile delle vie aeree può essere finalizzata all'effettuazione di *procedure speciali* quali il lavaggio broncoalveolare e il *brushing*. Attraverso queste tecniche si può ottenere materiale cellulare e non cellulare rappresentativo del polmone profondo.

Negli ultimi anni, l'aumentata sopravvivenza dei neonati pretermine e di peso molto basso ha incrementato la necessità di presidi diagnostici e terapeutici innovativi per l'assistenza di tali piccoli pazienti. Indubbiamente un'adeguata gestione delle problematiche respiratorie è fondamentale per assicurare una buona prognosi. Anche in epoca neonatale è possibile eseguire un esame endoscopico delle vie aeree sia a scopo diagnostico che terapeutico grazie alla attuale disponibilità di strumenti di calibro adeguato [23-25]. Nel neonato si utilizzano più frequentemente gli endoscopi flessibili di 2,2, 2,8 e 3,5 mm di diametro [26-28]. Il primo presenta il vantaggio di poter essere utilizzato anche in neonati di 500 g. Quelli dotati di canale operativo consentono di poter aspirare tappi di muco o instillare farmaci. Il fibrobroncoscopio più utilizzato è quello di 3,5 mm di diametro che si può impiegare in neonati di peso >2,5 Kg o, se intubati, in quelli con tubo endotracheale di almeno 4,5 mm di diametro [26]. La broncoscopia rigida nel neonato prevede in genere l'utilizzo del broncoscopio neonatale Storz di diametro tra 2,5 e 3 mm ed è riservata fondamentalmente a procedure terapeutiche (corpi estranei, toilette bronchiali, chirurgia endoscopica, dilatazioni di stenosi tracheo-bronchiali mediante palloncino) [22].

Le indicazioni all'endoscopia respiratoria nel neonato sono descritte nella Tabella 3. Nel neonato sottoposto ad endoscopia è indispensabile monitorare, oltre ai parametri vitali, la temperatura corporea, particolarmente soggetta a variazioni a questa età e soprattutto in neonati ricoverati in terapia intensiva. La procedura endoscopica si esegue con modalità analoghe a quelle descritte per l'età pediatrica. La via trans-nasale è quella da preferire, ricorrendo a quella trans-orale solo nei casi in cui si sospetti una lesione della base della lingua, essendo tale zona scarsamente visualizzabile quando l'endoscopio è introdotto dal naso. Nel neonato sono da tenersi presenti alcuni aspetti anatomico-fisiologici peculiari. Ad esempio, durante il respiro

Tabella 3. Principali indicazioni all'endoscopia bronchiale nel neonato

Stridore
Apnee ostruttive
Episodi di cianosi da cause sconosciute
Follow-up di un granuloma diagnosticato in precedenza
Aspirazione ricorrente
Distress respiratorio da cause sconosciute
Atelettasia persistente o ricorrente
Enfisema lobare
Emorragia polmonare da cause sconosciute
Malformazioni polmonari
Difficoltà all'estubazione
Difficoltà all'intubazione
Controllo al posizionamento del tubo tracheale
BAL selettivo

spontaneo si ha un lieve spostamento della laringe in senso cranio-caudale (espirazione-inspirazione), movimento che si accentua durante il pianto. Dal punto di vista anatomico vanno considerate la continuità naso-faringo-laringea, la struttura laringea a forma di imbuto, l'aspetto a omega dell'epiglottide, lo scarso sviluppo delle corde vocali, la particolare ristrettezza della cricoide (punto più ristretto delle vie aeree superiori, circa 4 mm nel neonato a termine), la maggiore compliance della trachea per immaturità strutturale degli anelli cartilaginei [26]. Dal punto di vista isto-funzionale assume un significato rilevante anche la particolare lassità e vascolarizzazione del corion sottomucoso che predispone alla diffusione di processi edematoso-flogistici. Tale condizione potrebbe essere scatenata o favorita dall'utilizzo di endoscopi non appropriati (endoscopi o tubi tracheali di diametro troppo grande) o dalla durata incongrua dell'esame endoscopico [22]. Infatti, durante un'endoscopia in un neonato, il broncoscopio dovrebbe essere inserito e ritirato dallo spazio aereo in tempi assai rapidi. Un'accurata visione dei reperti endoscopici è consentita inoltre dalla lenta rilettura delle immagini registrate.

L'apnea, l'ipossia e la bradicardia sono le complicanze più comuni dell'endoscopia neonatale e quindi è indispensabile il monitoraggio del paziente anche nelle ore successive all'esame. Specie in caso di edema laringeo preesistente all'endoscopia, può essere utile un trattamento corticosteroidico di breve durata [9].

BIBLIOGRAFIA

1. Wood RE (1984) Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Pediatr Clin North Am* 31:785-799
2. Jackson C (1915) *Peroral endoscopy and laryngeal surgery*. The Laryngoscope Co, St Louis
3. Barbato A, Landau Li, Scheinmann P et al (1995) *The bronchoscope flexible and rigid in children*. Arcari Press, Padova
4. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society (2001) British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56:1-21
5. Wood-Backer R, Burdon J, McGregory A et al (2001) Fibre-optic bronchoscopy in adults: a position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J* 31:479-487
6. Nicolai T (2001) Pediatric bronchoscopy. *Pediatric Pulmonol* 31:150-164
7. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association (1992) Flexible endoscopy of the pediatric airway. *Am Rev Respir Dis* 145:233-235
8. Marquette CH, Martinot A, Brichet A (1999) Interventional bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 18:125-129
9. Midulla F, de Blic J, Barbato A et al (2003) Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J* 22:1-11
10. Gerritsen J (2003) Flexible bronchoscopy in children: an open airway. *Eur Respir J* 22:576-577
11. Godfrey S, Avital A, Maayan C et al (1997) Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatric Pulmonol* 23:261-269
12. Holinger LD, Lusk RP, Green CG (1997) *Pediatric laryngology and bronchoesophagology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
13. Nussbaum E (2002) Pediatric fiberoptic bronchoscopy: clinical experience with 2836 bronchoscopies. *Pediatr Crit Care Med* 3:171-176
14. Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D et al (2001) The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest* 119:409-413
15. Midulla F, Guidi R, Quattrucci S et al (2004) Microaspiration in infants with laryngomalacia. *Laryngoscope* 114:1592-1596
16. Nussbaum E, Maggi JC (1990) Laryngomalacia in children. *Chest* 98:942-944
17. Rovin JD, Rodgers MB (2000) Pediatric foreign body aspiration. *Pediatr Rev* 21:86-90
18. Midulla F, Guidi R, Barbato A et al (2005) Foreign body aspiration in children. *Pediatr Int* 47:663-668
19. Fitch PS, Brown V, Scock BC et al (2000) Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 16:1109-1114
20. de Blic J, Midulla F, Barbato A et al (2000) Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J* 15:217-231
21. Martinot A, Closet M, Marquette CH (1997) Indication for flexible bronchoscopy versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1676-1679

22. Mirabile L (2002) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Paoletto Editore, Gaggiano
23. Bush A (1994) Review- neonatal bronchoscopy. *Eur J Pediatr* 153:S27-S29
24. Youroukova VF Sacco O, Gandolfo A et al (2000) La broncoscopia in età pediatrica. In: SIMRI (a cura di) Argomenti di malattie respiratorie infantili. Pacini Editore, Ospedaletto, pp 419-430
25. Barbato A, Magarotto M, Crivellaro M et al (1997) Use of the paediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European centers. *Eur Respir J* 10:1761-1766
26. Moretti C (2002) Disturbi respiratori del neonato. Dalla patogenesi alla terapia. Masson Editore, Milano
27. Hawkins DB, Clark RW (1987) Flexible laryngoscopy in neonates, infants and young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 6:81-85
28. Berkowitz RG (1998) Neonatal upper airway assessment by awake flexible laryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:75-80

59 Il lavaggio broncoalveolare (BAL) in età pediatrica

Oliviero Sacco

-
- INTRODUZIONE
 - ASPETTI TECNICI
 - La sedazione
 - Sede di esecuzione del BAL
 - Instillazione e recupero della soluzione fisiologica impiegata per il BAL
 - Esecuzione del BAL nei pazienti ventilati
 - COMPLICAZIONI DEL BAL
 - IL TRATTAMENTO DEL *BRONCOALVEOLAR LAVAGE FLUID* (BALF)
 - Filtrazione e centrifugazione
 - Analisi della componente cellulare
 - La normale cellularità del BAL nei bambini
 - L'importanza della conta differenziale
 - Ricerche particolari sulle cellule del BAL
 - Ricerca dei siderofagi
 - Ricerca dei lipofagi
 - Ricerca e diagnosi della proteinosi alveolare
 - Analisi microbiologica del BALF
 - INDICAZIONI CLINICHE CONCLUSIVE
 - BAL TERAPEUTICO
-

■ INTRODUZIONE

Il lavaggio broncoalveolare o BAL, permettendo di ottenere le cellule ed i soluti presenti sulla superficie epiteliale del tratto respiratorio distale, si è dimostrato una metodica di ricerca essenziale per lo studio dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie del polmone profondo, come ad esempio lo studio delle interstiziopatie, su cui esiste una vastissima letteratura di dati ottenuti con il BAL. Oltre a questo aspetto di metodica di ricerca, il BAL rappresenta però anche una procedura diagnostica insostituibile nella pratica clinica quotidiana.

Tralasciando l'uso del BAL nella ricerca clinica, si vuole qui trattare dell'impiego del BAL come strumento diagnostico nella pneumologia pediatrica: l'esecuzione di questa procedura rappresenta, infatti, di per sé una delle maggiori indicazioni per eseguire una broncoscopia in età pediatrica. Alcuni anni or sono, e precisamente nel 1996, l'*European Respiratory Society*, verificando che questa metodica veniva sempre più usata anche in età pediatrica senza che si fossero stabilite delle chiare linee guida, approvò la costituzione di una *task force* sul BAL in età pediatrica, con lo scopo di porre appunto delle linee guida su come eseguire tecnicamente la metodica, definire le indicazioni cliniche ad eseguire l'esame ed infine l'interpretazione dei suoi dati [1].

Partendo dal lavoro dell'ERS *task force*, pubblicato poi nel 2000, verranno sottolineati principalmente gli aspetti pratici e le eventuali differenze di esecuzione e di interpretazione con la stessa metodica eseguita nell'età adulta, possibilmente anche aggiungendo ulteriori dati clinici raccolti susseguentemente.

■ ASPETTI TECNICI

La sedazione

La maggior differenza nell'esecuzione del BAL in età pediatrica, rispetto all'adulto, riguarda non tanto la metodica in sé, quanto la broncoscopia nel suo complesso che, almeno in Italia, nella maggior parte dei centri ove viene praticata, viene eseguita quasi sempre in sala operatoria, con l'assistenza di un anestesista che esegue sul paziente un'anestesia generale, anche se il paziente non viene intubato e permane in respirazione spontanea. Generalmente il paziente pediatrico riesce ad essere collaborante solo alla fine dell'età pediatrica, ovvero dopo i 13-14 anni, anche se l'autocontrollo può essere raggiunto in età diverse da paziente a paziente. Qualora il paziente adolescente sia collaborante, la metodica di esecuzione dell'endoscopia non differisce da quella seguita nell'adulto, e non verrà trattata in questa sede.

Ci preme sottolineare che, ogni qualvolta il paziente non è collaborante, quindi nella quasi totalità dei casi nei pazienti pediatrici, è assolutamente raccomandabile eseguire la metodica in presenza di un anestesista anche se il paziente si trova in buone condizioni generali, per essere pronti a far fronte alle sia pur rara insorgenza di complicazioni, quali una (transitoria) insufficienza respiratoria.

È poi essenziale, qualora dovessero insorgere problematiche medico-legali, poter dimostrare che si erano prese tutte le possibili precauzioni per mettere in sicurezza il paziente. Inoltre frequentemente, nel caso di infiltrati o malattie interstiziali diffuse con iniziale insufficienza respiratoria (soprattutto se solo parzialmente correggibile con l'ossigeno), l'indicazione ad eseguire il BAL coincide con la controindicazione a sottoporre il paziente alla metodica. Questi casi devono essere chiaramente considerati come rapporto costi-benefici, ed il paziente valutato in maniera congiunta dallo pneumologo pediatra e dall'anestesista che lo assisterà nell'esecuzione della metodica. Ultima considerazione pratica è la tempistica: qualora le condizioni del paziente mostrino di peggiorare di giorno in giorno, un esame broncoscopico con BAL, fattibile al momento, può divenire molto problematico o impossibile da eseguire nei giorni a venire.

I farmaci più usati per l'anestesia sono generalmente la meperidina ed il midazolam, anche se ogni anestesista può avere personalmente delle preferenze per un farmaco più che per un altro [2].

Il paziente, ventilato con ossigeno attraverso un'usuale maschera per anestesia e con accesso venoso sempre disponibile, è monitorato attraverso un pulsossimetro cutaneo e cardiomonitor. Sopra la maschera da anestesia viene posizionato un tubo a "T", che assicura al contempo sia il passaggio dell'endoscopio attraverso il naso del paziente, sia la somministrazione di ossigeno in maschera. Prima di iniziare la broncoscopia, anche se la metodica viene eseguita in anestesia generale, è consigliabile instillare nelle cavità nasali un anestetico locale come la lidocaina all'1%-2%, ed altro anestetico verrà poi instillato attraverso il broncoscopio sulle corde vocali e sulla carena tracheale. La dose totale di lidocaina non deve comunque eccedere i 5 mg/Kg peso corporeo, per cui una fiala di lidocaina al 2% da 5 ml può essere usata tutta solo in un paziente di 18-20 Kg: la lidocaina viene assorbita rapidamente dalle mucose e compare nel sangue con effetti sistemici. Qualora si usi poi anche il preparato spray sulla glottide, si deve considerare che un solo spruzzo contiene già 10 mg di anestetico [3].

Poiché il broncoscopio viene generalmente introdotto per via nasale, è anche utile l'impiego di un vasocostrittore come la fenilefrina, per ridurre la presenza di un'eventuale edema/inflammatione della mucosa nasale, così da rendere le coane del bambino più pervie al passaggio dello strumento. L'uso di un vasocostrittore, nella nostra esperienza, diminuisce anche l'incidenza di epistassi provocata dal passaggio del broncoscopio attraverso le coane.

L'uso dell'atropina per diminuire le secrezioni bronchiali e contrastare la bradicardia per

eventuale riflesso vagale non è così diffusamente impiegato in campo pediatrico come nell'adulto. Essendo un farmaco di premedicazione, la sua somministrazione sc almeno 15-20 minuti prima della broncoscopia, come spesso si usa negli adulti, generalmente causa il pianto del bambino, lo agita e non ne favorisce il suo arrivo in sala operatoria rilassato e sereno, per cui molto spesso si evita il suo impiego. Se usata, se ne consiglia la somministrazione ev lenta (10-20 mg/Kg); qualora il paziente presenti una frequenza cardiaca superiore ai 140/150, il suo uso deve essere ulteriormente ponderato [4].

Sede di esecuzione del BAL

Il BAL viene generalmente eseguito con l'impiego di un fibro- o videobroncoscopio pediatrico con canale operatore, il cui diametro esterno è generalmente di 3,5 mm nei bambini inferiori a 9-10 anni (peso corporeo 30-35 Kg) e con strumenti con diametro esterno di 4,6-4,9 mm nei pazienti più grandi.

La sede di esecuzione del BAL è generalmente nel bronco segmentario che afferisce alla zona di parenchima sede della patologia in studio se il processo è focalizzato mentre, nel caso di patologie generalizzate, la sede del BAL è preferenzialmente nel lobo medio o nella lingua. Questi distretti, speculari tra loro, sono le sedi preferite per l'esecuzione della metodica perché, quando il paziente giace supino, la loro posizione è tale da favorire il recupero del liquido instillato. Non diversamente che nell'adulto il broncoscopio deve essere fatto procedere nel bronco prescelto fino a far sì che la punta dello strumento si incunei nel bronco, occludendone il lume ed impedendo così che il liquido instillato refluisca verso le vie aeree centrali invece di arrivare al parenchima.

Nei bambini di età inferiore agli 1-2 anni e con peso corporeo <10-15 Kg, qualora non si riesca ad incuneare bene il broncoscopio nel bronco lobare medio o linguare per le loro piccole dimensioni, come seconda scelta elettiva si può eseguire il BAL nella piramide basale del lobo inferiore destro o sinistro, di facile accesso.

Si ricorda che, nel caso in cui vi siano le indicazioni ad eseguire il BAL in due segmenti polmonari, uno sede di malattia, uno di normale aspetto radiologico, è consigliabile eseguire la metodica prima nella zona di parenchima sano, così che il canale operativo dello strumento non venga contaminato, come avverrebbe invece se il BAL fosse prima eseguito nella zona affetta. Queste considerazioni sono particolarmente importanti nel caso di infiltrati polmonari di sospetta natura infettiva.

Instillazione e recupero della soluzione fisiologica impiegata per il BAL

Nell'adulto la metodica più comunemente accettata per eseguire il BAL è quella di instillare cinque aliquote di 20 ml ciascuna di soluzione fisiologica sterile (preferibilmente a temperatura corporea). Così facendo ed aspirando dopo ogni aliquota, la prima frazione recuperata è più rappresentativa della citologia bronchiale: più ricca di neutrofili e meno di linfociti rispetto alle aliquote seguenti, che a loro volta sono più rappresentative della citologia e delle varie componenti non-cellulari di origine alveolare. Nell'adulto si tende quindi a raccogliere separatamente la prima aliquota instillata, mentre le seguenti verranno aspirate nello stesso contenitore [5].

In età pediatrica la quantità di liquido instillato non è chiaramente fissa, ma dipende dal peso corporeo del paziente: da 1 a 3 ml di soluzione fisiologica/Kg, scegliendo i volumi più piccoli quanto più le condizioni del paziente sono critiche. Anche se non si è ancora raggiunta

un'universale standardizzazione della metodica, attualmente è sempre più diffusa l'abitudine di instillare tre aliquote uguali, ognuna del volume di 1 ml/Kg peso corporeo [6].

Si deve però anche considerare che, per ottenere un sufficiente recupero da ogni aliquota, il volume della stessa non dovrebbe comunque essere minore di 5 ml, considerando che il recupero mediamente è del 40%-50%. Ne consegue che, fino ad un peso corporeo di 4-5 Kg, non è generalmente fattibile raccogliere separatamente le diverse aliquote: instillando 10-15 ml di fisiologica in totale, se il recupero è di 6-7 ml, una suddivisione di questo in una prima aliquota bronchiale ed una seconda alveolare può divenire problematica proprio per l'esiguità del volume del liquido recuperato.

La metodica di suzione impiega generalmente un aspiratore che genera una pressione negativa non troppo elevata (25-100 mmHg), in quanto le vie aeree dei bambini sono più facilmente collassabili rispetto a quelle degli adulti, l'aspiratore viene collegato ad una provetta che funge da trappola per il liquido recuperato.

Esecuzione del BAL nei pazienti ventilati

Quando il paziente è in UTI, intubato e ventilato, si usa un connettore a forma di "Y" per permettere il proseguimento della ventilazione durante l'introduzione del broncoscopio nel tubo tracheale. Un broncoscopio pediatrico standard, del diametro esterno di 3,4-3,6 mm, può passare attraverso in tubo tracheale col diametro interno di almeno 4,5-5,0 mm e permettere al tempo stesso una minima ventilazione.

I tubi tracheali con diametro <4,5 mm possono essere facilmente incannulati solo dai più piccoli broncoscopi neonatali con il diametro esterno di solo 2,2 mm, ma questi strumenti sono privi di canale operativo. In questi pazienti, intubati con un piccolo tubo tracheale, il BAL può essere comunque eseguito usando un semplice catetere (o un catetere a palloncino, misura 4-8 ranch), che andrà spinto in periferia fino al suo incuneamento in un bronco subsegmentario, possibilmente facendolo passare attraverso un diaframma, così che possa essere mantenuta la pressione positiva della ventilazione [7].

Con tale metodica il punto di esecuzione del BAL non può essere determinato con la stessa accuratezza che con il broncoscopio, ma almeno si riesce a guidarne l'introduzione nel bronco principale di scelta: piegando, infatti, la testa del paziente verso sinistra al momento dell'introduzione del catetere, lo stesso verrà indirizzato preferenzialmente verso il bronco principale di destra, e viceversa. Con la sola eccezione della mancanza di accuratezza del punto di esecuzione della metodica (a parte la scelta del lato), il BAL eseguito "alla cieca" con catetere fornisce dati equivalenti a quello eseguito con broncoscopio, almeno nei pazienti con problematiche polmonari diffuse, come le bronchioliti da VRS [8].

L'impiego del BAL nei pazienti ventilati è un esempio della sua grande utilità clinica per distinguere le vere polmoniti del paziente ventilato che non rispondono all'iniziale trattamento antibiotico, da tutte le altre condizioni che inducono infiltrati polmonari non su base infettiva: le emorragie polmonari, l'ARDS, le polmoniti eosinofile, l'edema su base cardiogena, la tossicità da farmaci, per non citarne che le principali [9].

■ COMPLICAZIONI DEL BAL

Il paziente, sottoposto a BAL nel corso della mattinata, può sviluppare una singola puntata iperipretica alcune ore dopo, generalmente nel pomeriggio, a risoluzione spontanea ed eziologia in-

certa. Questa complicanza più banale e comune del BAL ha una frequenza che, nella nostra casistica, avviene una volta ogni 5-6 procedure. Solo molto raramente la febbre persiste e può essere considerata una complicanza vera, effettivamente correlata a diffusione di un processo infettivo.

L'esecuzione del BAL, prolungando di solo 2-3 minuti l'endoscopia, di per sé non aumenta che marginalmente il rischio di ipercapnia ed ipossia, a patto che il paziente venga ventilato correttamente e che il broncoscopio venga fatto passare attraverso il tubo a "T" mentre il paziente è ventilato in maschera, come sovraesposto.

Anche se naturalmente ogni tipo di alterazione della coagulazione può di per sé aumentare il rischio di sviluppare un'emorragia mucosale, queste sono molto rare, se si applica una gentile suzione nel recuperare il liquido instillato. Il BAL è stato eseguito anche in bambini con un'importante piastrinopenia (20000 PLT/mm^3), senza che si sviluppasse complicazioni emorragiche. Queste in realtà, più che a livello del punto di esecuzione del BAL, possono avvenire più frequentemente a livello della coana ove passa lo strumento [10].

■ IL TRATTAMENTO DEL BRONCOALVEOLAR LAVAGE FLUID (BALF)

Filtrazione e centrifugazione

Il procedimento per trattare e studiare il BALF proveniente da un paziente pediatrico non è diverso da quello in uso negli adulti.

La provetta di raccolta del BALF deve essere subito raffreddata a 4°C in acqua/ghiaccio ed inviata al laboratorio appena possibile. Se esiste una prima aliquota del BALF raccolta separatamente, questa viene generalmente impiegata per studi colturali così come è stata ottenuta dal paziente, per non perdere carica batterica o alterarne la composizione. Se è indicata (raramente) la ricerca di anaerobi, il liquido deve essere inoculato nell'apposito medium di coltura appena possibile.

Le restanti aliquote del BALF vengono poi filtrate attraverso una garza sterile per allontanare il muco quindi, per lo studio della quota cellulare, il liquido viene centrifugato a $250\text{-}500 \text{ g}$ per $8\text{-}10$ minuti. Il sovrantante viene quindi aspirato e generalmente conservato a -20°C per eventuali ulteriori studi di proteomica, al momento più di interesse di ricerca che clinico [11].

Analisi della componente cellulare

Il pellet cellulare ottenuto con la centrifugazione è risospeso in $0,5\text{-}1 \text{ ml}$ di medium per coltura cellulare, e la sospensione cellulare così ottenuta viene usata per l'allestimento di citopreparati, ottenuti generalmente con l'impiego di una citocentrifuga. Se questa non è disponibile, si possono allestire strisci su vetrini, non diversamente di quanto in uso in ematologia. In ogni caso è utile allestire diversi vetrini, anche se solo alcuni verranno usati al momento.

Le colorazioni più usate per la citologia sono il May-Grunwald Giemsa ed il Diff-Quick (Merz & Dade A.G., Dudigen, Germany); a quest'ultima colorazione va spesso la preferenza dei laboratori di pneumologia, in quanto tutto il ciclo di colorazione si completa in circa 10 minuti. Il limite del Diff-Quick, come riferito da diversi anatomopatologi, è quello di non dare la miglior definizione della cromatina nucleare, particolare importante per l'identificazione di eventuali cellule neoplastiche. L'indicazione alla ricerca di cellule tumorali, molto comune nell'età adulta, nei pazienti pediatrici è comunque per fortuna molto più rara.

Per eseguire la conta differenziale è necessario identificare almeno $300\text{-}440$ cellule, quindi eseguire le percentuali. Le eventuali cellule epiteliali devono concorrere a determinare la cellula-

rità totale del BALF, ma le stesse sono generalmente escluse dal calcolo delle percentuali della conta differenziale. Qualora si ottenga ripetutamente un'alta contaminazione da cellule epiteliali (>10%) nel BALF, si incorre con tutta probabilità in errori di esecuzione della metodica, di cui ricordiamo i più comuni. 1) La pressione di aspirazione è troppo elevata, con conseguente collasso delle pareti bronchiali (tanto più probabile fino ai 2-3 anni di età) e facilità di suzione della mucosa nel canale operativo dello strumento; il collabimento della parete bronchiale è comunque facilmente verificabile visivamente durante l'esecuzione della metodica. 2) Il broncoscopio non è bene incuneato nel bronco ed in asse con il lume bronchiale, ma la sua estremità punta contro le pareti bronchiali con conseguente difficoltà nel recupero del BALF, in cui appariranno anche eritrociti oltre che cellule epiteliali. 3) Lo strumento non viene tenuto fermo durante la metodica, ma va avanti e indietro lungo il lume bronchiale, con effetto "spazzola".

La normale cellularità del BAL nei bambini

Poiché non è etico eseguire il BAL in bambini sani solo a scopo di studio, i valori di "normalità" sono stati ottenuti durante endoscopie eseguite per indicazioni cliniche che venivano ritenute non correlabili con una patologia bronco-polmonare quali laringomalacia, stenosi delle vie aeree centrali, *follow-up* di inalazione pregressa di corpi estranei etc., o al momento dell'esecuzione di anestesia generale per interventi chirurgici non associabili a patologia respiratoria. In questo caso il BAL veniva eseguito per lo più senza l'uso di un broncoscopio, ma usando un catetere introdotto lungo il tubo tracheale ed incuneato alla cieca in un bronco subsegmentario. Tutti i pazienti presentavano normale radiografia polmonare, normale funzionalità respiratoria, assenza di segni clinici o laboratoristici di infezioni sistemiche e/o a carico delle alte o basse vie aeree.

Con queste limitazioni di relativa "normalità", la cellularità totale/ml di BALF è risultata variare di molto tra i diversi studi: da 10000 cellule/ml a 60000/ml, con variazioni che anche risentono dell'età dei pazienti, in quanto pazienti più piccoli tendono ad avere cellularità totale più elevata, non diversamente dai GB del sangue periferico [12-14].

Si consiglia, nei pazienti pediatrici, di mantenere come limite superiore di normalità le 400000 cell/ml di BALF, valore oltre il quale si può parlare effettivamente di aumento della cellularità totale o assoluta alveolare.

Queste considerazioni sui valori della cellularità totale sono chiaramente validi solo in presenza di un BAL eseguito in maniera corretta: quanto più elevata la quota di cellule epiteliali contaminanti (sia squamose, di derivazione orofaringea, sia cigliate della mucosa bronchiale), quanto meno sono valide queste considerazioni sulla cellularità totale. Se le cellule epiteliali sono >30%-40% di quelle recuperate, il BAL non è stato eseguito correttamente, e non si può più parlare di valori normali di riferimento della cellularità totale (Fig. 1).

La conta differenziale delle cellule presenti nei BALF ottenuti in età pediatrica può essere paragonata a quella riscontrata nei controlli adulti. Facendo la media tra i diversi studi pubblicati e dalla nostra esperienza, i valori "normali" di riferimento usati nel nostro laboratorio, possibilmente scartando la prima aliquota del BALF sono i seguenti:

- macrofagi: 85%-90%
- linfociti: 8%-10%
- neutrofili: 1%-4%
- eosinofili: 0%-0,2%

Riguardo al giudizio di una buona esecuzione del BAL, poiché la popolazione macrofagica è la preponderante, ed il macrofago è la vera cellula residente alveolare, solo la presenza di una

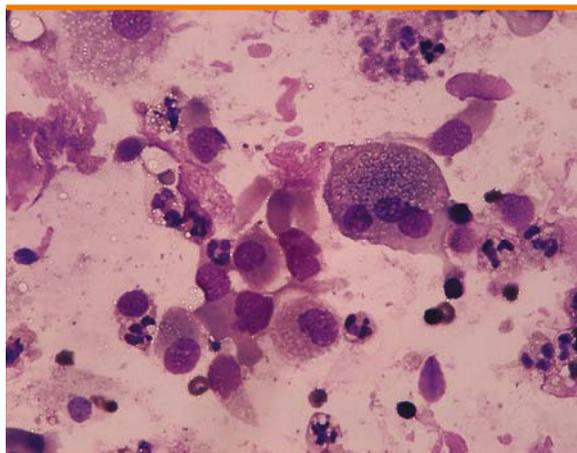


Fig. 1. BAL con intensa contaminazione di cellule cigliate della mucosa bronchiale in un caso in cui il recupero del liquido di lavaggio era stato scarso e l'aspirazione era perdurata più del dovuto per tentare di aumentare il recupero: BAL non eseguito correttamente

discreta quota di macrofagi (almeno 10%-20%) nelle aliquote di BALF susseguenti la prima è la prova che il liquido di lavaggio ha effettivamente raggiunto il parenchima polmonare.

L'importanza della conta differenziale

La conta differenziale è essenziale per rispondere al quesito che è alla base dell'indicazione per l'esecuzione del BAL: esiste alveolite, ovvero infiammazione del parenchima polmonare, e se la risposta è affermativa, di quale tipo? La distinzione fondamentale è tra:

- alveolite neutrofilica: polmoniti batteriche, bronchite cronica, vari tipi di fibrosi/interstiziopatie polmonari, inalazione ricorrente di materiale gastrico da eventi di reflusso gastroesofageo, asma;
- alveolite eosinofila: polmoniti eosinofili, asma, aspergillosi allergica broncopolmonare, sindrome di Churg-Strauss (estremamente rara nei bambini), reazioni a farmaci;
- alveolite linfocitaria: polmonite da ipersensibilità, tubercolosi, artrite reumatoide, polmonite interstiziale linfocitaria nell'AIDS, etc.).

Stabiliti i valori indicativi di normalità per neutrofili e linfociti, ogni aumento significativo rispetto a questi (indicativamente almeno il 50%) può deporre per la presenza di alveolite. In presenza di una vera alveolite, l'aumento di una quota cellulare dovrebbe poi causare anche l'aumento consequenziale della cellularità totale [15].

Qualora si sia in presenza di un'alveolite linfocitaria, per valutare quanto il processo sia attivo, oltre alla percentuale dei linfociti presenti, si può ricorrere alla determinazione delle sottopopolazioni o fenotipo linfocitario, identificando i markers di attivazione sulla superficie cellulare: rapporto tra CD4 e CD8, espressione di molecole di classe II HLA DR, recettore per IL-2, etc. È consigliabile che questo esame sia eseguito in contemporanea sui linfociti del BALF e su quelli ricavati dal sangue periferico: lo stato di attivazione linfocitaria d'organo (locale) può essere così paragonato allo stato di attivazione presente a livello ematico (sistemico). È razionale richiedere lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie solo qualora si sia in presenza di una vera linfocitosi (linfociti >10% nella conta differenziale). La prevalenza di cellule CD4+ si ha nella sarcoidosi e nel morbo di Crohn, mentre prevalgono i linfociti CD8+ nelle polmoniti da ipersensibilità, nell'istiocitosi X, nelle polmoniti da farmaci, nella BOOP [16].

Gli anticorpi monoclonali si usano anche nella diagnosi dell'istiocitosi polmonare, ove si ricercano le cellule CD1+: qualora la loro percentuale >5%, la diagnosi è molto probabile. Percentuali minori non sono invece ritenute diagnostiche, in quanto 2%-3% di cellule CD1+ possono essere presenti anche in pazienti normali [17].

Ricerche particolari sulle cellule del BAL

Ricerca dei siderofagi

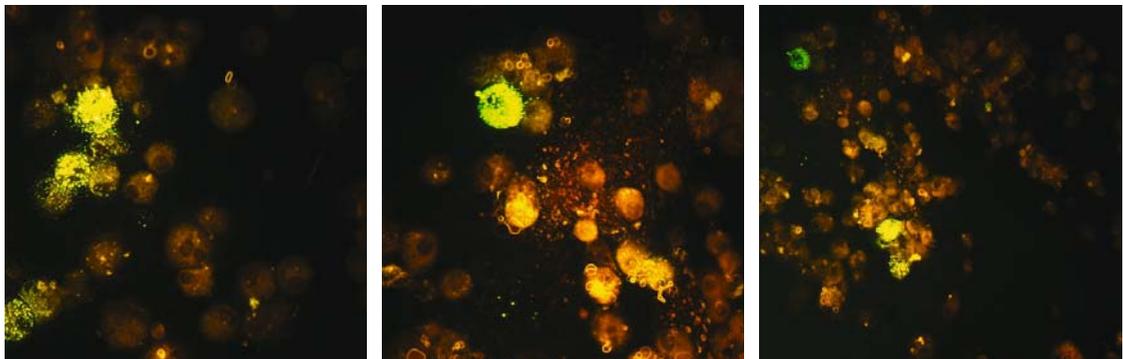
Il BAL è la metodica essenziale nella diagnostica delle emorragie alveolari, pregresse o in atto (nel bambino essenzialmente nell'emosiderosi polmonare idiopatica e nell'alveolite emorragica da chemioterapia oncologica, più raramente nelle vasculiti associate alle malattie del collagene). La diagnosi infatti si basa sulla ricerca del ferro nel citoplasma dei macrofagi alveolari che, con la colorazione di Mallory diviene evidente: si visualizzano i siderofagi, macrofagi che hanno fagocitato eritrociti giunti nell'alveolo. Se l'emorragia alveolare risale a settimane prima del BAL, si potranno apprezzare solo i depositi di emosiderina, se è un fatto recente (giorni), i GR fagocitati saranno ancora visibili all'interno dei macrofagi, in varie fasi di degradazione. Se l'emorragia è in atto, la prima aliquota del lavaggio (bronchiale) può non presentare colorazione ematica, che invece diventerà sempre più evidente nelle aliquote successive (alveolari), che assumeranno via via un aspetto più francamente ematico. Qualora si sospetti un'alveolite emorragica vi è pertanto la massima indicazione alla raccolta frazionata non solo della prima aliquota del BALF ma anche di ogni aliquota successiva [18].

Si ricorda qui incidentalmente che, il riscontro di GR nel BALF senza eritrofagocitosi in atto e senza una significativa quota di siderofagi è da considerare solo come contaminazione, avvenuta durante l'aspirazione del BALF.

Ricerca dei lipofagi

Analogamente alla colorazione di Mallory che rende evidenti gli accumuli di ferro nei macrofagi alveolari, così le colorazioni con il Nile Red o con il Red Oil visualizzano i vacuoli di grasso nel citoplasma dei macrofagi, che vengono così detti lipofagi (Fig. 2). Qualche raro lipofago si può riscontrare anche nel BALF di un soggetto normale, ma il loro numero può aumenta-

Fig. 2. Colorazioni con Nile Red di macrofagi alveolari, che presentano positività di vario grado come contenuto intracitoplasmatico di goccioline di grasso, così che il loro score varia da 0 (negatività al Nile Red) a score 4 (totale scomparsa di ogni dettaglio cellulare). I macrofagi alveolari positivi spiccano per presenza di goccioline al loro interno, di un colore giallo brillante



re considerevolmente in patologie molto diverse, che inducono tutte l'accumulo nel loro citoplasma di grassi di origine endogena o esogena. L'accumulo di lipidi di origine endogena può avvenire nelle bronchiectasie, fibrosi polmonari, polmoniti ostruttive, tumori polmonari: tutte condizioni che causano turbe nel metabolismo del surfactante, i cui prodotti di degradazione si possono così accumulare all'interno del citoplasma macrofagico. Nell'età pediatrica la condizione clinica che più frequentemente si associa ad un aumento dei lipofagi non è una di queste, bensì l'arrivo nell'alveolo di grassi esogeni, con l'inalazione cronica di materiale alimentare.

I macrofagi, che fagocitano le sostanze estranee giunte nell'alveolo, il cui accumulo potrebbe interferire con la funzionalità della membrana alveolo-capillare, nel caso dell'inalazione di materiale alimentare riescono a catabolizzare proteine e glucidi ma non i grassi, che così si accumulano con il tempo nel loro citoplasma. Questo può avvenire: 1) per turbe della deglutizione, soprattutto nei pazienti con seri problemi neurologici e conseguente incoordinazione motoria, oppure 2) nella malattia da reflusso gastro-esofageo. In quest'ultimo caso il materiale gastrico può risalire l'esofago fino a passare lo sfintere esofageo superiore e bagnare il laringe e, qualora i riflessi tussigeni non siano sufficientemente validi, causare inalazione di materiale alimentare di origine gastrica. Queste inalazioni, molto piccole di volume ma ricorrenti, non causano le classiche polmoniti da inalazione massiva di cibo, ma inducono al massimo la comparsa di sfumati infiltrati parenchimali nelle parti declivi dei polmoni [19].

Per quantificare la presenza di lipofagi nel BALF, si ricorre ad una valutazione semi-quantitativa degli stessi, consistente nel valutare in maniera sequenziale 100 macrofagi e dando a ciascuno di essi uno score tra 0 (assenza totale di ogni gocciola di grasso nel citoplasma) e 4 (gocciolate di grasso così numerose e grosse da oscurare anche il nucleo e gli altri dettagli cellulari). Sommando lo score di 100 macrofagi si arriva così a formulare il cd *Lipid Index* (LI), il cui valore teorico può variare da 0 (assenza totale di lipofagi) a 400 (tutti i lipofagi presentano score 4).

Poiché rari lipofagi alveolari si possono riscontrare anche nel BALF di soggetti normali, esiste il problema oggettivo di fissare un valore cut-off per il LI, oltre il quale si passa dalla normalità alla patologia. In letteratura tale valore è stato fissato generalmente a 100 [20], ma tali studi sono stati fatti includendo anche gran parte di pazienti neurologici, con inalazione cronica di cibo durante la deglutizione. In questi pazienti le turbe della deglutizione si possono sospettare già semplicemente verificando se compare tosse durante il pasto, o con ulteriore sicurezza con lo studio della deglutizione con MdC, che se inalato genera una tracheo/broncografia. In realtà in questi pazienti non vi sono quindi le indicazioni ad eseguire un BAL per ricerca dei lipofagi.

Invece nei pazienti con sintomi respiratori ricorrenti (laringo e/o broncospasmi, tosse, infezioni broncopolmonari) di incerta origine e poco responsivi alle usuali terapie mediche, in cui si possa sospettare che in realtà alla base vi possa essere una misconosciuta malattia da reflusso gastro-esofageo con sintomi sovraesofagei, vi sono forti indicazioni ad eseguire un BAL, proprio per la ricerca dei lipofagi alveolari.

Sottoponendo questi pazienti, senza problemi neurologici e senza inalazione alla deglutizione, sia alla pHmetria esofagea che al BAL, nella nostra esperienza un valore di *Lipid Index* >20 era significativamente correlato con una pHmetria positiva per RGE. Una pHmetria patologica non si associa però invariabilmente ad un LI >20. In pazienti con una pHmetria positiva per RGE e sintomi respiratori, non sempre questi derivano dall'inalazione di materiale alimentare nelle vie respiratorie: basta che si instauri un'esofagite per causare tosse riflessa, ed anche quando il reflusso è tale da risalire fino al laringe, il laringospasmo o la tosse che scatenano vanno intensi come meccanismi di difesa, tendenti a proteggere le vie aeree inferiori dall'inalazione. Nella nostra esperienza è più facile trovare valori patologici di *Lipid Index* entro

i 2-3 anni di età piuttosto che nei pazienti più grandi, quando i riflessi di difesa come la tosse diventano più validi [21].

È poi importante notare che valori patologici di LI sono facilmente associati ad uno spiccato aumento della cellularità totale, dovuto esclusivamente ad uno spiccato aumento della quota di neutrofili, che può arrivare fino al 70%-80% della conta differenziale (Fig. 3). Tale aumento, paragonabile a quello che si riscontra nei BALF ottenuti nelle polmoniti batteriche, si accompagna ad esami colturali negativi per germi comuni.

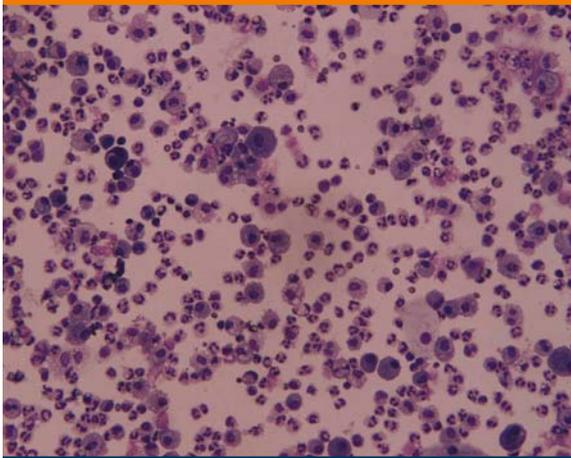


Fig. 3. BAL con assoluta predominanza di neutrofili in un caso di un bambino di 2 anni con malattia da reflusso gastroesofageo e sintomi respiratori ricorrenti: broncospasmo ricorrente/persistente, tosse scatenante vomito. L'estrema neutrofilia del BAL (non dissimile da quella che si può riscontrare in un episodio di broncopneumite batterica) può rendere difficile l'esecuzione e la lettura del *Lipid Index*

Abbiamo potuto dimostrare che l'afflusso di neutrofili è causato dalla produzione da parte della mucosa bronchiale di IL-8, chemochina che induce la chemiotassi dai neutrofili verso la sua zona di rilascio. La secrezione di questa interleuchina è la risposta della mucosa bronchiale all'esposizione, durante le ricorrenti microinalazioni, al pH acido dei succhi gastrici, tanto che un efficace tamponamento gastrico come quello ottenuto con gli inibitori della pompa protonica (PPI) tende a normalizzare la percentuale dei neutrofili [22].

In conclusione, la ricerca dei lipofagi alveolari e la loro quantizzazione con il LI nei pazienti con sospetto clinico di reflusso gastro-esofageo è l'unica maniera per dimostrare che effettivamente gli eventi di reflusso sono tali da causare ricorrenti microinalazioni. La forza di questa indagine risiede anche nel fatto che, essendo il macrofago la cellula residente a livello alveolare, con un'emivita di alcuni mesi, il LI è la somma temporale delle inalazioni che hanno raggiunto il polmone profondo nei mesi precedenti, non diversamente dall'Hb glicosilata, espressione dei valori medi della glicemia nelle settimane precedenti al prelievo.

Ricerca e diagnosi della proteinosi alveolare

Nella proteinosi alveolare, sia congenita che acquisita, il BALF ha un aspetto lattescente. Nei preparati con citocentrifuga e colorati con May-Grunwald Giemsa si osservano voluminosi macrofagi alveolari, il cui citoplasma è ripieno di vacuoli, intervallati da materiale amorfo extracellulare basofilo. Questo materiale e le inclusioni citoplasmatiche dei macrofagi mostrano una colorazione rosa con l'acido periodico di Schiff.

La caratterizzazione poi delle componenti del surfactante che si accumulano nel BAL, come le apoproteine del surfactante, permette poi una miglior caratterizzazione del tipo di proteinosi, con differenziazione delle forme primitive o congenite da quelle secondarie o acquisite [23, 24].

Analisi microbiologica del BALF

Il BALF è molto utile per la ricerca di microrganismi, ma l'interpretazione delle comuni indagini microbiologiche eseguite su di esso è complicata dalla frequente contaminazione da parte di materiale orofaringeo che il paziente può inalare durante l'endoscopia, quando le corde vocali sono tenute aperte dal passaggio dell'endoscopio.

Considerazioni simili devono essere tenute in mente quando si passa con l'endoscopio attraverso il rinofaringe: se vi sono delle secrezioni che oscurano la visuale è saggio non rimuoverle aspirandole attraverso l'endoscopio, se non si vuole che il canale operativo sia contaminato dalla flora (mista) del canale orale. Questo è tanto più importante qualora si debbano studiare gli infiltrati polmonari dei pazienti immunocompromessi: in questi casi anche germi classificati come saprofiti ed usuali commensali del cavo orale possono invece essere i veri responsabili della patologia polmonare [25].

I criteri su cui ci si basa per distinguere le vere infezioni polmonari dalla semplice contaminazione sono essenzialmente:

- 1) Esami colturali con valutazione semiquantitativa della carica batterica.

Lo sviluppo di più di 10^5 di colonie batteriche, inoculando nel terreno di coltura 1 ml di BALF della quota alveolare, si è dimostrato diagnostico per la presenza di broncopolmonite. I dati microbiologici devono però essere sempre correlati con gli altri dati clinici: anche lo sviluppo di specie microbiche saprofiti del cavo orale può avere importanza clinica se il paziente è immunocompromesso.

- 2) Ricerca diretta dei batteri.

La colorazione standard è quella di gram; mentre la presenza di cellule epiteliali squamose con batteri adesi alla superficie è prova di inalazione di materiale orale, il riscontro di neutrofili e/o macrofagi fagocitanti batteri è un sicuro indice di infezione polmonare in atto (Fig. 4). Per la ricerca diretta di altri patogeni si ricorre a colorazioni specifiche o a metodi-

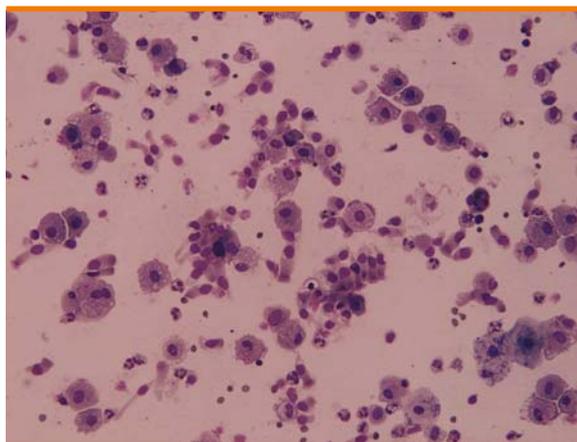


Fig. 4. Paziente con distelestasia del lobo medio ed infezioni ricorrenti in tale sede; BAL eseguito nel lobo medio in periodo di benessere. La discreta quota di neutrofili è spia delle infezioni ricorrenti, anche se l'esame colturale del BAL è poi risultato negativo

che di biologia molecolare. Con la colorazione argentina di Grocott si evidenziano bene sia le ife fungine che le inclusioni intracellulari caratteristiche del *Pneumocystis carinii*. Con la colorazione di Ziehl-Neelsen si identificano classicamente i micobatteri. Per la diagnostica precoce delle infezioni virali come nel caso del citomegalovirus si impiegano tecniche di immunoistochimica e di immunofluorescenza, che impiegano anticorpi monoclonali, specifici per i vari antigeni virali.

3) Tecniche di biologia molecolare.

Si ricerca una particolare sequenza di basi (DNA o RNA), specifica di un determinato patogeno. Potenti metodiche di amplificazione del segnale, come la *polymerase chain reaction* (PCR), permettono di moltiplicare anche per molti ordini di grandezza la sequenza genica in studio (in teoria basta la presenza anche di una sola copia della sequenza in studio). La PCR attualmente è molto impiegata in clinica nella ricerca di cariche batteriche molto esigue, come spesso avviene nelle micobatteriosi. In questo particolare campo di applicazione la PCR permette inoltre la conferma di infezione entro poche ore, senza dover aspettare il risultato di lunghi esami colturali, come è la regola nelle micobatteriosi [26]. La biologia molecolare assume anche un importante ruolo nella dimostrazione di eventuali multiresistenze ai farmaci da parte del micobatterio tubercolare, in quanto lo sviluppo della multiresistenza si associa a specifici marcatori genici [27].

Riguardo a tutti questi studi di microbiologia, per una corretta valutazione dei risultati, bisogna comunque sempre tener presenti queste considerazioni:

- la presenza di un microrganismo nel BALF è diagnostica solo se lo stesso non è mai anche un semplice colonizzatore delle vie aeree, come può accadere invece nel caso dell'aspergillo, candida, micobatteri atipici, CMV, HSV. L'identificazione invece di un organismo che abitualmente non si trova nelle vie aeree, come il *Pneumocystis carinii* (Fig. 5), *M. tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Nocardia*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, virus influenzali, RSV, è di per sé diagnostica.
- Per le considerazioni sovraesposte, le tecniche di PCR, amplificando enormemente il segnale, sono quelle che in particolare possono generare falsi positivi, identificando organismi che non sono cause di infezione. Per evitare questo, attualmente si usano tecniche di PCR semiquantitative [28].
- Ogni risultato deve sempre essere valutato nel contesto clinico generale, con particolare riguardo allo stato immunitario del paziente nonché, se il paziente ha ricevuto un trapianto di midollo, a che distanza di questo si è eseguito il BAL [29].

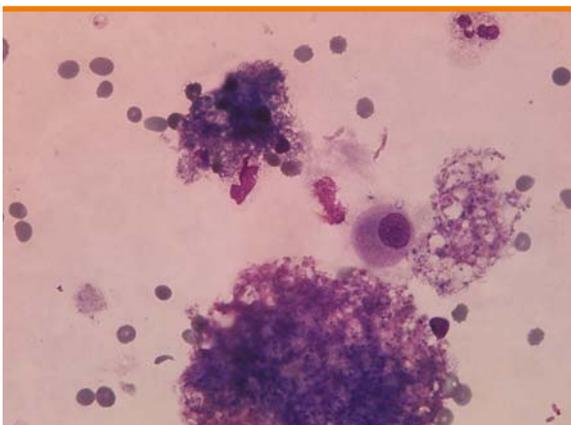


Fig. 5. Polmonite da *Pneumocystis carinii*. Colorazione con Diff Quick che, anche se non è una colorazione argentea, riesce a ben dimostrare la presenza di voluminosi ammassi diagnostici della forma trofozoitica

INDICAZIONI CLINICHE CONCLUSIVE

Valutando le possibilità diagnostiche del BAL come sopraesposte, e differenziando i pazienti pediatrici immunocompetenti da quelli immunocompromessi, le indicazioni ad eseguire il BAL in questi due gruppi di pazienti possono essere così riassunte.

Pazienti immunocompetenti:

1. il BAL andrebbe eseguito in ogni paziente che presenti malattia interstiziale polmonare, per poter valutare il tipo di infiammazione (alveolite) in atto ed aiutare così a formulare una diagnosi e porre una terapia;
2. nel caso poi in cui si sospetti la presenza di una polmonite lipoidea da inalazione di materiale alimentare, come nella malattia da reflusso con sintomi sovraesofagei, o un'emorragia alveolare in atto, in questi casi il BAL non solo orienta la diagnosi, ma riveste un ruolo essenziale nel processo diagnostico.

Pazienti immunocompromessi: eseguire il BAL in caso di:

1. inizio acuto di tachidispnea, ipossiemia e comparsa di infiltrati polmonari: eseguire subito il BAL, ancor prima di iniziare la terapia antibiotica; qualora questa sia stata già iniziata, il BAL andrà eseguito in quei pazienti che non mostrino miglioramento clinico;
2. comparsa di un unico infiltrato polmonare, che non risponda dopo 48 ore di terapia antibiotica ad ampio spettro;
3. nelle polmoniti croniche interstiziali, sia nei pazienti HIV che non HIV.

BAL TERAPEUTICO

Il BAL può anche essere impiegato, anche se molto raramente, a scopo terapeutico, per rimuovere da un lobo o da un intero polmone sostanze nocive. Queste possono essere sia di origine esogena, come nella polmonite lipoidea da inalazione cronica di oligominerale, sia endogena, come nella proteinosi alveolare (congenita o acquisita).

In questi casi, poiché il lobo o il polmone che viene "lavato" viene effettivamente inondato di soluzione fisiologica, viene posizionato un catetere a palloncino prossimamente alla zona di esecuzione del BAL, così che gli altri distretti polmonari sono risparmiati. Il lavaggio viene eseguito instillando ed aspirando in maniera sequenziale grosse aliquote di soluzione fisiologica (40-50 ml), continuando la metodica fino a che il liquido aspirato non appaia limpido, ovvero non contenga più lipidi [30-32].

BIBLIOGRAFIA

1. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children (2000) Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J* 15:217-231
2. Bahal-O'Mara N, Nahata MC, Murray RD et al (1994) Sedation with meperidine and midazolam in paediatric patients undergoing endoscopy. *Eur J Clin Pharmacol* 47:319-323
3. Amitai Y, Zylber KE, Avital A et al (1990) Serum lidocaine concentrations in children during bronchoscopy with topical anesthesia. *Chest* 98:1370-1373
4. Shaw CA, Kelleher AA, Gill CP et al (2000) Comparison of the incidence of complication at induction and emergence in infants receiving oral atropine versus no premedication. *Br J Anaesthesia* 84:174-178
5. Klech H, Pohl W and the European Society of Pneumology task Group on BAL (1989) Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 2:561-585

6. Ratjen F, Brunch J (1996) Adjustment of bronchoalveolar lavage volume to body weight in children. *Pediatr Pulmonol* 21:184-188
7. Morrow B, Futter M, Argent A (2004) A simple method of reducing complications of paediatrics nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage. *Pediatr Pulmonol* 38:217-221
8. McNamara PS, Ritson P, Selby A et al (2003) Bronchoalveolar lavage cellularity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child* 88:922-926
9. Pesci A, Majori M, Caminati A (2004) Bronchoalveolar lavage in intensive care units. *Monaldi Arch Chest Dis* 61:39-43
10. Weiss S, Hert R, Gianola F et al (1993) Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 104:1025-1108
11. Noel-Georis I, Bernard A, Falmagne P, Wattiez R (2001) Proteomics as the tool to search for lung disease markers in bronchoalveolar lavage. *Dis Markers* 17:271-284
12. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M et al (1994) Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J* 7:1865-1870
13. Riedel J, Grigg J, Stone C et al (1995) Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 152:163-168
14. Midulla F, Villani A, Merolla R et al (1995) Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. *Pediatr Pulmonol* 20:112-118
15. Barbato A, Panizzolo C (2000) Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 1:172-178
16. Ratjen F, Bredendiek M, Zheng L et al (1995) Lymphocytes subsets in bronchoalveolar lavage fluid of children without bronchopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:174-178
17. Refabert L, Rambaud C, Mamou-Mani T et al (1996) CD 1a-positive cells in bronchoalveolar lavage samples from children with Langhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 129:913-915
18. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, Rossi GA (1999) Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in the management of children with gastroesophageal reflux. In: Dal Negro RW, Allegra L (eds) *Pneumological aspects of gastroesophageal reflux*. Springer-Verlag, Milano, pp 167-174
19. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M et al (2000) Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 30:313-319
20. Colombo JL, Hallenberg TK (1987) Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophages quantitation. *Pediatr Pulmonol* 3:86-89
21. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M et al (2000) Bronchoalveolar lavage abnormalities in children with gastroesophageal reflux and "difficult to treat" respiratory symptoms: correlation with pHmetry data. *Pediatr Pulmonol* 30: 313-319
22. Sacco O, Silvestri M, Sabatini F et al (2006) IL-8 levels and airway neutrophilia in children with gastroesophageal reflux and asthma-like symptoms. *Respir Med* 100:307-315
23. Mahut B, Delacourt C, Mamou-Mani T et al (1996) Pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatrics* 97:117-122
24. Wang B, Stern E, Schmidt RA, Pierson DJ (1997) Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 111: 460-466
25. Feller-Kopman D, Ernst A (2003) The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 18:87-94
26. Delacourt C, Povera JD, Chureau C et al (1995) Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 126:703-709
27. Goyal M, Shaw RJ, Banerjee DK et al (1997) Rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 10:1120-1124
28. Rantakokko-Jalava K, Laaksonen S, Issakainen J et al (2003) Semiquantitative detection by real-time PCR of *Aspergillus fumigatus* in bronchoalveolar lavage fluids and tissue biopsy specimens from patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 41:4304-4311
29. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD (2004) Pulmonary complication in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 25:189-201
30. Bussieres JS (2001) Whole lung lavage. *Anesthesiol Clin North America* 19:543-558
31. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K (2003) Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 349:2527-2539
32. De Blic J (2004) Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Paediatr Respir Rev* 5:316-322

Vito Briganti, Lorenzo Mirabile, Paola Serio

■ TRACHEOMALACIA

- Tracheomalacia primaria (TP)
- Tracheomalacia secondaria (TS)
 - Tracheomalacia secondaria ad atresia dell'esofago
 - Anelli vascolari
 - Doppio arco aortico (DAA)*
 - Arco aortico destoposto (AAD)*
 - Sling dell'arteria polmonare (SAP)*
 - Compressione dell'arteria anonima*
 - Arteria succlavia sinistra aberrante*
- Tracheomalacia secondaria a tracheostomia

■ BRONCOMALACIA

- STENOSI LARINGO-TRACHEALI SECONDARIE
- FISTOLA TRACHEO-ESOFAGEA
 - Fistola tracheo-esofagea congenita (FTC) o fistola ad H
 - Fistola tracheo-esofagea recidiva (FTR)
 - Fistola tracheo-esofagea secondaria (FTS)
 - Sindrome della tasca fistolosa residua (TFR)
- IL REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO. QUADRI BRONCOLOGICI
- LARINGOMALACIA

■ TRACHEOMALACIA

Per *tracheomalacia* (TM) o *discinesia tracheale* s'intende un indebolimento congenito o acquisito della parete tracheale che collabisce con gli atti del respiro. La trachea malacica presenta sia una debolezza intrinseca degli anelli cartilaginei che appaiono meno consistenti e pliability, sia un ridotto tono muscolare della pars membranacea, che sono causa del suo collasso durante il ciclo respiratorio.

In condizioni normali una modesta pliability respiratoria della trachea costituisce una condizione di frequente riscontro, e nel neonato, durante un'espiazione forzata, si può raggiungere una riduzione del lume tracheale fino al 30% del suo diametro anteroposteriore. Perché un collasso tracheale possa creare un ostacolo alla ventilazione polmonare deve essere superiore al 50% del diametro tracheale [1, 2].

La tracheomalacia può essere:

- parziale: per ostruzioni >50% e <80%;
- severa: per ostruzioni >90%.

In età pediatrica la TM si può presentare come una malformazione sporadica ed isolata, *tracheomalacia primaria*, o secondaria a processi compressivi-espansivi vicini, *tracheomalacia secondaria* [3] (Tabella 1). La malacia inoltre può interessare un breve segmento tracheale, *tracheomalacia segmentaria*, o più raramente quasi tutta la sua lunghezza, *tracheomalacia generalizzata* (Fig. 1).

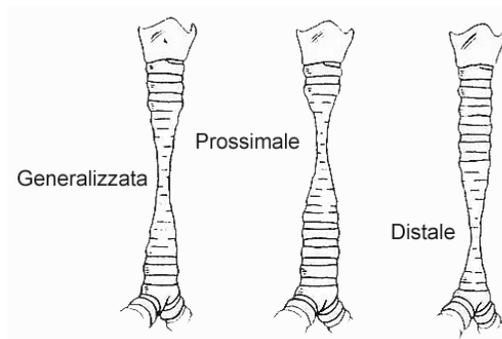
Tabella 1. Classificazione delle tracheomalacie

Topografica

- Generalizzata
- Segmentaria
 - a) Cervicale
 - b) Toracica

Eziologica

- Primitiva o idiopatica
- Secondaria
 - Atresia esofagea
 - Compressione esterna (*ring* vascolari, cardiomegalie, tumori)
 - Anomalie toraciche (*pectus excavatum*, cifoscoliosi)
 - Discondroplasia
 - Displasia broncopolmonare

**Fig. 1.** Classificazione topografica delle tracheomalacie. Riprodotto da Greenholz SK, Karrer FM, Lilly JR (1986) Contemporary surgery of tracheomalacia. J Pediatr Surg 21:511-514, con permesso di Elsevier

L'ostruzione tracheale è prevalentemente *espiratoria* nelle forme toraciche, [4] mentre il *tirage* e la *dispnea inspiratoria* prevalgono invece nei casi di lesione cervicale.

Si possono avere quadri clinici ad esordio precoce ed altri ad esordio tardivo a seconda della eziologia e localizzazione, con manifestazioni respiratorie importanti (*forme gravi*), oppure con modesti sintomi respiratori (*forme fruste*) (Tabella 2).

Tabella 2. Quadro clinico

Forme fruste

- Tosse cronica severa
- Dispnea respiratoria-stridore
- Broncospasmo "like asma"
- Collo iperesteso da sforzo respiratorio

Forme gravi

- Broncopolmoniti recidivanti
- Accessi improvvisi di apnea (*dying spells*)
- *Weaning* respiratorio difficile

La tracheomalacia ad esempio costituisce il 12% di tutti i casi di tosse cronica in pazienti di età compresa tra 0-18 mesi [5]. Uno dei sintomi più caratteristici e pericolosi è rappresentato dagli *accessi improvvisi di apnea (dying spells)* [6] che compaiono in apparente benessere. Essi sono caratterizzati dalla sequenza apnea-cianosi-bradicardia, che talvolta necessita di importanti manovre rianimatorie.

Il reflusso gastroesofageo, in un paziente con TM può innescare un circolo vizioso che risulta di difficile diagnosi e trattamento [7].

Per quanto riguarda l'evoluzione clinica, possiamo dire che la maggior parte della TM migliora nel tempo, in genere dopo i primi due anni di vita per una tendenza naturale della trachea pediatrica ad aumentare di consistenza, invece una piccola percentuale va incontro a trattamento chirurgico. Possiamo pertanto individuare:

1. *forme a risoluzione spontanea* entro i primi 2 anni di vita, dove il trattamento conservativo medico si rivela fondamentale (terapia farmacologica, fisiochinesiterapia, etc.); raramente si sono verificate necessità di intubazione endotracheale;
2. *forme che richiedono un trattamento medico-chirurgico* (forme secondarie a *vascular rings*, o le gravi forme secondarie a tracheostomia o a fistola TE).

Tracheomalacia primaria (TP)

La TP isolata, rappresenta una patologia poco frequente, ed in genere associata a complesse malformazioni craniofacciali [8, 9] (Tabella 3).

Tabella 3. Malformazioni craniofacciali associate a tracheomalacia

• Sindrome di Pierre-Robin	• Sindrome di Di George
• Sindrome di Franceschetti	• Sindrome velocardiofacciale
• CHARGE <i>syndrome</i>	• Sindrome di Opitz

La malformazione può presentarsi come forma generalizzata, talvolta associata o meno a laringomalacia e/o broncomalacia, oppure meno frequentemente come malacia segmentaria.

Endoscopicamente la trachea si presenta flaccida, con scarso contorno degli anelli tracheali, collassabile in espirazione nella sua parte toracica e con evidente *bulging* parietale posteriore che può estendersi fino alla carena (Fig. 2).

La TP, nelle sue forme lievi-moderate ha un andamento benigno e necessita solo di un trattamento conservativo.

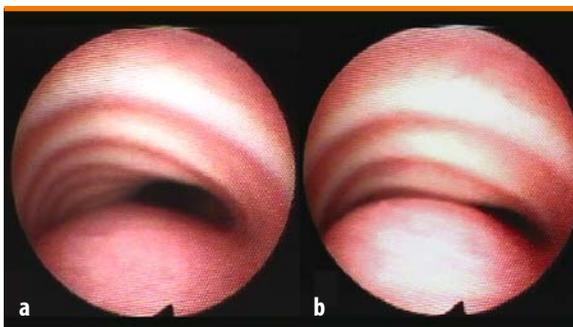


Fig. 2 a, b. Tracheomalacia generalizzata. (a) Evidente protrusione posteriore della pars membranacea che occlude il lume tracheale oltre il 70% in fase di espirazione. (b) Aumento del lume tracheale in inspirazione. Caso personale

Tracheomalacia secondaria (TS)

Tracheomalacia secondaria ad atresia dell'esofago

La TM associata ad atresia dell'esofago rappresenta la malacia di più frequente riscontro in età pediatrica, e complica l'11%-33% dei casi di atresia esofagea con fistola inferiore (TEF) [10, 11]. Sulla sua eziopatogenesi sono state formulate diverse ipotesi (Tabella 4) [12, 13]. Si tratta quasi sempre di una lesione segmentaria toracica iuxtacarenale, con una lunghezza compresa tra alcuni millimetri e 1-2 cm. Studi morfologici eseguiti in broncoscopia flessibile con l'ausilio dell'angioTC spirale e successiva ricostruzione tridimensionale e broncoscopia virtuale [14], hanno permesso di identificare 3 varianti morfologiche di TM associata ad atresia esofagea: a) TM anteriore (TMA) da compressione del complesso aorto-anonima (complesso di Mustard); b) TM intrinseca (TMI), in cui non sono presenti segni di compressione vascolare; c) malacie complesse (MC).

Tabella 4. Eziopatogenesi della tracheomalacia associata ad atresia dell'esofago

Anomalia della separazione tra esofago e trachea
Compressione tracheale ad opera del moncone superiore esofageo ipertrofico e dilatato
Mancanza di liquido amniotico all'interno della trachea con ridotto <i>self-stenting</i>

La TMA è una lesione dell'arco anteriore della trachea toracica, ed endoscopicamente presenta una patognomonica forma triangolare eccentrica a causa della compressione esercitata sulla parete anteriore della trachea dal "complesso aorto-anonima" (Figg. 3, 4). Nelle forme dove la compressione è esercitata prevalentemente dall'arteria anonima, comprimendo anteriormen-

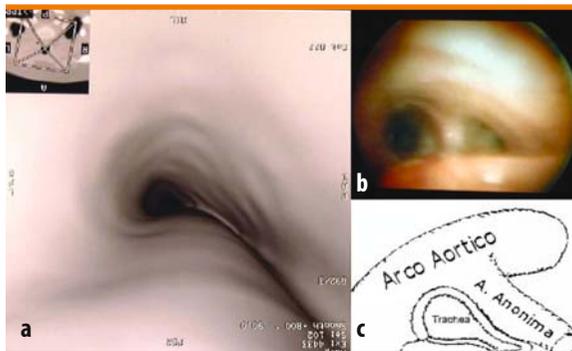


Fig. 3 a-c. Tracheomalacia anteriore. (a) Endoscopia virtuale eseguita con TAC spirale. Patognomonico aspetto triangolare eccentrico della trachea compressa dal complesso aorto-anonima. (b) Tracheoscopia convenzionale (stesso caso). Sulla parete posteriore è visibile il residuo della primitiva fistola tracheoesofagea. (c) Lo schema evidenzia i rapporti topografici tra la trachea compressa ed il complesso aorto-anonimo. Caso personale

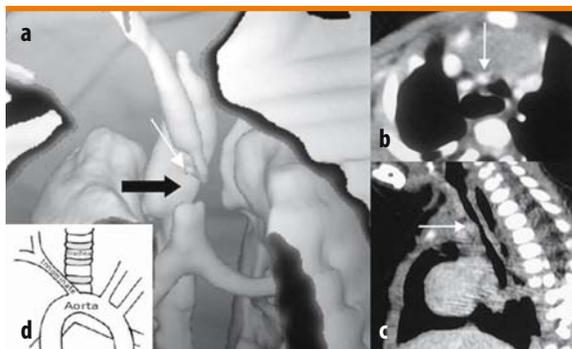


Fig. 4 a-d. Tracheomalacia anteriore. (a) TAC spirale: ricostruzione 3D della trachea che evidenzia il segmento malacico causato dalla compressione aorto-anonima (freccia nera). La freccia bianca indica una tasca residua della primitiva fistola tracheoesofagea. (b) Immagine TC assiale della trachea compressa dall'arteria anomima (freccia bianca). È evidente anche un grosso timo ad estrinsecazione extratoracica che riduce lo spazio mediastinico anteriore. (c) TAC spirale: ricostruzione sagittale del segmento tracheale malacico occluso dall'arteria anomima (freccia bianca). (d) Lo schema evidenzia la relazione anteroposteriore tra la trachea ed il complesso aorto-anonimo. Caso personale

te la parete anteriore destra della trachea si può osservare una riduzione del polso radiale destro [15]. La TMA rappresenta la forma più frequente di TM pari quasi al 50% dei casi.

La TMI è invece una debolezza intrinseca degli anelli tracheali, con evidente riduzione antero-posteriore del diametro tracheale. Endoscopicamente la trachea si presenta flaccida, con evidente collasso anteroposteriore in espirazione e caratteristica protrusione (*bulging*) della pars membranacea durante il respiro (Fig. 5). Anche la TMI è una lesione segmentaria toracica, ma è localizzata sempre al di sopra del piano dell'arco aortico [16] (Fig. 6). Questa forma incide per circa 1/3 dei casi.

Per MC intendiamo sia le lesioni localizzate ai bronchi principali, con/senza tracheomalacia associata, sia quelle forme in cui la compressione vascolare non è ascrivibile al complesso aorto-anonima (Tabella 5). Tutte queste forme devono essere studiate caso per caso per definire i diversi rapporti delle vie aeree con le strutture anatomiche circostanti. La CM incide per circa 1/5 dei casi (Figg. 7-9).

Tabella 5. Tracheomalacia secondaria a TEF

- Diffusa (rara)
- Segmentaria iuxtacarenale
 1. Tracheomalacia intrinseca (33%)
 2. Tracheomalacia anteriore da compressione aorto-anonima (46%)
 3. Malacie complesse (21%)

L'esordio clinico delle malacie può essere *precoce* con impossibilità allo svezzamento respiratorio dopo l'intervento neonatale di correzione della atresia esofagea, oppure, più frequentemente, insorgere *tardivamente*

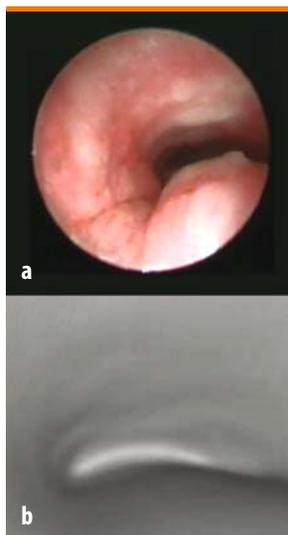


Fig. 5 a, b. Tracheomalacia intrinseca. (a) Tracheoscopia convenzionale: importante riduzione del diametro tracheale anteroposteriore con evidente protrusione espiratoria della pars membranacea. (b) Ricostruzione endoscopica virtuale dello stesso caso. Caso personale

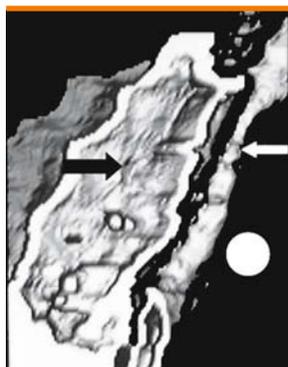


Fig. 6. Tracheomalacia intrinseca. TAC spirale: ricostruzione 3D di una trachea con TMI (freccia bianca). La lesione è al di sopra del piano aortico (cerchietto bianco). È visibile posteriormente un grande esofago atonico (freccia nera) che concorre alla protrusione parietale posteriore. Caso personale

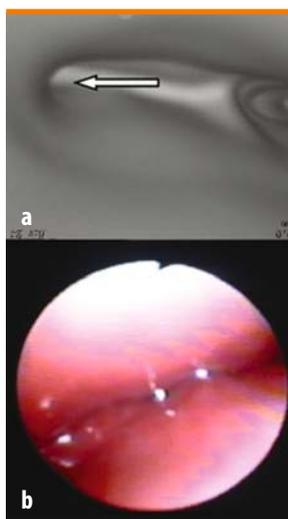


Fig. 7 a, b. Malacia complessa. Paziente con destroposizione aortica operato alla nascita per atresia esofagea. Difficoltà allo svezzamento respiratorio per la presenza di una compressione tracheale ed una occlusione del bronco sinistro. (a) Ricostruzione in endoscopia virtuale che evidenzia il bronco sinistro chiuso (freccia bianca). (b) Immagine in broncoscopia convenzionale dello stesso caso che evidenzia la completa chiusura dell'origine del bronco principale sinistro. Caso personale

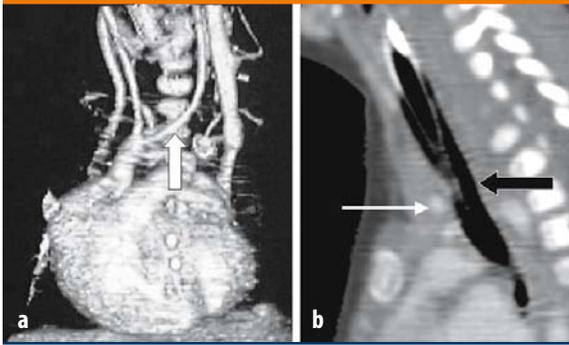


Fig. 8 a, b. Malacia complessa: stesso caso di Figura 7. (a) TC spirale: ricostruzione tridimensionale dell'aorta e dei vasi epiaortici. È visibile l'origine anomala dell'arteria carotide sinistra (*freccia bianca*) che attraversa il mediastino da destra a sinistra prima di entrare nel collo. (b) TC ricostruzione sagittale 2D che evidenzia l'ostruzione tracheale segmentaria (*freccia nera*) a causa dell'arteria carotide sinistra anomala (*freccia bianca*). Caso personale

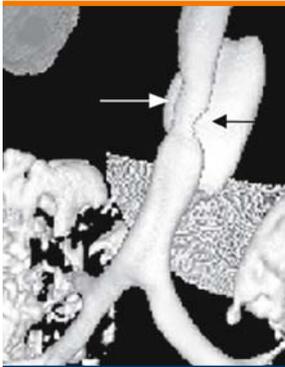


Fig. 9. Malacia asintomatica causata da un arco aortico destroposto. Ricostruzione tridimensionale con TC spirale. Le frecce evidenziano la doppia compressione tracheale causata dalle arterie carotidi comuni di destra e di sinistra. Caso personale

con lo svezzamento (3-4 mese di vita). Durante lo svezzamento, infatti, con l'aumento progressivo della quantità di latte ingerito e della consistenza degli alimenti stessi, si verifica una distensione dell'esofago che può essere causa di una compressione posteriore della trachea malformata [13].

Uno dei sintomi più caratteristici e pericolosi delle tracheo-

malacie è rappresentato dagli accessi improvvisi di apnea (*dying spells*) caratterizzati dalla sequenza *apnea-cianosi e bradicardia* [6] che insorgono in apparente benessere, e sono tipici delle forme da compressione vascolare.

Anelli vascolari

Gli anelli vascolari costituiscono una delle cause più comuni di ostruzione delle vie aeree. Il termine fu coniato per la prima volta da Gross [17] e vengono distinti in *anelli vascolari completi ed incompleti*, a seconda che circondino interamente o parzialmente trachea ed esofago. Quando sintomatici, si manifestano entro il primo mese di vita, spesso nei giorni successivi al parto.

Il 95% dei *vascular ring* sono raggruppabili in 4 categorie principali (Tabella 6).

Tabella 6. Classificazione dei *rings* vascolari

1. Doppio arco aortico
2. Arco aortico destroposto
 - *Mirror-image branching*
 - Arteria succlavia sinistra retroesofagea
 - Aorta circumflex
3. Compressione dell'arteria anonima
4. *Sling* dell'arteria polmonare sinistra

La forma più comune di anello vascolare è rappresentata dal doppio arco aortico, che costituisce il 30%-50% dei casi di *vascular rings*; meno frequenti sono invece la destroposizione dell'arco aortico, e l'arteria succlavia aberrante.

Doppio arco aortico (DAA)

Il DAA rappresenta l'anello vascolare più frequente (Fig. 10) e di esso si possono descrivere tre varianti anatomiche (Tabella 7). Il DAA è generalmente asintomatico [18], talvolta puro reperto accidentale ecocardiografico o autoptico, altre volte invece dà luogo ad una sintomatologia respiratoria ostruttiva che si manifesta nelle prime settimane di vita (e comunque non oltre il 3° mese di vita). Il neonato assume una caratteristica posizione in iperestensione, con stridore bifasico e l'assunzione del cibo può fare precipitare queste crisi, forse per la posizione flessa del collo. Attacchi di cianosi e broncopolmoniti recidivanti possono complicare il quadro clinico. Rari sono invece i segni di compressione esofagea.

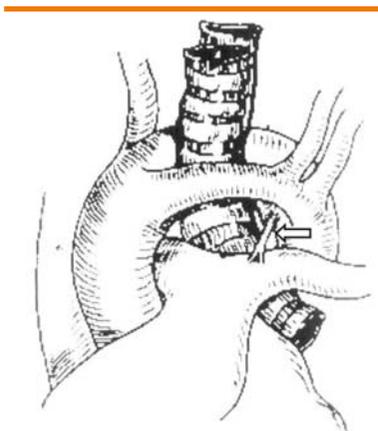


Fig. 10. Doppio arco aortico con prevalenza dell'arco posteriore (forma più comune). È visibile il residuo del legamento arterioso che spesso aumenta la costrizione operata dall'anello vascolare (*freccia bianca*). Riprodotto da Lam CR, Kabbani S, Arciniegas E (1978) Symptomatic anomalies of the aortic arch. Surg Gynecol Obstr 147:673-681, con permesso

Tabella 7. Doppio arco aortico: varianti anatomiche

Arco aortico destro dominante (73%)

Arco aortico sinistro dominante (20%)

Archi aortici bilanciati (7%)

Endoscopicamente si presenta con una caratteristica compressione pulsante anterolaterale destra talvolta di difficile diagnosi differenziale con la compressione da arteria anonima. Più rari i casi con compressione completa ed aspetto pergamenaceo della parete tracheale (Fig. 11).

La diagnosi:

- precocità della sintomatologia clinica;
- esofagogramma con incisura bilaterale dell'esofago;
- ecocardiografia;
- angioTC.

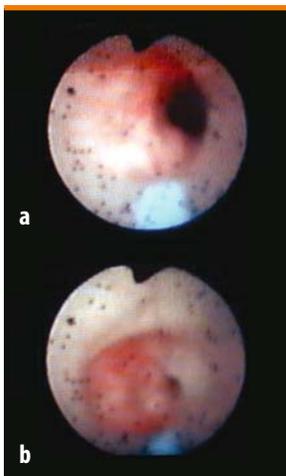


Fig. 11 a, b. Doppio arco aortico a prevalenza posteriore. La trachea presenta un grado estremo di malacia, con un aspetto pergamenaceo ed una importante variazione del calibro sincrono con le pulsazioni dell'aorta. L'esame è stato eseguito con uno strumento flessibile attraverso il tubo endotracheale opportunamente posizionato appena sotto il piano cricoideo. Caso personale

Arco aortico destroposto (AAD)

L'AAD (cosiddetta *aorta speculare con arco aortico destro e aorta discendente destra*) è una malformazione molto frequente, ed in genere non è responsabile di un quadro clinico ostruttivo, per cui per dare segni di compressione tracheale deve avere almeno una di queste caratteristiche:

- arteria succlavia sinistra aberrante retroesofagea
- aorta retroesofagea discendente sinistra (Fig. 12).

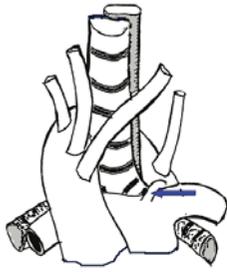


Fig. 12. Schema di aorta retroesofagea discendente sinistra. È visibile la persistenza del dotto arterioso (freccia blu) che è responsabile della formazione di un anello di costrizione

L'AAD è presente nel 2% dei casi di atresia esofagea [19]. Nei casi di aorta retroesofagea il dotto arterioso è responsabile di un anello di costrizione attorno all'origine del bronco principale sinistro. Nei casi paucisintomatici, nel corso di un Rx transito esofageo è possibile identificare una caratteristica "indentatura"

posteriore esofagea. L'ecocardiografia e, nei casi dubbi, l'angioTC chiariscono il quadro clinico.

Sling dell'arteria polmonare (SAP)

È una malformazione vascolare complessa caratterizzata da un'origine anomala dell'arteria polmonare sinistra che parte dall'arteria polmonare destra anziché dal tronco comune, e, dopo avere scavalcato il bronco destro, s'incunea tra trachea ed esofago e prima di raggiungere l'ilo polmonare sinistro (Fig. 13). Lo *sling* è in genere associato ad una stenosi tracheale "funnel like", che è responsabile di un imponente quadro respiratorio ostruttivo che esordisce già nelle prime ore di vita; talvolta non si riesce ad intubare il piccolo paziente. Ricordiamo che 1/3 dei pazienti con stenosi tracheale [20] (Tabella 8) presenta associato una SAP, mentre 1/4 presenta anomalie cardiache congenite clinicamente significative. La trachea stenotica si presenta senza una pars membranacea con un anello cartilagineo completo (anello tracheale completo) (Fig. 14). Insieme alla stenosi tracheale può essere presente un bronco tracheale per il lobo polmonare superiore destro [21]. Il numero di anelli completi può variare da 1 a 20 ed estendersi ad uno o entrambi i bronchi principali. Più rari sono i casi in cui non esiste una stenosi tracheale, ma soltanto una malacia tracheale posteriore iuxtacarenale ed un restringimento-malacia del bronco principale destro. Sono casi ad esordio tardivo, con sintomatologia respiratoria modesta (Figg. 14, 15).

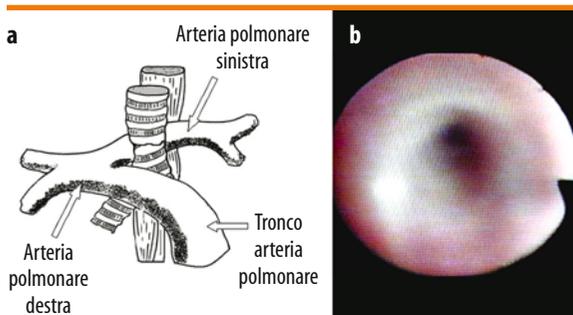


Fig. 13 a, b. *Sling* dell'arteria polmonare sinistra. Origine anomala dell'arteria polmonare sinistra, che origina dall'arteria polmonare destra, circonda la trachea determinando una stenosi vera (o una malacia) e poi raggiunge l'emitorace sinistro (a). La broncoscopia evidenzia una stenosi tracheale (b). Il paziente successivamente è stato sottoposto ad intervento di tracheoplastica secondo Backer con innesto di patch pericardico

Tabella 8. Classificazione delle stenosi tracheali secondo Cantrell e Guild

Tipo I: stenosi segmentaria

Tipo II: *funnel-like stenosis* (forma più comune)

Tipo III: ipoplasia generalizzata

La diagnosi di sospetto è broncoscopica; infatti una compressione del bronco principale destro associato a una stenosi tracheale sono elementi broncologici di forte sospetto. Le successive ecocardiografia ed angioTC confermeranno la presenza di uno *sling* polmonare [22]. L'in-

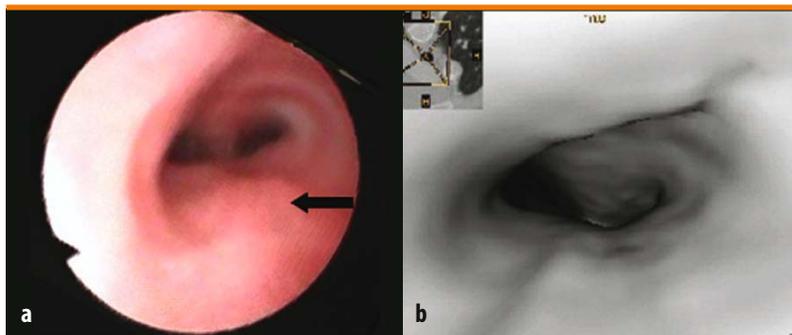


Fig. 14 a, b. Sling dell'arteria polmonare sinistra. (a) Tracheoscopia convenzionale che evidenzia una TMC segmentaria sopracarenale e una protrusione pulsante della pars membranacea a causa dell'arteria polmonare sinistra anomala (*freccia nera*). Caso clinico ad esordio clinico tardivo. (b) Endoscopia virtuale dello stesso paziente. Caso personale

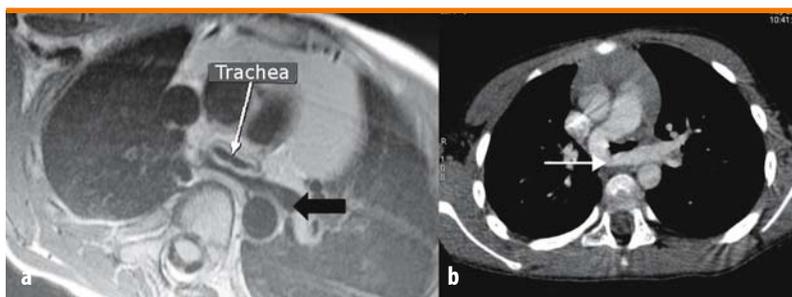


Fig. 15 a, b. Sling arteria polmonare sinistra. Stesso caso della Figura 14. (a) RMN scansione assiale che evidenzia la trachea malacica compressa dall'arteria polmonare sinistra (*freccia nera*). (b) Stesso caso in scansione assiale TC. Ricostruzione angiografica dell'arteria polmonare sinistra (*freccia bianca*). Caso personale

tervento chirurgico v` sempre eseguito contestualmente alla diagnosi e ci` al fine di ridurre la mortalit` pre- e post-operatoria; infatti i casi trattati medicalmente hanno una mortalit` del 90% [23].

Compressione dell'arteria anonima

Abbiamo gi` visto come l'arteria anonima pu` dare luogo ad una compressione tracheale in corso di atresia esofagea. Altre volte la malformazione si pu` presentare isolata ed avere lo stesso corredo sintomatologico (Fig. 16).

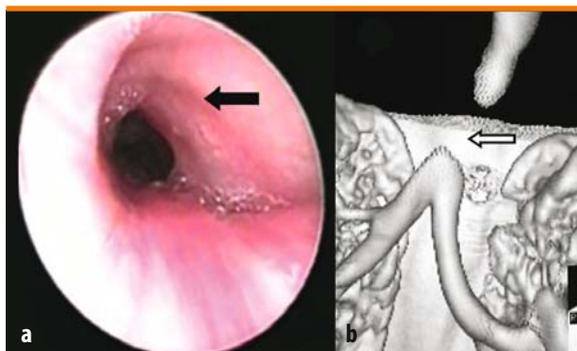


Fig. 16 a, b. Tracheomalacia anteriore idiopatica da compressione dell'arteria anonima. Paziente non sindromico con importanti episodi di *dying spells* durante i primi giorni di vita che hanno richiesto importanti manovre di rianimazione cardiopolmonare. (a) Endoscopia tradizionale che evidenzia una compressione anteriore (*freccia nera*) eccentrica della parete tracheale. (b) Ricostruzione 3D dell'immagine tracheale che fa risaltare la completa occlusione della via aerea (*freccia bianca*). Caso personale

Arteria succlavia sinistra aberrante

Storicamente conosciuta come disfagia lusoria ` responsabile di compressioni-malacie tracheali soltanto nei casi di associazione con destroposizione dell'arco aortico, altrimenti pu` essere soltanto un reperto occasionale di disfagia.

Tracheomalacia secondaria a tracheostomia

L'esecuzione di una tracheostomia, specialmente nei primi mesi di vita, anche se correttamente eseguita, dà luogo ad un indebolimento segmentario soprastomale caratterizzato da una protrusione modesta della pars membranacea della trachea



Fig. 17. Tracheostomia normale. L'endoscopia mostra un orletto soprastomale regolare e senza formazioni granulomatose. Caso personale

(*bulging* parietale posteriore) e da un lieve prolasso soprastomale caratteristico ad “*orletto che accarezza la cannula tracheostomica*” (Fig. 17).

Il *bulging* parietale posteriore è dovuto al mancato sostegno dato alla pars membranacea dagli anelli tracheali interrotti, mentre l'orletto soprastomale è legato all'azione di indebolimento operato dalla cannula stessa. In questi casi la malacia è lieve e permette lo svezzamento respiratorio del piccolo paziente. Tuttavia circa il 10% dei pazienti sottoposti a tracheostomia presenta una malacia segmentaria che può impedire lo svezzamento respiratorio del piccolo paziente (Tabella 9).

Tabella 9. Cause di difficile svezzamento tracheostomico

Scorretta esecuzione della tracheostomia
 Infezioni post-operatorie
 Tracheostomia di lunga durata
 Displasia broncopolmonare
 Scarso stato nutrizionale
 Reflusso gastroesofageo

■ BRONCOMALACIA

Per broncomalacia (BM) s'intende un indebolimento congenito o acquisito della parete dei bronchi che collabisce con gli atti del respiro. Essa è dovuta sia ad una debolezza intrinseca degli anelli cartilaginei che appaiono meno consistenti e plicabili, sia a compressioni esterne (vasi, tumori) (Tabella 10).

Tabella 10. Broncomalacia: classificazione eziologica

1. Broncomalacia primaria
2. Broncomalacia secondaria
 - Compressione cardiaca-vascolare
 - Residuo fibroso del Botallo
 - Trapianto polmonare
 - Tumori
 - Anomalie toraciche (*pectus excavatum*, cifoscoliosi)
 - Displasia broncopolmonare
 - Discondroplasia

Il bronco principale sinistro è la sede più frequente delle malacie, perché più lungo del suo rispettivo destro, con minore numero di biforcazioni, e più suscettibile alla compressione esterna [24]. Nei casi di isomerismo viscerale sinistro o di *sling* dell'arteria polmonare sinistra è possibile invece una BM del bronco destro [25, 26] (Fig. 18). Casi di BM possono essere associati a sindromi craniofacciali [27-29] o a sindrome di Down con/senza cardiopatie associate [30].

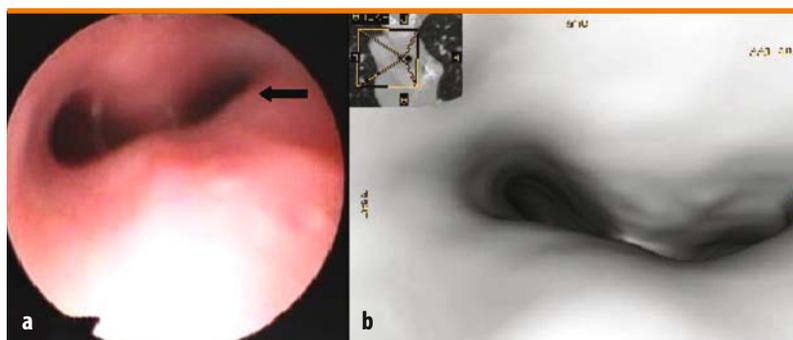


Fig. 18 a, b. *Sling* arteria polmonare sinistra. (a) La broncoscopia evidenzia una riduzione dell'ostio del bronco principale destro (freccia nera). (b) Endoscopia virtuale dello stesso caso. Caso personale

Anche nel caso delle malacie bronchiali associate a malformazioni cardiovascolari il segmento interessato è quasi nel 70% il bronco principale sinistro [31]. Le principali strutture responsabili della compressione sono quasi sempre le arterie polmonari dilatate con/senza dilatazione dell'atrio sinistro, o un'anomalia di decorso dei vasi polmonari. Poco frequente è invece l'ostruzione del bronco sinistro dal residuo fibroso del Botallo [14, 32], o una BM da dilatazione aortica o da *shunt*.

Il bronco malacico si presenta endoscopicamente più o meno flaccido, con collasso pressoché totale durante l'espiazione (Fig. 19), perdita del disegno mucoso e cartilagineo, e con note più o meno importanti di flogosi da ristagno nei segmenti a valle del tratto occluso. Sono descritti focolai bronchiectasici consensuali ad una BM [33]. Nelle forme compressive vascolari, si apprezzano pulsazioni con il ciclo cardiaco, che una successiva mappatura vascolare con angioTC ci permetterà di identificare l'eziologia e quantificare l'entità della compressione.

Clinicamente la BM si presenta o con forme fruste come tosse o asma non responder [34, 35], oppure con quadri ostruttivi importanti associati a gravi infezioni polmonari.

La diagnosi è broncoscopica, mentre la successiva TC spirale confermerà solo la tipologia, la lunghezza del segmento occluso ed i rapporti con le altre strutture del mediastino.

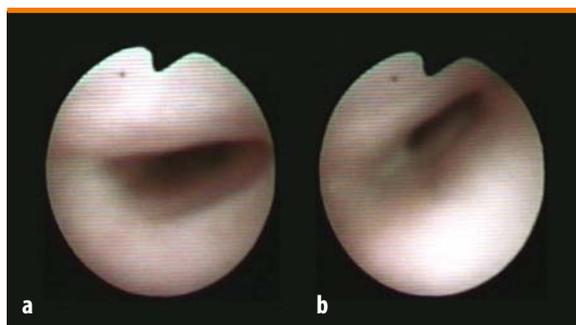


Fig. 19 a, b. Malacia del bronco principale sinistro. Si nota l'importante escursione respiratoria del lume bronchiale. Caso personale

■ STENOSI LARINGO-TRACHEALI SECONDARIE

Le stenosi laringo-tracheali secondarie (SLS) costituiscono la lesione laringo-tracheale ostruttiva grave più frequente nel 1° anno di vita, con un'incidenza generica compresa tra 0,9%-8,3% [36]. Il 90% delle SLS sono il risultato di un danno da intubazione, per intubazioni difficoltose eseguite da personale non esperto, per intubazioni eseguite per infezioni acute ostruttive delle vie aeree, o per sovrainfezione delle vie aeree in paziente intubati ed a elevato rischio.

La SLS è localizzata a livello cricoideo (Tabella 11) e nelle forme più gravi può estendersi indietro verso il "piatto posteriore cricoideo", in basso ai primi anelli tracheali [37] (Fig. 20) ed in alto al cono elastico (Tabella 12).

Tabella 11. Caratteristiche dell'anello cricoideo nel 1° anno di vita

Punto più ristretto della via laringotracheale
Elevata frequenza di una stenosi sottoglottica congenita asintomatica
Anello morbido e compliant per alto contenuto acquoso nella sua matrice gel

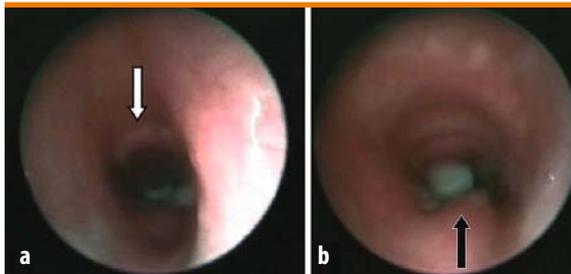


Fig. 20 a, b. Stenosi sottoglottica. (a) Stenosi di 2° grado di Cotton (*freccia bianca*) da intubazione correlata al reflusso gastroesofageo. Il paziente era stato tracheostomizzato all'età di un mese per difficoltà allo svezzamento respiratorio. (b) Miglioramento spontaneo della stenosi dopo trattamento chirurgico del reflusso gastroesofageo

Tabella 12. Classificazione delle SLS secondo Cotton

1° grado: riduzione del diametro del lume <50%
2° grado: riduzione del diametro del lume >50%, <70%
3° grado: riduzione del diametro del lume >70%, <90%
4° grado: riduzione del diametro del lume >90%

Endoscopicamente si possono distinguere due quadri di lesione, uno in *fase acuta*, ed uno a *lesione stabilizzata* (Tabella 13) [38].

Tabella 13. Aspetti endoscopici delle SLS

Lesioni acute

- Ulcerazioni
- Granulazioni
- Edema
- Perdita mucosale con visione della cartilagine sottostante

Lesioni stabilizzate

- Sinechie
- Fibrosi
- Stenosi
- Iperplasia delle ghiandole sottomucose

Le lesioni di 1° grado spesso si risolvono spontaneamente una volta rimossa la noxa patologica rappresentata dal tubo endotracheale; se è presente un importante reflusso gastroesofageo il trattamento medico e/o chirurgico permette il “raffreddamento” delle lesioni soprattutto in fase acuta, e risolvere la lesione ostruttiva.

In questi anni sono state formulate diverse procedure nei reparti di terapia intensiva neonatale e pediatrica al fine di ridurre l'incidenza di SLS [39] (Tabella 14).

Tabella 14. Procedure per la prevenzione delle stenosi sottoglottiche secondarie

Uso di tubi non troppo grandi
 Uso di tubi non cuffiati e di polivinile
 Intubazione dalla narice per evitare eccessivi movimenti d'attrito
 Riduzione delle manipolazioni inutili sul tubo da parte delle *nurses*
 Paziente sempre sedato e con buon contenimento della testa

■ FISTOLA TRACHEO-ESOFAGEA

Si tratta di comunicazioni anomale di natura non neoplastica tra trachea ed esofago, ed inquadrabili nella complessa *sindrome malformativa dell'atresia esofagea* (Tabella 15).

Tabella 15. Classificazione della fistole tracheo-esofagee

Fistola congenita (fistola ad H)
 Acquisita
 Recidiva
 Secondaria
 Sindrome della tasca fistolosa residua

Fistola tracheo-esofagea congenita (FTC) o fistola ad H

La FTC isolata corrisponde al tipo V° di *atresia esofagea* (AE) della classificazione di Vogt, con un'incidenza del 3% di tutti i casi (Fig. 21 e Tabella 16). È impropriamente chiamata ad “H”, poiché il suo decorso è assimilabile più ad una “N” che origina in alto dalla parete posteriore della trachea, per inserirsi più in basso sulla parete anteriore dell'esofago. La localizzazione è di solito cervicale, anche se meno frequentemente sono possibili fistole a localizzazione toracica alta, e più raramente con sede iuxtacarenale.

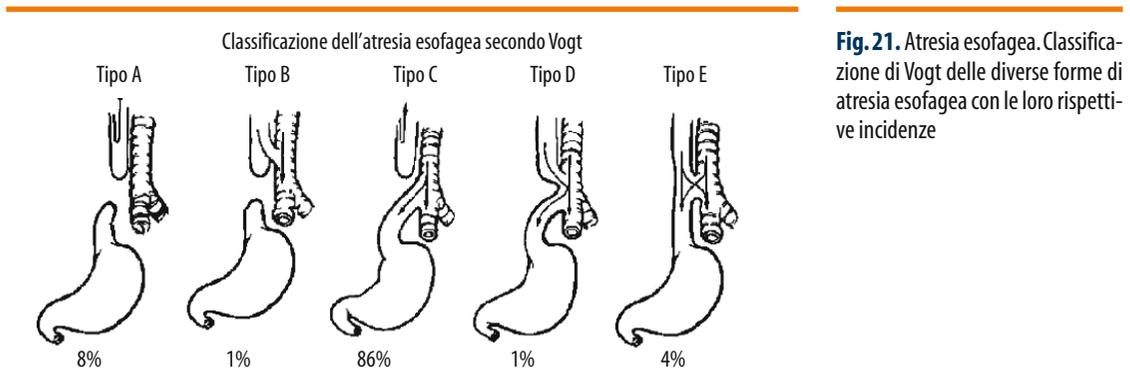


Fig. 21. Atresia esofagea. Classificazione di Vogt delle diverse forme di atresia esofagea con le loro rispettive incidenze

Tabella 16. Atresia esofagea: classificazione di Vogt

Tipo I: atresia esofagea senza fistola (8% casi)

Tipo II: atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea superiore (<1% casi)

Tipo III: atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea inferiore (86% casi)

Tipo IV: atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea superiore e inferiore (<1% casi)

Tipo V: fistola tracheo-esofagea ad H senza atresia esofagea (3% casi)

Endoscopicamente la FTC si può evidenziare bene dal versante tracheale, mentre di difficile individuazione è la visione dalla parte esofagea. Nelle forme di piccole dimensioni, è opportuno manipolare la pars membranacea tracheale con la punta del broncoscopio rigido al fine di individuare l'ostio fistoloso, poiché può sfuggire ad un rapido esame eseguito con uno strumento flessibile. La fistola si presenta con un ostio ben conformato, del diametro di 4-6 mm che permette il passaggio dello strumento in esofago (Fig. 22). Manca l'aspetto *granulomatoso periostiale* tipico delle forme secondarie o l'orletto a mezzaluna a sede supracarenale che invece contraddistingue le fistole recidive. La trachea al di sotto dell'ostio fistoloso può presentare note di flogosi da ristagno salivare che non sono mai imponenti come nel caso delle forme acquisite dove la fistola ha un diametro più grande, e pertanto l'inalazione cronica di saliva ed alimenti è maggiore. Il laringe è invece sempre indenne e ciò permette di fare diagnosi differenziale con la sindrome da inalazione cronica legata al reflusso gastroesofageo.



Fig. 22. Fistola tracheo-esofagea congenita isolata senza atresia. Appare ben visibile l'ostio fistoloso, che permette il passaggio di un morbido catetere in polivinile, e l'orletto "a semiluna" che lo delimita anteriormente. Caso personale

Clinicamente può presentarsi precocemente durante i primi mesi di vita con tosse durante l'alimentazione per il passaggio nelle vie aeree del latte, con fenomeni di *ab ingestis* (da differenziare con l'RGE), o con quadri di apnea-cianosi-bradicardia che richiedono talvolta manovre rianimatorie. Sono descritti invece casi ad esordio tardivo anche nell'età adulta.

Il trattamento è sempre chirurgico attraverso la legatura della fistola per via cervicale ed è tutt'oggi il trattamento gold standard delle FTC. Infatti la fistola è un vero e proprio tramite ben conformato con rivestimento mucoso, e con parete muscolare ben definita e nel cui contesto possono essere presenti anche isole cartilaginee. Questa struttura connettivale rende infatti difficile la chiusura endoscopica che è invece possibile nei casi di fistole acquisite. Sono descritti sporadici *case reports* di chiusura di FTC per via broncoscopia con diverse tecniche non ancora standardizzate (vedi capitolo sulla broncoscopia operativa), e con risultati a distanza ancora da determinare.

Il trattamento è sempre chirurgico attraverso la legatura della fistola per via cervicale ed è tutt'oggi il trattamento gold standard delle FTC. Infatti la fistola è un vero e proprio tramite ben conformato con rivestimento mucoso, e con parete muscolare ben definita e nel cui contesto possono essere presenti anche isole cartilaginee. Questa struttura connettivale rende infatti difficile la chiusura endoscopica che è invece possibile nei casi di fistole acquisite. Sono descritti sporadici *case reports* di chiusura di FTC per via broncoscopia con diverse tecniche non ancora standardizzate (vedi capitolo sulla broncoscopia operativa), e con risultati a distanza ancora da determinare.

Fistola tracheo-esofagea recidiva (FTR)

Per FTR s'intende una fistola tracheo-esofagea congenita, solitamente associata ad atresia esofagea di III tipo, che dopo chiusura chirurgica, entro il primo anno di vita, va incontro a ricanalizzazione. La recidiva fistolosa complica il 5%-15% [40] di tutti i casi di AE di III tipo sottoposti ad intervento chirurgico correttivo neonatale.

L'aspetto anatomico ed endoscopico, così come il quadro clinico è diverso rispetto alla FTC. La fistola è localizzata nel torace appena sopra la carena (da alcuni millimetri fino ad 1-2 cm). Si tratta di una fistola vera e propria, con parete ben rappresentata, e con diametro di 3-4 mm che permette facilmente il passaggio del broncoscopio in esofago. Come per le FTC, anche la FTR si vede endoscopicamente dal versante tracheale. All'esame tracheoscopico, l'orifizio fistoloso è situato sulla parete posteriore della trachea, ed appare ben definito e con un orletto "a mezzaluna" più o meno evidente che lo delimita anteriormente (Fig. 23). Nei casi dubbi, in cui si vuole evitare traumi iatrogeni della parete tracheale, per evidenziare la presenza di una fistola di piccole dimensioni da differenziare rispetto ad una tasca residua a fondo cieco, si può iniettare attraverso un sondino nasogastrico opportunamente introdotto nell'esofago cervicale del blu di metilene diluito 1/20, che nei casi di fistola refluisce nella trachea. L'albero tracheobronchiale presenta segni importanti di flogosi cronica, con perdita del normale disegno cartilagineo e vascolare, e presenza di abbondanti secrezioni tracheobronchiali spesso di tipo sieromucoso, che nei casi importanti danno l'aspetto endoscopico di "secrezioni liquide". Anche in questi casi il laringe si presenta indenne come nelle FTC, permettendo di fare diagnosi differenziale con il reflusso gastroesofageo che complica oltre il 40% [41] di tutti i pazienti affetti da AE.

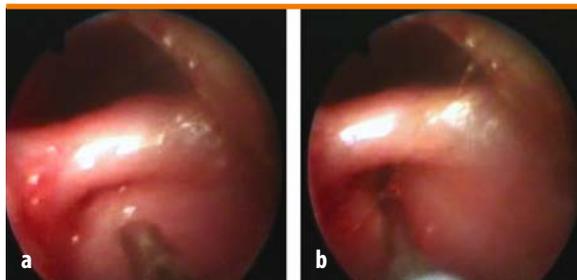


Fig. 23 a, b. Fistola tracheo-esofagea recidiva. (a) Particolare dell'orletto semilunare che delimita superiormente l'ostio fistoloso. (b) Passaggio di piccolo catetere in esofago attraverso il tramite fistoloso. Caso personale

Il quadro clinico può presentarsi precocemente durante i primi mesi di vita con tosse durante l'alimentazione per il passaggio nelle vie aeree del latte, con tosse cronica catarrale, o con fenomeni di *ab ingestis* che pongono problemi diagnostici con l'ERGE. Più rari sono i casi ad esordio tardivo sempre durante l'età pediatrica.

Il trattamento prevede che nelle forme di piccole dimensioni sia possibile tentare la chiusura broncoscopica che comunque deve limitarsi a non più di 2 tentativi. Nei casi resistenti al trattamento endoscopico, si procede al trattamento chirurgico tradizionale.

Fistola tracheo-esofagea secondaria (FTS)

Si tratta di una fistola acquisita, e da considerarsi come complicanza secondaria a chirurgia riparatrice dell'esofago. Infatti nei casi di AE con lunga distanza dei monconi (AE di I tipo di Vogt), vengono confezionate delle anastomosi esofagee sotto tensione, per cui possono verificarsi delle microdeiescenze, con raccolte microascessuali tra esofago e trachea e successiva fistolizzazione tra le due strutture. La FTS, a differenza delle altre due forme ha un tramite virtuale, e diverso è anche l'aspetto endoscopico. Dal versante tracheale l'ostio appare irregolare, localizzato sulla pars membranacea a varia distanza dalla carena (solitamente nel torace), e contornato da un *orletto granulomatoso* esito del processo settico che lo ha determinato (Fig. 24). Il diametro della fistola è maggiore rispetto alle forme congenite, mentre il suo tramite è più breve. Gli aspetti broncoscopici dell'albero tracheobronchiale sono sovrapponibili a quelli visti

nelle altre due forme di fistola. Come per le FTR, il trattamento prevede che nelle forme di piccole dimensioni sia possibile tentare la chiusura broncoscopia, tuttavia nei casi resistenti al trattamento endoscopico, bisogna ricorrere alla terapia chirurgica tradizionale open.

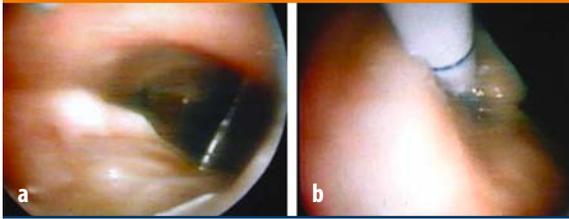


Fig. 24 a, b. Fistola tracheo-esofagea secondaria. (a) Visibile l'aspetto irregolare granulomatoso che delimita l'ostio fistoloso, e che lo differenzia dalle forme recidive. (b) Particolare dell'orletto granulomatoso sottolineato dal passaggio di un piccolo catetere attraverso il tramite fistoloso. Caso personale

Sindrome della tasca fistolosa residua (TFR)

Si tratta di un diverticolo della parete posteriore tracheale, residuo della primitiva fistola tracheo-esofagea, ed inquadrabile nella complessa *sindrome malformativa dell'atresia esofagea* (Tabella 17). La TFR è dovuta ad una scorretta chiusura della fistola tracheo-esofagea congenita dell'AE di III tipo. Il diverticolo è in prossimità della carena, e può raggiungere anche 5-6 mm di diametro (Fig. 25). Solitamente è ben deterso, ma occasionalmente sono presenti abbondanti secrezioni mucose che danno luogo a fenomeni catarrali cronici o di ab ingestis. Raramente può essere necessario eseguire un trattamento chirurgico correttivo di rimodellamento della TFR. Fenomeni di diverticolite cronica possono essere la causa di fistole tracheo-esofagee recidive. La diagnosi differenziale endoscopica si pone con le FTR, ed in tal caso può essere di aiuto la prova del blu di metilene.

Tabella 17. Aspetti tracheoscopici della sindrome malformativa dell'atresia esofagea: quadro sinottico riassuntivo

Tracheomalacia

- Diffusa (rara)
- Segmentaria iuxtacarenale
 1. Tracheomalacia intrinseca
 2. Tracheomalacia anteriore da compressione aorto-anonima
 3. Malacie complesse

Fistola tracheo-esofagea

- Fistola congenita (fistola ad H)
- Acquisita
- Recidiva
- Secondaria
- Sindrome della tasca fistolosa residua

Laringotracheobronchite da reflusso gastroesofageo

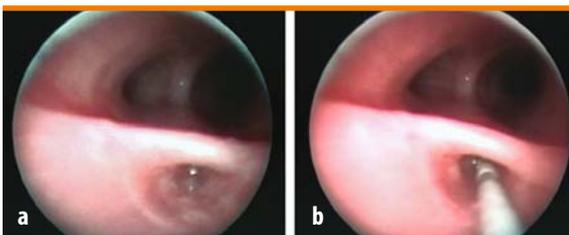


Fig. 25 a, b. Sindrome della tasca fistolosa residua. (a) La tasca residua si presenta come una fistola recidiva, ma di maggiori dimensioni, ripiena di muco e collassabile con gli atti del respiro. Molto prominente appare anche l'orletto semilunare superiore. (b) Verifica attraverso un catetere morbido di eventuale presenza di tramite fistoloso. Caso personale

■ IL REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO. QUADRI BRONCOLOGICI

Per reflusso gastro-esofageo (RGE) s'intende il *continuo flusso retrogrado del contenuto gastro-duodenale nell'esofago*. Gli episodi di reflusso occorrono generalmente durante gli spontanei rilasciamenti dello sfintere esofageo inferiore (LES), sono degli eventi fisiologici, tuttavia quando diventano frequenti, possono costituire una grave causa di morbilità e di mortalità. L'RGE è una patologia spesso autolimitante, e pertanto solo in un ridotto numero di casi la persistenza di gravi sintomi esofagei e/o respiratori richiede una correzione chirurgica. Il reflusso gastro-esofageo (RGE) in età pediatrica genera notevole difficoltà diagnostiche e terapeutiche a causa dell'aspecificità e varietà della sintomatologia clinica spesso subdola e notevolmente diversa rispetto agli adulti, dove predominano i sintomi esofagici, per la diversità e laboriosità delle indagini diagnostiche non sempre costantemente ed ugualmente probanti, e per la constatazione che alcuni gradi di reflusso sono presenti senza corrispettivi clinici nel primo anno di vita e sono pertanto ritenuti eventi fisiologici. Didatticamente la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si può manifestare in tre diversi quadri clinici con un corteo sintomatologico multiforme che spesso si embrica tra una forma e l'altra rendendo la diagnosi talvolta difficile o abusata (Tabella 18).

Negli ultimi venti anni si è passati dalla negazione della patologia ad una *overdiagnosis*, dove il RGE è il "grande sospettato" di importanti patologie respiratorie. Molti pazienti asmatici hanno positivi i tests diagnostici per RGE, così come sono positivi in alcuni pazienti con apnea. Tuttavia, il reflusso potrebbe esser la conseguenza della patologia respiratoria e non la sua causa, poiché tosse e grandi sforzi respiratori, insieme all'utilizzo di farmaci broncodilatatori possono ridurre la continenza cardiaca e facilitare l'RGE [42]. Un recente articolo [43] sottolinea la difficoltà di ottenere un miglioramento uniforme nei bambini sottoposti a trattamento chirurgico antireflusso.

Tabella 18. Quadri clinici della malattia da reflusso gastroesofageo in età pediatrica

Sintomi gastrointestinali

- Vomito-rigurgito
- Scialorrea
- Pianto notturno (lattante)
- Disfagia
- Dolore toracico
- Epigastralgia
- Pirosi

Sintomi respiratori

- Tosse notturna
- Laringospasmo
- Crisi asmatiche
- Disfonia
- *Ab ingestis*

Quadri atipici

- Arresto crescita staturale-ponderale (lattante)
- Sindrome di Sandifer (lattante)
- Otiti ricorrenti
- Stenosi subglottiche
- Stenosi coanale recidivante
- Difficoltà allo svezzamento respiratorio
- Displasia broncopolmonare (DBP)
- Opistotono, crisi convulsive

La diagnosi di malattia da RGE ovviamente non si fa con un esame broncoscopico (BAL compreso) (Tabella 19) tuttavia la presenza di alcuni quadri patologici a carico delle vie aeree (Tabella 20) possono essere utilizzati nella diagnosi di malattia da reflusso atipica con manifestazioni respiratorie.

Tabella 19. Procedure diagnostiche nella malattia da reflusso gastroesofageo

Procedura diagnostica	Sensibilità
Radiologia tradizionale	50%-60%
EGDscopia	50%-80%
pHmetria/24 esofago-gastrica	95% (gold standard)
Manometria	41,4%
Scintigrafia	56%-80%
Ecografia funzionale	70%
Broncoscopia±BAL	Procedura accessoria

Tabella 20. Aspetti broncoscopici legati al reflusso gastroesofageo

Quadri laringei	Quadri tracheali
Edema sopraglottico	Edema e fragilità mucosale
Laringite posteriore	Eccessive secrezioni mucose
Edema delle corde vocali	Perdita del disegno tracheale
Granulazioni delle corde vocali	Arrotondamento della carena
Flogosi sottoglottica	

Per l'importanza del BAL nella diagnosi di malattia da RGE e di tutte le sindromi da inalazione si rimanda all'apposito capitolo.

■ LARINGOMALACIA

Inseriamo a fine capitolo un breve accenno alla laringomalacia, patologia che esula dagli argomenti trattati nel nostro libro, ma che tuttavia rappresenta il 60%-75% dei problemi ostruttivi delle vie aeree del neonato.

La *laringomalacia* (detta impropriamente stridore laringeo congenito) è una condizione patologica benigna e presenta un naturale miglioramento spontaneo nel primo anno di vita, mentre soltanto il 7%-20% dei casi richiede un trattamento intensivo medico-chirurgico per la presenza di gravi sequelae come l'ipossia, la difficoltà ad alimentarsi, la scarsa crescita staturponderale, le apnee ingravescenti, una seconda lesione associata (tracheomalacia) delle vie aeree inferiori, e se di lunga durata, un cuore polmonare cronico.

Il quadro clinico è rappresentato da uno stridore inspiratorio a riposo e notturno, che si riduce durante gli sforzi e con il pianto (diagnosi differenziale con le stenosi sottoglottiche e con le tracheomalacie cervicali). Attualmente appena il 10%-15% dei pazienti con laringomalacia richiede un intervento di chirurgia laringea, che rappresenta una procedura a bassa morbilità-mortalità (sono tuttavia descritti rari casi di stenosi cicatriziali laringee, disfagia residua, ab ingestis, e stridore-dispnea ricorrente).

Fatta diagnosi di laringomalacia è sempre opportuno eseguire una fibroscopia delle vie aeree al fine di escludere altre lesioni. Il segno patognomonico è caratterizzato da un'epiglottide

e da larghe aritenoidi che prolassano nella glottide durante l'inspirazione, e da pliche ariepligottiche con scarso tono. La conformazione ad omega dell'epiglottide che un tempo veniva considerata patognomonica della laringomalacia, è meno frequente ed non interferisce con la dinamica respiratoria, per cui oggi il ritrovamento di questo dato laringoscopico è considerato meno importante sia ai fini diagnostici che prognostici.

BIBLIOGRAFIA

1. Benjamin B (1980) Endoscopy in congenital tracheal anomalies. *J Pediatr Surg* 25:164-171
2. Campbell AH, Young IF (1963) Tracheobronchial collapse: a variant of obstructive respiratory disease. *Br J Dis Chest* 33:765-772
3. Greenholz SK, Karrer FM, Lilly JR (1986) Contemporary surgery of tracheomalacia. *J Pediatr Surg* 21:511-514
4. Bary F, Manach Y, Wakim A (1984) La trachéomalacie dans l'atrésie de l'œsophage. *Chir Pediatr* 25:261
5. Holinger DL, Lusk RP, Green CG (1997) Pediatric laryngology & bronchoesophagology. Lippincott-Raven, Philadelphia
6. Filler RM, Rossello PJ, Lebowitz RL (1976) Life-threatening anoxic spells caused by tracheal compression after repair of esophageal atresia: correction by surgery. *J Pediatr Surg* 11:739-748
7. Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D et al (2001) The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest* 119:409-413
8. Markert ML, Majure M, Harville TO et al (1997) Severe laryngomalacia and bronchomalacia in Di George Syndrome and CHARGE association. *Pediatr Pulmon* 24:364-369
9. McElhinney DB, Tworetzky W, Hanley FL, Rudolph AM (1999) Congenital obstructive lesions of the right aortic arch. *Ann Thorac Surg* 67:1194-1202
10. Tsai JY, Berkery L, Wesson DE et al (1997) Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: surgical experience over two decades. *Ann Thorac Surg* 64:778-783
11. Corbally MT, Spitz L, Kiely E et al (1993) Aortopexy for tracheomalacia in oesophageal anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 3:264-266
12. Davies MR, Cywes S (1978) The flaccid trachea and tracheoesophageal congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 13:363-367
13. Schwartz MZ, Filler RM (1980) Tracheal compression as a cause of apnea following repair of tracheoesophageal fistula: treatment by aortopexy. *J Pediatr Surg* 15:842-848
14. Briganti V, Oriolo L, Buffa V et al (2005) Tracheomalacia in oesophageal atresia: morphological considerations by endoscopic and CT study. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:11-15
15. Triglia JM, Guys JM, Borrione CL (1994) Tracheomalacia caused by arterial compression in esophageal atresia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:516-521
16. Kimura K, Soper RT, Kao SCS et al (1990) Aortosternopexy for tracheomalacia following repair of esophageal atresia: evaluation by cine-CT and technical refinement. *J Pediatr Surg* 25:769-772
17. Gross RE (1945) Surgical relief for tracheal obstruction from a vascular ring. *N Engl J Med* 233:586-590
18. Lam CR, Kabbani S, Arciniegas E (1978) Symptomatic anomalies of the aortic arch. *Surg Gynecol Obstet* 147:673-681
19. Canty TG Jr, Boyle EM Jr, Linden B et al (1997) Aortic arch anomalies associated with long gap esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 32:1587-1591
20. Cantrell JR, Guild HG (1964) Congenital stenosis of the trachea. *Am J Surg* 108:297-305
21. Wells TR, Gwinn JL, Landing BH, Stanley P (1988) Reconsideration of the anatomy of sling left pulmonary artery: the association of one form with bridging bronchus and imperforate anus. Anatomic and diagnostic aspects. *J Pediatr Surg* 23:892-898
22. Alboliras ET, Backer CL, Holinger LD, Mavroudis C (1996) Pulmonary artery sling—diagnostic and management strategy. *Pediatrics* 98[suppl]:530-535
23. Gikonyo BM, Jue KL, Edwards JE (1989) Pulmonary vascular sling: report of 7 cases and review of the literature. *Pediatr. Cardiol* 10:81-89
24. Finder JD (1997) Primary bronchomalacia in infants and children. *J Pediatr* 130:59-66
25. Bush A (1999) Left bronchial isomerism, normal atrial arrangement and bronchomalacia mimicking asthma: a new syndrome? *Eur Respir J* 14:475-477

26. Ide Y, Nemoto S, Ikeda T et al (2005) Successful implantation of a metal coronary angioplasty stent for bronchomalacia of the right tracheal bronchus associated with right isomerism complex in an early infant. *Kyobu Geka* 58:537-541
27. Rock MJ, Green CG, Pauli RM, Peters ME (1988) Tracheomalacia and bronchomalacia associated with Larsen syndrome. *Pediatr Pulmonol* 5:55-59
28. Stratton RF, Young RS, Heiman HS, Carter JM (1993) Fryns syndrome. *Am J Med Genet* 45:562-564
29. Markert ML, Majure M, Harville TO et al (1997) Severe laryngomalacia and bronchomalacia in Di George Syndrome and CHARGE association. *Pediatr Pulmonol* 24:364-369
30. Bertrand P, Navarro H, Caussade S et al (2003) Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 36:137-141
31. Lee SL, Cheung YF, Leung MP et al (2002) Airway obstruction in children with congenital heart disease: assessment by flexible bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 34:304-311
32. Sebening C, Jakob H, Tochtermann U et al (2000) Vascular tracheobronchial compression syndromes-experience in surgical treatment and literature review. *Thorac Cardiovasc Surg* 48:164-174
33. Chang AB, Boyce NC, Masters IB et al (2002) Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax* 57:935-938
34. Chugh K (2001) Difficult asthma. *Indian J Pediatr* 68[suppl 4]:S42-S47
35. Masters IB, Chang AB, Patterson L et al (2002) Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children. *Pediatr Pulmonol* 34:189-195
36. Cotton RT, Manoukian JJ (1986) Glottic and subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 94:21-59
37. Grillo HC (1982) Primary reconstruction of airway after resection of subglottic laryngeal and upper tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 33:3-18
38. Benjamin B (1993) Prolonged intubation injuries of the larynx: endoscopic diagnosis, classification and treatment. *An Otol Rhinol Laryngol Suppl* 160:1-15
39. Biemann Othersen H (1979) Intubation injuries of the trachea in children. Management and prevention. *Ann Surg* 5:601-606
40. Kovesi T, Rubin (2004) Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 126:915-925
41. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Schoorl M et al (2002) Esophageal atresia: historical evolution of management and results in 371 patients. *Ann Thorac Surg* 73:267-272
42. Field SK (2002) Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle? *Chest* 121:1024-1027
43. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL (2003) Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *The Cochrane Library*, Issue 4. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK

61 Broncoscopia operativa pediatrica:

I corpi estranei tracheobronchiali in età pediatrica

Angelo Gianni Casalini

■ DATI EPIDEMIOLOGICI
■ QUADRI CLINICI
■ ASPETTI RADIOLOGICI

■ QUADRI ENDOSCOPICI
■ STRATEGIA OPERATORIA
E TECNICA ENDOSCOPICA

L'estrazione di un corpo estraneo (un frammento di osso) dal bronco principale destro di un paziente di 63 anni da parte di Gustav Killian, nel 1897, mediante l'esofagoscopio di Rosenheim, viene considerata la nascita ufficiale della "Broncoscopia" (vedi capitolo sulla "Storia dell'endoscopia"); ancora oggi l'inalazione di un corpo estraneo costituisce una delle più importanti indicazioni alla broncoscopia operativa d'urgenza in modo particolare in campo pediatrico.

La gravità del quadro clinico che può seguire all'inalazione, l'imperizia dell'operatore, la mancata conoscenza della metodica endoscopica corretta e l'insufficiente dotazione di strumenti idonei, possono essere causa di complicazioni anche mortali. Da tutto questo deriva che tale intervento endoscopico, in modo particolare nei bambini, nei quali il quadro clinico può essere drammatico, deve essere gestito senza pericolose perdite di tempo, con gli strumenti corretti, in ambiente adatto e da personale adeguatamente addestrato.

■ DATI EPIDEMIOLOGICI

L'aspirazione di un corpo estraneo (CE) è la causa di morte di oltre 300 bambini ogni anno negli Stati Uniti [1] e rappresenta circa il 7% degli incidenti mortali nei bambini di età inferiore ai 4 anni [2]. In Olanda, su una popolazione di circa 15000000 di abitanti, nel 1987 furono diagnosticati 140 corpi estranei inalati in età pediatrica (<15 anni d'età) e ben 19 furono i decessi causati dall'aspirazione [3].

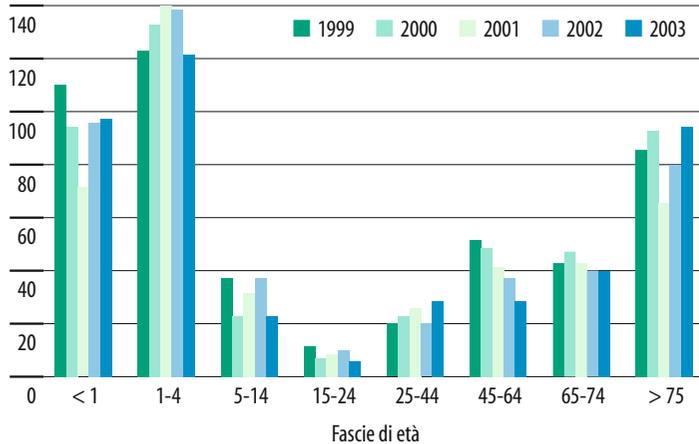
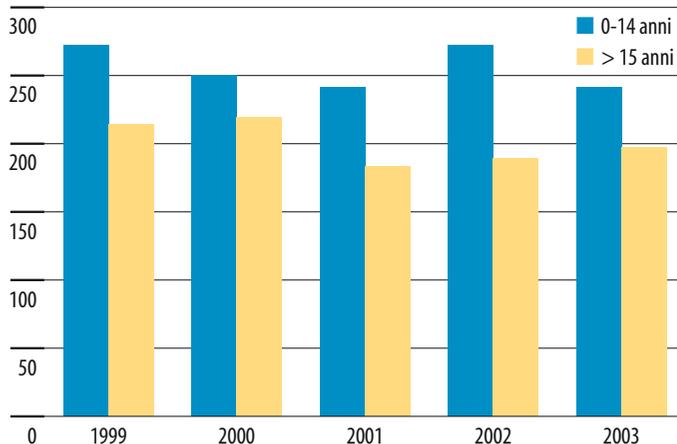
In Italia nel 2001 (<http://www.istat.it/dati/catalogo>) sono deceduti 29 bambini di età inferiore ai 4 anni, e 1 bambino di età compresa tra i 5 e i 9 anni. Complessivamente nello stesso anno sono deceduti 173 pazienti per inalazione e ingestione di cibo con soffocamento e 17 pazienti per inalazione e ingestione di altri oggetti con soffocamento.

I dati epidemiologici italiani relativi al numero dei ricoveri ospedalieri per inalazione di un corpo estraneo si possono ottenere dalla consultazione del sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo>) ricercando i codici utilizzati nella compilazione della SDO, e sono rappresentati nella Tabella 1.

Tabella 1. Dati rilevati dal sito www.ministerosalute.it relativi alle SDO degli anni 1999-2003

Diagnosi principale	Codice	1999	2000	2001	2002	2003
CE nella trachea	9340	72	53	45	64	39
CE in altra parte albero resp.	9348	63	90	82	74	66
CE nel bronco principale	9341	164	129	148	123	128
CE alb. resp. non specificato	9349	177	188	143	198	196
Totale		476	460	418	451	429

Come si può notare, in Italia (all'uscita del presente trattato sono disponibili i dati fino al 2003) si verificano oltre 400 casi/anno di inalazione di corpi estranei e, se si considerano le fasce di età colpite (Fig. 1), si può notare come il problema riguardi prevalentemente gli individui in età pediatrica (età <14 anni) (Fig. 2).

**Fig. 1.** Corpi estranei inalati in Italia suddivisi per fasce di età negli anni 1999-2003**Fig. 2.** Suddividendo i corpi estranei inalati in 2 fasce di età (<14 anni e >15 anni) si può notare come si tratti di un problema che interessa prevalentemente l'età pediatrica

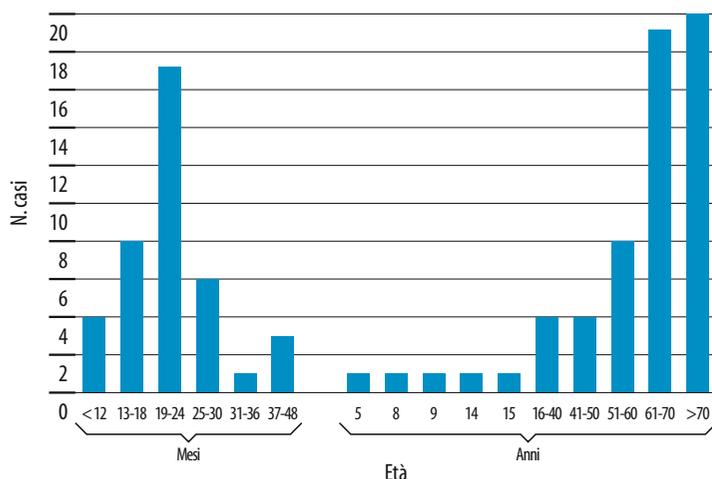


Fig. 3. Casistica del Servizio di Endoscopia Toracica di Parma dal 1980 al 2005 relativa ai corpi estranei inalati in età pediatrica e nel paziente adulto

Sicuramente una maggiore coscienza del problema e una migliore educazione sanitaria hanno portato anche in Italia, negli ultimi 30 anni, come segnalato in altre nazioni, ad una ridotta incidenza dell'evento [4] e ad un più corretto e tempestivo intervento diagnostico e terapeutico [5].

L'inalazione di un corpo estraneo si può verificare a tutte le età, ma sono soprattutto i bambini di età compresa tra 1 e 4 anni [6-8] e gli anziani [9] i soggetti nei quali si osserva più spesso; questi dati sono confermati anche dalla nostra esperienza di 46 corpi estranei inalati in età pediatrica e 56 nell'adulto diagnosticati presso il Servizio di Endoscopia Toracica di Parma (Fig. 3).

Le cause che predispongono il bambino all'inalazione di un corpo estraneo sono: la curiosità, che lo spinge a portare alla bocca qualunque oggetto, la vivacità, per cui i bambini giocano, corrono e ridono mentre mangiano, l'incompleta funzionalità del processo di masticazione, legata alla mancanza dei molari e dei premolari [10] e un'immaturità del meccanismo che coordina deglutizione e respirazione [11, 12]; a queste situazioni si possono aggiungere poi la disattenzione e l'imprudenza dei famigliari, soprattutto quando consentono ai bambini di mangiare le arachidi, che dai dati della letteratura e dalla nostra esperienza (25/46 casi) costituiscono il corpo estraneo più frequentemente inalato in età pediatrica; nell'adulto, invece, condizioni favorevoli sono costituite da: età avanzata, mancanza di denti, alcoolismo, malattie neurologiche o psichiatriche [9].

■ QUADRI CLINICI

L'inalazione di un corpo estraneo nel bambino si manifesta il più delle volte in modo drammatico con la cosiddetta "sindrome da penetrazione" caratterizzata da dispnea acuta, soffocamento, tosse violenta e talvolta vomito. Pur essendo la sensibilità di questo quadro clinico di presentazione particolarmente elevata, in quanto viene segnalato nelle varie casistiche tra l'80% e il 97%, la sua specificità è bassa, infatti si può manifestare la stessa sintomatologia anche in assenza di inalazione [13-15]. In qualche caso la sindrome da penetrazione può anche mancare o non essere particolarmente drammatica, a causa della modalità d'inalazione e delle caratteristiche del corpo estraneo o perché l'episodio si può svolgere in assenza di testimoni; per questo motivo la presenza di segni e sintomi sospetti, soprattutto in un bambino in età critica (10-36 mesi), deve indurre a sospettare la presenza di un corpo estraneo anche in caso di anamne-

si muta [10]. È molto importante che l'anamnesi raccolta dai genitori, talvolta dai nonni o comunque sia dalle persone che hanno assistito all'inalazione, sia discreta, accurata e condotta in modo da consentire di raccogliere più informazioni possibili sulla natura del corpo estraneo e sulle sue caratteristiche.

Il quadro clinico che consegue all'episodio asfittico acuto è variabile (Fig. 4). Drammaticamente, in alcune situazioni, la completa ostruzione delle vie aeree (laringe o trachea) è seguita da tosse insistente e violenta ma inefficace all'espulsione del CE, con asfissia acuta rapidamente mortale, che non consente alcun intervento terapeutico; in tali situazioni solo la manovra di Heimlich, eseguita prontamente e in modo corretto, potrebbe risolvere il problema. In altre situazioni la tosse violenta e insistente provoca l'espulsione del corpo estraneo, con risoluzione del quadro clinico [16].

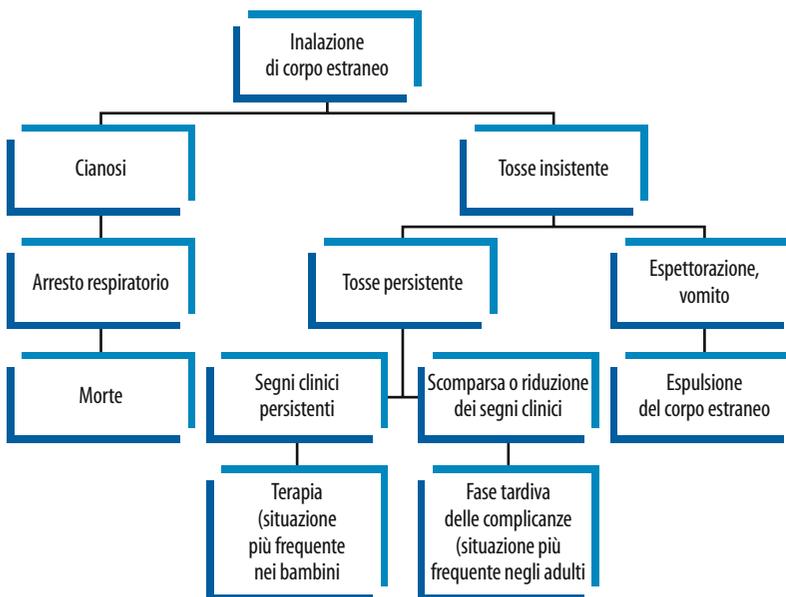


Fig. 4. Possibili conseguenze dell'inalazione di un corpo estraneo

Tra queste due situazioni estreme si collocano quadri clinici differenti che possono comparire a distanza variabile di tempo dall'episodio dell'inalazione e dipendono dall'età del paziente, dalla natura del corpo estraneo, dalle sue dimensioni e dal suo posizionamento a livello dell'albero tracheo-bronchiale.

In alcune situazioni la sintomatologia tussigena persiste e l'ostruzione con meccanismo a valvola di un bronco principale può provocare la progressiva iperinsufflazione parenchimale con comparsa di dispnea ingravescente (Fig. 5); questa è una delle manifestazioni cliniche più frequenti nei bambini, rara nell'adulto. In altri casi dopo un intervallo di tempo variabile, da caso a caso, da poche ore o giorni a settimane o mesi di silenzio clinico, il CE torna a dare segno di sé con le complicazioni a distanza.

Nel caso in cui la sintomatologia gradualmente si riduca fino a scomparire, è possibile una fase di quiescenza clinica anche protratta, cui seguono le complicanze tardive: broncopolmoniti, talvolta recidivanti [6], emottisi, asma bronchiale, ascesso polmonare, bronchiectasie (Fig. 6), atelettasia da ostruzione permanente di un ramo bronchiale da parte di tessuto di granulazione.



Fig. 5. Presenza di iperinsufflazione del polmone sinistro per presenza di grosso frammento di arachide che occludeva quasi completamente il bronco principale sinistro

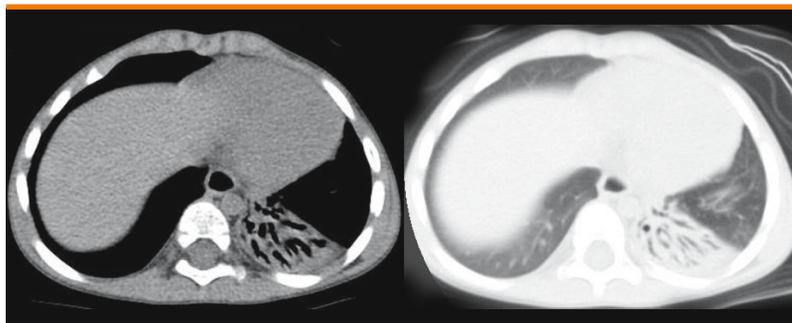


Fig. 6. Quadro TAC di un bambino di 28 mesi che aveva inalato frammenti di mandorla 5 mesi prima della broncoscopia. La TAC eseguita dopo la rimozione completa dei corpi estranei ha evidenziato bronchiectasie diffuse a tutto il lobo inferiore sinistro. Prima della rimozione il bambino ha avuto 3 focolai broncopneumonici localizzati al lobo inferiore sinistro

Queste complicazioni a distanza sono relativamente poco frequenti nel bambino, ma più frequenti nell'adulto [17]. Talvolta i CE possono spostarsi nell'albero bronchiale creando quadri clinici variabili, che possono indurre ad errori di interpretazione.

In alcuni rari casi i CE possono restare completamente silenti nell'albero bronchiale ed essere riscontrati come reperti occasionali nel corso di indagini eseguite per altra indicazione. Wood [18] segnala il riscontro di 10 corpi estranei clinicamente non sospettati (mancanza del dato anamnestico dell'inalazione) in 1054 esami endoscopici pediatrici, eseguiti per altre indicazioni.

L'esame clinico del paziente portatore di un CE nelle vie aeree può evidenziare una riduzione localizzata del MV, *wheezing*, stridore, oppure un reperto obiettivo aspecifico non orientativo di un'ostruzione localizzata: broncospasmo diffuso, ronchi e rantoli.

Una complicazione particolarmente temibile, anche perché può seguire ad una fase di apparente silenzio clinico, deriva dal fatto che il CE può muoversi nell'albero bronchiale, spontaneamente o con la tosse, essere espulso da un bronco principale (la dislocazione è resa possibile dal fatto che i bronchi dei bambini sono più elastici di quelli dell'adulto), collocarsi in trachea e qui provocare un'ostruzione acuta facendo drammaticamente precipitare il quadro clinico fino alla sindrome asfittica rapidamente mortale con arresto cardio-respiratorio [19]. Particolarmente pericolosi sono i grossi corpi estranei che si localizzano in trachea e che possono anche provocare l'occlusione completa (Fig. 7).

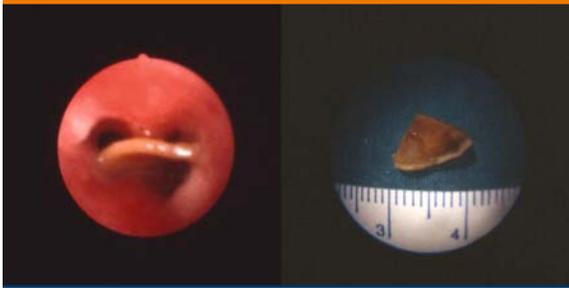


Fig. 7. Questo bambino di 26 mesi aveva inalato 24 ore prima del ricovero in ospedale un grosso frammento di guscio di pistacchio che fortunatamente si era collocato longitudinalmente nella trachea; le grosse dimensioni del corpo estraneo (circa 1 cm) avrebbero potuto occludere completamente il lume tracheale

Solo una broncoscopia urgente eseguita con broncoscopio rigido potrebbe risolvere questo quadro drammatico e a nulla valgono in questa situazione l'esecuzione della tracheotomia o l'intubazione del paziente, purtroppo talvolta erroneamente eseguite senza una valutazione endoscopica preliminare!

Da quanto detto è evidente la necessità di un tempestivo intervento diagnostico e terapeutico, ogni qualvolta vi sia il sospetto anamnestico o clinico di un'inalazione; i segni e i sintomi possono non essere orientativi ed è quindi indispensabile eseguire la broncoscopia per pervenire ad una diagnosi di certezza [14, 20].

ASPETTI RADIOLOGICI

L'esame Rx del torace nelle 2 proiezioni è generalmente il primo accertamento cui viene sottoposto un paziente con sospetto CE inalato.

I CE radio-opachi (Figg. 8, 9) vengono facilmente evidenziati ad un Rx torace standard ma sono infrequenti (2 su 46 nella nostra esperienza).

La maggior parte dei CE sono costituiti da materiale organico o sono di plastica e pertanto radio-trasparenti e quindi dovranno essere ricercati i segni radiologici indiretti orientativi della presenza del CE; i quadri radiologici possono evidenziare "*air trapping*", *shift* del media-



Fig. 8. Corpo estraneo metallico (punta di una penna biro) localizzato all'imbocco del bronco intermedio in un bambino di 8 anni

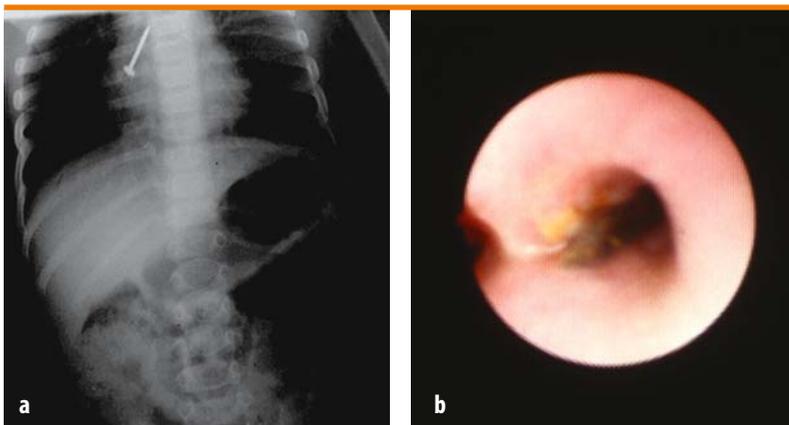


Fig. 9 a, b. (a) Grosso chiodo inalato da una bambina di 10 mesi e localizzato a livello dell'emistema bronchiale destro; la bambina dopo l'inalazione era completamente asintomatica e pertanto l'esame radiologico è stato eseguito includendo l'addome pensando che il corpo estraneo potesse essere stato ingerito (riprodotto da [42], con permesso). (b) La foto endoscopica documenta la presenza del chiodo a carico del bronco principale destro

stino, atelettasia, reperti aspecifici di focolaio broncopneumonico, pneumotorace o risultare apparentemente normali con le tecniche standard [21]. In caso di dato anamnestico orientativo dell'inalazione di un CE radio-trasparente e di esame radiologico standard non significativo è opportuna l'esecuzione di indagini radiologiche più mirate in grado di svelare un'ostruzione bronchiale a "valvola". I segni dell'"*air trapping*" talvolta possono essere evidenziati solo con metodiche radiologiche specifiche: in particolare l'esecuzione dell'Rx torace in inspirazione ed espirazione può evidenziare i segni dell'iperdistensione in fase espiratoria del polmone sede del CE (Fig. 10). In caso di difficoltà ad eseguire in modo corretto l'Rx torace in inspirazione ed espirazione a causa della possibile tachipnea e della scarsa collaborazione del bambino potrà essere eseguito l'esame radiologico in decubito laterale o un controllo dinamico in fluoroscopia; alcuni autori ritengono che la fluoroscopia dovrebbe essere l'indagine radiologica iniziale in caso di sospetto corpo estraneo [7]. In caso di dato anamnestico sicuro di inalazione l'esame radiologico non è utile e può costituire una pericolosa perdita di tempo [7]; in 57 casi (14,4%) di un'ampia casistica [21] di 400 corpi estranei inalati in età pediatrica, l'esame radiologico non è stato eseguito per non dilazionare la rimozione del corpo estraneo.

L'esame radiologico del torace può essere significativo nel 65%-70% dei casi [21, 22].

Un Rx torace normale non esclude quindi la presenza di un CE [14] e se presente il sospetto clinico [23] deve essere eseguita una broncoscopia diagnostica [6, 15, 16, 24]; l'indagine dia-

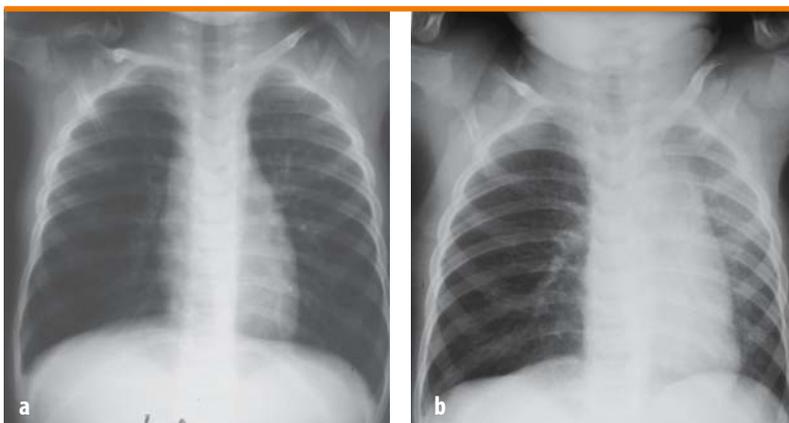


Fig. 10 a, b. (a) L'Rx torace di sinistra eseguito in inspirazione non evidenzia alterazioni di rilievo. (b) L'esame Rx di destra, eseguito in espirazione, evidenzia iperdistensione del polmone destro suggestiva per una ostruzione del bronco principale con "meccanismo a valvola"

gnostica può essere eseguita con il fibrobroncoscopio riservando il broncoscopio rigido, che deve però essere immediatamente disponibile, alle manovre operative di estrazione in caso di conferma del sospetto [24, 25].

Una frequenza di circa il 15% [6, 16, 23] di esami endoscopici negativi giustifica l'esecuzione di un'endoscopia al fine di evitare le possibili gravi complicazioni immediate o a distanza di un corpo estraneo ignorato.

■ QUADRI ENDOSCOPICI

L'emisistema bronchiale destro, a causa di una minore angolazione del bronco principale rispetto all'asse tracheale è generalmente più spesso sede di localizzazione del CE [6, 8, 22, 26, 27].

I quadri endoscopici dipendono dalla natura del CE e dal tempo intercorso tra l'inalazione e il riscontro endoscopico; in particolare i CE di natura organica possono stimolare una risposta infiammatoria con formazione di tessuto di granulazione, che tende ad inglobare il CE; questo tipo di risposta infiammatoria è particolarmente rapida e vivace nei confronti delle arachidi e si evidenzia già 2-3 giorni dopo l'avvenuta inalazione.

In alcune circostanze la rimozione può essere difficoltosa e provocare sanguinamento; in letteratura sono segnalati rari casi di utilizzo del laser [28] per rimuovere il tessuto di granulazione e per liberare il CE; molto raramente il CE non è rimuovibile con le pinze del broncoscopio a causa delle dimensioni, della sede periferica, e del rischio di danneggiare la parete tracheale o bronchiale. In questi rari casi si pone l'indicazione alla rimozione chirurgica.

■ STRATEGIA OPERATORIA E TECNICA ENDOSCOPICA

La strategia da adottare dipende dal quadro clinico e dalla natura del corpo estraneo [24]. Anche se molti corpi estranei non si presentano con il quadro clinico dell'emergenza, il sospetto della presenza di corpo estraneo nelle vie aeree, soprattutto in un bambino, deve indurre ad una rapida rimozione dello stesso senza inutili e pericolosi ritardi per le possibili complicanze che questo può provocare: reazioni flogistiche, lesioni della trachea o dei bronchi da parte di oggetti appuntiti o taglienti, modificazioni del corpo estraneo stesso, che, ad esempio se di natura vegetale, può gonfiarsi e peggiorare l'ostruzione, può muoversi spontaneamente o con la tosse e rendere drammatico il quadro clinico [19].

L'esame endoscopico deve essere eseguito in una sala operatoria attrezzata con l'assistenza dell'anestesista e con tutta la dotazione endoscopica necessaria. La tecnica endoscopica deve avere come finalità l'uso dello strumento che dà più garanzie di successo, riducendo al minimo i rischi legati alla rimozione del corpo estraneo. Questi rischi consistono nell'incapacità di afferrare il CE in modo sicuro, nella possibilità di perderlo durante la rimozione e nelle complicazioni che possono seguire, ad es. emottisi grave [29]. Inoltre un altro obiettivo fondamentale dovrà essere quello di garantire una buona ventilazione del paziente durante la manovra considerando che questa può essere difficoltosa, lunga e non priva di rischi.

Nonostante gli straordinari miglioramenti apportati allo strumento flessibile, il broncoscopio rigido (Fig. 11) rimane lo strumento di elezione per rimuovere i corpi estranei inalati in età pediatrica [6, 16, 24, 30-32].

Le caratteristiche che lo rendono di elezione sono costituite dal fatto che è ventilante e non ostruente come il fibrobroncoscopio, e garantisce quindi un ottimo controllo delle vie aeree; è inoltre dotato di pinze per CE in grado di affrontare qualunque situazione (Fig. 12).



Fig. 11. Strumentazione completa per la broncoscopia pediatrica della ditta Storz



Fig. 12. Alcune pinze da corpi estranei in dotazione al broncoscopio rigido pediatrico Storz; quella centrale è la pinza ottica "da arachidi"

In particolare la pinza ottica "da arachidi" per la conformazione avvolgente delle valve consente un'agevole e valida presa di quasi tutti i corpi estranei purché localizzati in trachea o nei bronchi principali, in quanto le sue dimensioni non consentono di raggiungere i bronchi segmentari; il broncoscopio rigido costituisce quindi il gold standard nella rimozione dei corpi estranei in età pediatrica.

Negli ultimi 30 anni sono stati apportati perfezionamenti alla strumentazione rigida con minore incidenza di complicazioni legate alle manovre di asportazione dei CE [33]. Le percentuali di successo nella rimozione dei CE con il broncoscopio rigido sono prossime al 100% [16, 32].

In letteratura vi sono molte segnalazioni a favore dell'utilizzo del fibrobroncoscopio per la rimozione dei corpi estranei inalati, in modo particolare nell'adulto [34, 35]. Anche secondo la nostra esperienza questo strumento si è rivelato valido e sicuro in questa situazione [36], tuttavia altri autori considerano il broncoscopio rigido lo strumento di prima scelta anche in questo tipo di paziente [37]. Nella nostra esperienza di endoscopia bronchiale pediatrica abbiamo provveduto alla rimozione di un corpo estraneo con il fibrobroncoscopio solo in 3 casi (Fig. 13) e con successo, però sempre vi era la disponibilità immediata del broncoscopio rigido in caso di fallimento; in altre situazioni è servito come strumento complementare al broncoscopio rigido.

Secondo il nostro punto di vista, non si dovrebbe ritenere il fibrobroncoscopio un'alternativa all'uso del broncoscopio rigido come vorrebbero alcuni autori, ma un completamento della metodica endoscopica che, in determinate situazioni, permette di risolvere problemi che sa-

rebbero più complessi con il broncoscopio rigido.

Il FBS può essere considerato nella valutazione preliminare del paziente per una conferma diagnostica [18, 24] o come strumento complementare, ad esempio nella rimozione di piccoli CE localizzati in rami segmentari soprattutto se a carico dei lobari superiori; va ricordato che il FBS con diametro di 4,5 mm può essere introdotto nei broncoscopi rigidi con diametro interno >5,5 mm e che quindi è possibile combinare la versatilità del FBS e la sua dotazione di piccole pinze biottiche e da corpi estranei alla sicurezza che offre il broncoscopio rigido nel controllo delle vie aeree.

Dopo aver indotto l'anestesia generale ed eseguito l'anestesia locale, viene effettuata una broncoscopia preliminare con fibrobroncoscopio con lo scopo di completare l'anestesia locale mirata, sotto controllo visivo, di laringe e trachea e di ispezionare accuratamente l'albero tracheo-bronchiale per confermare il sospetto diagnostico. In caso di conferma l'anestesista completa l'anestesia generale e l'esame prosegue con l'introduzione del broncoscopio rigido; è bene che l'introduzione del broncoscopio rigido sia condotta con l'ottica inserita per visualizzare meglio laringe e trachea. La scelta del diametro dello strumento andrà fatta considerando l'età del bambino [38]. L'esplorazione dell'albero tracheo-bronchiale consente di stabilire con esattezza la localizzazione del corpo estraneo, la sua forma, le dimensioni e i possibili danni provocati a carico della parete tracheale o bronchiale, che potrebbero renderne difficoltosa la rimozione e valutare in base alla localizzazione e alla natura e forma dello stesso quale sia la pinza più idonea per l'estrazione. In molte situazioni la pinza dopo aver afferrato il corpo estraneo non riesce a passare attraverso il broncoscopio ed è pertanto indispensabile rimuovere broncoscopio e pinza ottica insieme procedendo ad una rapida reintroduzione del broncoscopio dopo aver rimosso la pinza con il corpo estraneo. La maggior parte dei corpi estranei sono localizzati nei bronchi principali e sono quindi relativamente facili da afferrare con la pinza. Occorre molta cautela nelle manovre di rimozione per evitare alcuni possibili rischi: la frantumazione, il dislocamento più in periferia del corpo estraneo o la perdita dello stesso a livello glottico.

Pertanto anche se è possibile rimuovere con successo un CE con il FBS, riteniamo che la metodica ottimale richieda l'uso del broncoscopio rigido da parte di endoscopisti esperti; la manovra deve essere sempre eseguita con la disponibilità di tutta la strumentazione per la broncoscopia rigida e in una sala operatoria o endoscopica attrezzata per fronteggiare tutte le possibili complicazioni; non meno importante, tutto quanto andrà deciso in pieno accordo con il medico anestesista, con il quale adottare la strategia di trattamento migliore [39, 40].

Se s'interviene prontamente, solo in rarissime situazioni è necessario ricorrere al chirurgo per rimuovere il CE; in un'ampia revisione della letteratura riguardante ben 6393 pazienti adulti e in età pediatrica [41], solo 161 (2,5%) richiesero una toracotomia (102 pazienti una broncotomia e 59 una resezione parenchimale).

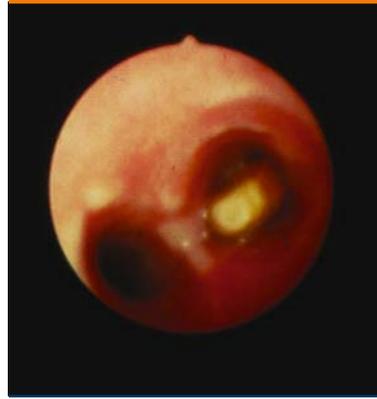


Fig. 13. Questo bambino di 23 mesi aveva inalato un seme di mais 10 giorni prima del ricovero; la tosse persistente che non recedeva e il dubbio da parte dei genitori dell'avvenuta inalazione hanno portato ad una broncoscopia diagnostica di conferma; il corpo estraneo è stato rimosso con facilità con il FBS e con una pinza biottica "a denti di cocodrillo". Riprodotto da [42], con permesso

BIBLIOGRAFIA

1. National Safety Council (ed) (1991) Accident facts. National Safety Council, Chicago
2. Mantor PC, Tuggle DW, Tunell WP (1989) An appropriate negative bronchoscopy rate in suspected foreign body aspiration. *Am J Surg* 158:622-624
3. CBS Diagnose-statistiek, Ziekenhuizen (1987) Central Bureau Statistics, Diagnoses in Hospitals. SDU The Hague, The Netherlands
4. Kenna MA, Bluestone CD (1988) Foreign bodies in the air and food passages. *Pediatr Rev* 10:25-31
5. Puterman M, Gorodischer R, Leiberman A (1982) Tracheobronchial foreign bodies: the impact of a postgraduate educational program on diagnosis, morbidity and treatment. *Pediatrics* 70:96-98
6. Wolach B, Raz A, Weinberg J et al (1994) Aspirated foreign bodies in the respiratory tract of children: eleven years experience with 127 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 30:1-10
7. Tan HK, Brown K, McGill T et al (2000) Airway foreign bodies (FB): a 10-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 56:91-99
8. Aytac A, Yurdakul Y, Ikiizer C et al (1977) Inhalation of foreign bodies in children. Report of 500 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74:145-151
9. Limper AH, Prakash UBS (1990) Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med* 112:604-609
10. Donato L, Weiss L, Bing J, Schwarz E (2000) Corps étrangers trachéobronchiques. *Arch Pediatr* 7[suppl 1]:56-61
11. Logemann JA (1988) Swallowing physiology and pathophysiology. *Otolaryngol Clin North Am* 1:613-623
12. Sasaki CT, Isaacson G (1988) Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 21:613-623
13. Martinot A, Deschildre A, Brichet A, Leclerc F (1999) Indications de l'endoscopie bronchique en cas de suspicion de corps étranger tracheo-bronchique de l'enfant. *Rev Mal Respir* 16:673-678
14. Hoeve LJ, Rombout J, Pot DJ (1993) Foreign body aspiration in children. The diagnostic value of signs, symptoms and pre-operative examination. *Clin Otolaryngol* 18:55-57
15. Barrios Fontoba JE, Gutierrez C, Lluna J et al (1997) Bronchial foreign body: should bronchoscopy be performed in all patients with a choking crisis? *Pediatr Surg Int* 12:118-120
16. Black RE, Johnson DG, Matlak ME (1994) Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children. *J Pediatr Surg* 29:682-684
17. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C et al (1999) Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest* 115:1357-1362
18. Wood R, Postma D (1988) Endoscopy of the airway in infants and children. *J Pediatr* 112:1-6
19. Weissberg D, Schwartz I (1987) Foreign Bodies in the tracheobronchial tree. *Chest* 91:730-733
20. Svensson G (1985) Foreign bodies in the tracheobronchial tree. Special references to experience in 97 children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 8:243-251
21. Mu L, Sun D, Ho P (1990) Radiological diagnosis of aspirated foreign bodies in children: review of 343 cases. *J Laryngol Otol* 104:778-782
22. Zerella JT, Dimler M, McGill LC, Pippus KJ (1998) Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. *J Pediatr Surg* 33:1651-1654
23. Hutchinson L, Holinger LD (1990) Aspirated foreign bodies: Keep a high index of suspicion. *J Respir Dis* 11:997-1004
24. Martinot A, Closset M, Marquette CH et al (1997) Indications for flexible versus rigid Bronchoscopy in Children with suspected foreign-body aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1676-1679
25. Wood RE, Gauderer MWL (1984) Flexible fiberoptic bronchoscopy in the management of tracheobronchial foreign bodies in children: the value of a combined approach with open tube bronchoscopy. *J Ped Surg* 6:693-698
26. Skoulakis CE, Doxas PG, Papadakis CE et al (2000) Bronchoscopy for foreign body removal in children. A review and analysis of 210 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 53:143-148
27. Inci I, Ozcelik C, Ulku R et al (1998) Tracheobronchiale foreign bodies aspirations in children. A retrospective analysis of 980 patients. *J Bronchology* 5:104-109
28. Picard E, Amir G, Springer C et al (1996) The therapeutic approach to inflammatory pseudopolyps associated with a foreign body: report of three cases and review of the literature. *J Bronchology* 3:47-50
29. Rees JR (1985) Massive Hemoptysis associated with foreign body removal. *Chest* 88:475-476
30. Martinot A, Marquette CH, Ramon P, Leclerc F (2000) Foreign body aspiration in childhood: management algorithm. *Eur J Emerg Med* 7:163-165
31. Bodart E, de Bilderling G, Tuerlinckx D, Gillet JB (1999) Foreign body aspiration in childhood: management algorithm. *Eur J Emerg Med* 6:21-25

32. Mu L, He P, Sun D (1991) Inhalation of foreign bodies in chinese children: a review of 400 cases. *Laryngoscope* 101:657-660
33. Inglis AF, Wagner DV (1992) Lower complication rates associated with bronchial foreign bodies over the last 20 years. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:61-66
34. Cunanan OS (1978) The flexible fiberoptic bronchoscope in foreign body removal. Experience in 300 cases. *Chest* 73:725-726
35. Metha AC, Dasgupta A (1997) Bronchoscopic approach to tracheobronchial foreign bodies in adults. Pro-flexible bronchoscopy. *J Bronchology* 4:173-178
36. Casalini A, Consigli GF, Ferrari L et al (1984) Corpi estranei endobronchiali e fibrobroncoscopio. *Min Pneumol* 23:383-388
37. Diaz-Jimenez JP (1997) Bronchoscopic approach to tracheobronchial foreign bodies in adults. Pro-rigid bronchoscopy. *J Bronchology* 4:168-172
38. Benjamin B (1981) *Atlas of pediatric endoscopy*. Oxford University Press, Oxford
39. Kosloske AM (1982) Bronchoscopic extraction of aspirated foreign bodies in children. *Am J Dis Child* 136:924-927
40. Benjamin B (2000) Anesthesia for pediatric airway endoscopy. *Otolaryngol Clin North Am* 33:29-47
41. Marks SC, Marsh BR, Dudgeon DL (1993) Indications for open surgical removal of airway foreign bodies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102:690-694
42. Casalini AG (2002) Corpi estranei tracheobronchiali in età pediatrica. In: Mirabile L (ed) *Ostruzioni respiratorie in età pediatrica*. Poletto Editore, Vermezzo, pp 184-195

- INTRODUZIONE
- STRUMENTAZIONE: BRONCOSCOPIA RIGIDA VERSUS BRONCOSCOPIA FLESSIBILE
- APPLICAZIONE ALLA PATOLOGIA TRACHEO-BRONCHIALE DELLA FOTORESEZIONE LASER-ASSISTITA
 - Stenosi sottoglottiche e tracheali
Caso clinico 1
 - I granulomi
Caso clinico 2
 - La papillomatosi
Caso clinico 3
 - Gli angiomi

■ INTRODUZIONE

Sebbene l'utilizzazione del laser in ambito medico risalga ai primi anni '60, l'acquisizione di tale metodica sull'apparato respiratorio è relativamente recente.

La prima applicazione del laser CO₂ sulle basse vie aeree è stata descritta da Strong [1] e dai suoi collaboratori nel 1973, mentre risale al 1979 la prima utilizzazione dell'argon laser da parte di Godard [2].

Le successive esperienze hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei laser sull'albero tracheobronchiale. Oggi le moderne tecniche di broncoscopia laser rappresentano una valida alternativa alle tecniche chirurgiche convenzionali, fornendo, soprattutto, uno strumento in grado di migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da malattie in fase terminale.

I laser che possono essere utilizzati nell'apparato respiratorio sono schematizzati a seconda delle loro caratteristiche nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche tecniche per tipologia di laser

Caratteristiche tecniche	Tipologia laser			
	Laser CO ₂	YAG	Argon	KTP
Lunghezza d'onda	10600	1060	488-514	532
Sistema broncoscopico	Rigido	Rigido o flessibile	Rigido o flessibile	Rigido o flessibile
Assorbimento tissutale	Alto	Basso	Selettivo (alto per il sangue)	Selettivo (alto per il sangue)
Penetrazione tissutale	0,1 mm	4,0 mm	1,0 mm	1,0 mm
Coagulazione	Bassa	Alta	Media	Media
Taglio	Alto	Basso	Basso	Basso

I laser più frequentemente utilizzati nel tratto respiratorio anche per l'età pediatrica sono comunque il CO₂ e lo YAG laser.

Il laser CO₂ possiede un raggio che viene indirizzato sulla lesione grazie ad un sistema di specchi che si trovano in un braccio articolato; il suo uso è comunque limitato ad una strumentazione per broncoscopia rigida. Il suo maggior impiego, come riporta Rebeiz [3] nel 1996, è relativo alle lesioni della laringe e della trachea prossimale. Va, comunque, rammentato che il laser CO₂ ha una lunghezza d'onda fortemente assorbita dall'acqua e che tale caratteristica non consente una profonda penetrazione tissutale. Il trattamento delle lesioni vascolari non è consigliabile dal momento che non è in grado di produrre emostasi se i vasi hanno un diametro maggiore di 0,5 mm [4].

Lo YAG laser non presenta i succitati limiti e viene considerato lo strumento migliore nel trattamento delle basse vie aeree [5]. Il raggio laser viene condotto alla lesione grazie ad un filamento di quarzo attraverso un endoscopio rigido/flessibile; i vantaggi principali che ne derivano sono una maggiore penetrazione nei tessuti e la migliore capacità di coagulazione, oltre una più idonea attività emostatica sui vasi. I principali svantaggi, invece, sono l'imprevedibile reazione con i tessuti circostanti e la difficoltà nel determinare la profondità di penetrazione.

Anche laser a differente lunghezza d'onda, quali l'argon ed il KTP, sono stati utilizzati sulle basse vie aeree; il vantaggio della loro applicazione è che possiedono una lunghezza d'onda che consente il passaggio del raggio in una fibra di quarzo di dimensioni oltremodo piccole, pari a circa ~20 µm; ciò rende tale strumentazione particolarmente idonea nell'ambito pediatrico. Purtroppo, la scarsa prevedibilità dell'interazione con i tessuti circostanti, ha fatto sì che la loro applicazione fosse sempre più limitata e ridotta.

■ STRUMENTAZIONE: BRONCSCOPIA RIGIDA VERSUS BRONCSCOPIA FLESSIBILE

La foto-resezione laser-assistita dei tessuti può essere effettuata attraverso una strumentazione per broncoscopia rigida o flessibile.

I sistemi per broncoscopia rigida consentono una più agevole ventilazione, una migliore aspirazione dei vapori e dei materiali oltre ad offrire la possibilità di poter asportare frammenti di tessuto di congrue dimensioni. È la tecnica di elezione nel trattamento delle lesioni vascolari perché contestualmente è possibile la simultanea applicazione di ventilazione, aspirazione e foto-coagulazione. Questa metodica non permette però di trattare le lesioni distali dell'albero tracheo-bronchiale. Tali lesioni possono essere raggiunte attraverso un sistema flessibile con un contatto diretto del raggio laser con la zona da trattare; purtroppo è questa una tecnica che necessita tempi d'impiego maggiori e che si accompagna ad ablazioni tissutali di dimensioni inferiori.

■ APPLICAZIONE ALLA PATOLOGIA TRACHEO-BRONCHIALE DELLA FOTORESEZIONE LASER-ASSISTITA

Dopo gli studi di Polany [6] (1970) e di Strong [7] (1974), il laser è divenuto lo strumento preferito nel trattamento di alcune lesioni tracheo-bronchiali anche in età pediatrica. Le lesioni trattabili sono indicate nei prospetti seguenti.

- Lesioni tracheo-bronchiali benigne
 1. Stenosi sottoglottiche e tracheali
 2. Granulomi
 3. Papillomatosi
 4. Tumori benigni (emangiomi, lipomi, mioblastomi, condromi, amartomi, istiocitomi, schwannomi)

- Lesioni tracheo-bronchiali maligne
 1. Tumori carcinoidi
 2. Carcinomi broncogenici
 3. Neoplasie metastatiche (linfomi)

Per quanto attiene le lesioni benigne, esse sono di gran lunga le più frequenti e quelle in cui la nostra esperienza è maggiore; per le lesioni maligne, considerata la loro rarità in età pediatrica, vengono citate per mero spirito di completezza.

Stenosi sottoglottiche e tracheali

Caso clinico 1

Paziente di due mesi di vita che viene alla nostra attenzione per distress respiratorio insorto progressivamente; il bambino è degente in reparto di patologia neonatale dopo aver subito intervento di correzione per tetralogia di Fallot. Le condizioni respiratorie impongono reintubazione, prima di procedere viene effettuata fibroendoscopia che evidenzia stenosi concentrica del terzo superiore della trachea (Fig. 1). Si procede alla esecuzione di progressive dilatazioni che forniscono parziale miglioramento delle condizioni cliniche, la recidiva della stenosi dopo estubazione impone a distanza necessità di trattamento con chirurgia laser, attraverso esecuzione di incisioni radiali dell'area stenotica, e progressive dilatazioni. I controlli endoscopici successivi hanno assicurato adeguata pervietà della via aerea (Fig. 2), tali parametri sono stati confortati da opportuni valori dei volumi e delle pressioni respiratorie accertati con spirometria.

Le stenosi sottoglottiche e tracheali, possono essere di natura congenita o acquisita. Per quanto attiene le stenosi sottoglottiche (classificazione e trattamento), si rinvia al capitolo sui quadri clinico-endoscopici in questa sezione pediatrica.

Le *stenosi tracheo-bronchiali congenite* possono insorgere come diaframmi, a livello dei bronchi principali, nei pazienti affetti da bronco-displasia; oppure come stenosi dei rami intermedi, nei lattanti affetti dalla malattia da membrane ialine, trattati a lungo con ventilazione assistita. Il precoce trattamento con il laser CO₂ di tali lesioni, evita alcune gravi sequele polmonari poiché consente di migliorare il drenaggio delle secrezioni e la ventilazione polmonare, permettendo un miglioramento della prognosi.



Fig. 1. Stenosi concentrica del 3° superiore della trachea conseguente ad intubazione prolungata



Fig. 2. Stesso caso della Figura 1 dopo trattamento laser e progressive dilatazioni

Le *stenosi acquisite*, sono usualmente secondarie al trauma successivo ad un'intubazione prolungata, all'uso eccessivo e traumatico delle sonde per aspirazione delle secrezioni, o all'esito cicatriziale di una tracheostomia; a volte, malattie sistemiche quali l'amiloidosi, la granulomatosi di Wegener, le policondriti, la tubercolosi, possono dar luogo a significative riduzioni del calibro tracheale. L'utilizzazione del laser CO₂ consente una completa vaporizzazione del tessuto cicatriziale con adeguato ripristino del calibro della via aerea.

Le *stenosi concentriche* e quelle di natura *diaframmatica*, che hanno un'altezza inferiore a 2,5-3 mm, sono quelle che rispondono meglio al trattamento. Le stenosi multiple, con cicatrici anulari associate eventualmente a tracheomalacia [8], ad interessamento laringeo o a ricorrenti episodi infettivi di natura batterica, sono quelle meno rispondenti al trattamento laser. Nel 1987, Shapshay ed altri, usarono sia lo YAG che il CO₂ laser, introducendo la tecnica delle *incisioni radiali* sull'area stenotica accoppiata a successiva dilatazione. Attraverso queste incisioni radiali, vengono preservate delle isole di epitelio normale tra un'incisione e l'altra, consentendo una più facile riepitelizzazione del tratto respiratorio. Le incisioni vengono effettuate lungo l'area stenotica usualmente ad ore 9, 12 e 3. Per evitare la recidiva della stenosi, è opportuno ridurre al minimo l'energia del raggio laser in modo da limitare il più possibile il trauma sui tessuti circostanti. La potenza media consigliata per il CO₂ laser è quella pari a 5-6 Watt in modalità superpulsata.

La dilatazione delle aree stenotiche dopo l'incisione radiale con il laser, viene effettuata utilizzando cateteri per angioplastica di calibro opportuno. Il pallone di questi cateteri viene posizionato sotto controllo fluoroscopico, quindi si provvede ad insufflare per due o tre minuti una pressione all'interno del palloncino prossima a quella massima, onde produrre un progressivo incremento dimensionale del lume aereo. Il ripristino di un calibro del 70%-80% è già considerabile un buon successo.

I granulomi

Caso clinico 2

Paziente di 18 mesi di vita che giunge al dipartimento di emergenza del nostro ospedale con difficoltà respiratoria e storia sospetta per inalazione di corpo estraneo, la radiografia del torace evidenzia chiaro quadro disventilatorio del polmone destro. Si procede a tracheobroncoscopia d'urgenza che consente la visualizzazione di grossa formazione granulomatosa occludente in ma-

niera pressoché completa il bronco principale di destra che viene asportata, senza rilevare nel suo contesto alcun corpo estraneo. L'esame istologico ed il successivo test di linfoproliferazione effettuato sul siero hanno confermato la diagnosi di processo primario tubercolare; l'inizio della idonea terapia e i successivi trattamenti endoscopici della lesione mucosa si sono accompagnati a risoluzione del quadro clinico senza esito alcuno.

I *granulomi* hanno un'eccellente risposta al trattamento laser; possono essere di due tipi: post-traumatici (da intubazione, tracheotomia o esiti della presenza di corpi estranei) o di natura tubercolare. La Figura 3 mostra un granuloma tracheale da cannula tracheotomica pre- e post-trattamento laser. I risultati terapeutici del trattamento laser si possono apprezzare clinicamente alla radiografia del torace e ad una broncoscopia di controllo a 4-6 settimane dopo il trattamento. I granulomi tubercolari, eliminati con trattamento laser, permettono dopo tre mesi di terapia antitubercolare, di ottenere un controllo completo dell'infezione. L'ablazione del granuloma fornisce quasi immediatamente un miglioramento del quadro clinico polmonare.

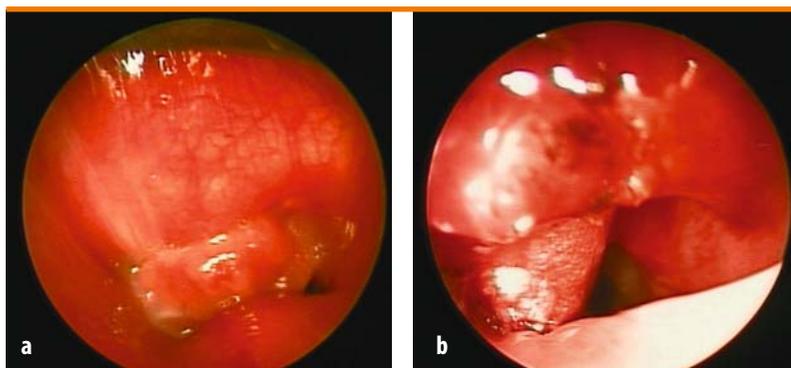


Fig. 3 a, b. (a) Granuloma da cannula tracheotomica. (b) Stesso caso dopo laserterapia

La papillomatosi

Caso clinico 3

Bambino di due anni, giunto alla nostra osservazione dopo essere stato tracheostomizzato nel paese di origine, presenta formazioni papillomatose multiple che coinvolgono la laringe in toto. Stante la tracheostomia da circa 1 mese netto peggioramento delle condizioni respiratorie; alla valutazione tracheo-broncoscopica numerose formazioni riducono lo spazio sottoglottico e tracheale in maniera significativa. Si procede, pertanto a trattamento ablativo con laser CO₂ al fine del ripristino di un calibro adeguato della via aerea. I trattamenti sono stati ripetuti nel primo anno con ricorrenza bimestrale, il successivo impiego topico della vistide B, ha ridotto significativamente la ricorrenza dei trattamenti, consentendo un corretto accrescimento del bambino ed un miglior controllo sulla malattia.

La possibile estensione di una papillomatosi laringea all'albero tracheobronchiale è spesso, soprattutto in età pediatrica, una sequela della tracheotomia dal momento che questa procedura ne favorisce la disseminazione. L'evoluzione di questa patologia, è particolarmente imprevedibile e capricciosa; i trattamenti sperimentati nel corso degli anni sono stati numerosi quali, ad esempio: il 5-fluoro-uracile per via topica sulla cannula tracheostomica; o gli antitumorali quali il metotressato e la bleomicina, per via sistemica, senza però incisivi miglioramenti. Il principale trattamento resta quello sintomatico e consiste nell'exeresi delle formazioni papillomatose ed il successivo trattamento con il laser CO₂. Particolarmente attento deve essere il con-

trollo sui vapori prodotti in seguito alla foto-resezione, dal momento che questi sono ricchi di elementi potenzialmente virulenti che possono indurre “colonizzazione metastatica” nel paziente e negli operatori sanitari.

Nella nostra esperienza risulta essere presente una buona risposta al trattamento combinato laser CO₂ ed applicazione topica di vistide B; purtroppo, la casistica a nostra disposizione è ancora esigua per poter fornire indicazioni più certe.

Gli angiomi

L'interessamento della trachea da parte di questo tipo di patologia rappresenta spesso un'estensione in senso distale di una neoformazione angiomatosa che si manifesta prevalentemente a livello sottoglottico.

Varie sono state le possibilità terapeutiche (farmacologiche, chirurgiche, radioterapiche) proposte nel corso degli anni; la scelta è comunque secondaria all'estensione della patologia, all'eventuale coinvolgimento di altre strutture e all'entità della difficoltà respiratoria associata.

Il laser CO₂ è stato applicato al trattamento di queste formazioni per la prima volta nel 1980 da parte di Healy; la modalità proposta è quella di utilizzare il laser ad una potenza di 6-7 Watt applicandolo direttamente all'area mucosa interessata, cercando di avere un atteggiamento il più possibile conservativo, al fine di evitare una stenosi cicatriziale post-chirurgica che sarebbe essa stessa fonte di ulteriore difficoltà respiratoria.

Nella nostra esperienza ottimi risultati si ottengono in un trattamento combinato di iniezioni intralesionali di corticosteroidi in associazione ad uno stenting effettuato con intubazione oro-tracheale successiva per 48h. La Figura 4 evidenzia un caso rarissimo di angioma laringeo che procurava gravi segni disfagici e respiratori trattato con laserterapia endoscopica.

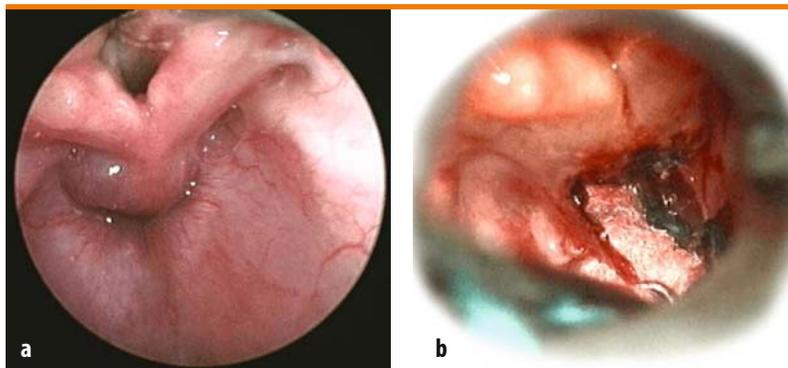


Fig. 4 a, b. (a) Angioma laringeo prima del trattamento laser. (b) Stesso caso dopo laserterapia

■ BIBLIOGRAFIA

1. Strong MS, Jako GJ, Polanyi T, Wallace RA (1973) Laser surgery in the aerodigestive tract. *Am J Surg* 126:529-533
2. Godard P, Draussin M, Lopez FM et al (1979) The use of a laser beam in bronchology: resection of 2 tracheo-bronchial tumors. *Poumon Coeur* 35:147-150
3. Rebeiz E, Shapsay SM, Ingrams DR (1996) Laser applications in the tracheobronchial tree. *Otolaryngol Clin. N. Am* 29:987-1003
4. Shapshay SM, Davis RK, Vaughan CW et al (1983) Palliation of airway obstruction from tracheobronchial malignancy: use of the CO2 Laser bronchoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 91:615-619
5. Ramser ER, Beamis JF Jr (1995) Laser bronchoscopy. *Clin Chest Med* 16:415-426
6. Polanyi TG, Bredemeier HC, Davis TW Jr (1970) A CO2 laser for surgical research. *Med Biol Eng* 8:541-548
7. Strong. MS (1974) Brochoscopic carbon dioxide laser surgery. *Ann Otol Laryng* 83:769-776
8. Simpson GT, Strong MS, Healy GB et al (1982) Predictive factors of success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91:384-388

■ CENNI STORICI

■ INDICAZIONI ALL'USO DI STENTS IN ETÀ PEDIATRICA

■ STENTS TRACHEOBRONCHIALI

- Caratteristiche generali
- Tipi di stents utilizzati nel paziente pediatrico
 - Stents metallici espandibili con pallone (stent coronarici e stent vascolari)

Stents autoespandibili

Stents in silicone

- Complicanze

■ CONCLUSIONI

■ CASO CLINICO

- Trattamento endoscopico

■ CENNI STORICI

Il termine stent deriva da Charles B. Stent, dentista britannico vissuto alla fine del XIX secolo. Stent creò un materiale che originariamente veniva utilizzato per le impronte dentali e, più tardi, per supportare gli innesti cutanei. Il primo stent fu inserito nell'albero tracheobronchiale da Brunings ed Albrecht [1], mentre la prima protesi metallica (in argento) riportata in letteratura fu utilizzata da Canfield e Norton in un bambino di due anni con una stenosi laringotracheale [2]. Al giorno d'oggi, con il termine stent si intende il materiale utilizzato per impedire ad alcune strutture di collassare. In particolar modo, gli stents rappresentano dei devices in grado di mantenere pervio il lume di organi tubulari. È stato Montgomery, nel 1965, a descrivere per primo l'uso di protesi in silicone per lo stenting tracheale nell'adulto (Fig. 1).

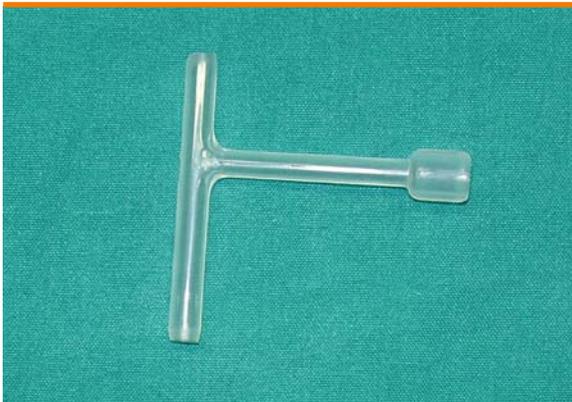


Fig. 1. Cannula di Montgomery

INDICAZIONI ALL'USO DI STENTS IN ETÀ PEDIATRICA

Il restringimento delle vie aeree può mettere seriamente in pericolo la vita del bambino. Esistono numerosi approcci, chirurgici e non, che possono essere adottati per ripristinare una corretta pervietà dell'albero tracheobronchiale.

Il posizionamento di stents all'interno delle vie aeree può rappresentare una metodica complementare al trattamento chirurgico o, viceversa, può essere una valida alternativa a quest'ultimo nel trattamento di varie condizioni morbose quali: tracheomalacia [3, 4], broncomalacia [5], stenosi tracheale fissa, stenosi tracheale postoperatoria dopo ricostruzione tracheale [6, 7] malacia tracheobronchiale da anomalia vascolare, dopo trattamento chirurgico.

La tracheomalacia e la broncomalacia rappresentano frequentemente per il bambino un problema transitorio che può risolversi con la crescita. L'utilizzo degli stents può in questi casi rappresentare un'opzione di trattamento importante per quelle condizioni di tracheobroncomalacie refrattarie a trattamenti conservativi, consentendo la crescita del bambino ed una migliore qualità della vita.

STENTS TRACHEOBRONCHIALI

Caratteristiche generali

Gli stents tracheobronchiali disponibili sul mercato si dividono in due categorie: stents in silicone e stents metallici. I primi sono ben tollerati dalla mucosa tracheale quindi possono essere lasciati in situ per parecchio tempo [8] e sono facilmente rimovibili [9]. Il principale problema che può derivare dal loro posizionamento, se di calibro non adeguato, è la migrazione, dovuta al fatto che tali dispositivi scivolano facilmente sulla mucosa. Al contrario, gli stents metallici si epitelizzano completamente e ciò, se da una parte può rendere estremamente difficile la loro rimozione [10], dall'altra permette di mantenere una migliore clearance mucociliare interrotta invece dagli stents in silicone. Gli stents metallici sono soggetti ad ulteriori calibrazioni nel tempo: quest'ultima caratteristica permette il loro adeguamento alle variazioni delle vie aeree dovute all'accrescimento.

Tipi di stents utilizzati nel paziente pediatrico

Stents metallici espandibili con pallone (stent coronarici e stent vascolari)

Questo tipo di stent progettato all'inizio per uso vascolare o coronario (Fig. 2), è il più utilizzato nel paziente pediatrico grazie alla disponibilità di misure piccole.



Fig. 2. Stent vascolare

Lo stent è costituito da una rete di maglie in acciaio inossidabile e possiede lunghezze e diametri variabili. Il posizionamento di questi stents viene realizzato sotto controllo endoscopico con broncoscopio rigido [11, 12] e radiografico, mediante l'inserimento su pallone da angioplastica dello stent idoneo nella zona stenotica o malacica. Definita la posizione esatta il riempimento del pallone è controllato radiograficamente e poi ulteriormente osservato mediante visione endoscopica.

I vantaggi del loro uso includono: facilità di inserimento, posizionamento in bronchi anche di piccole dimensioni e possibilità di adeguamento del loro diametro in base all'accrescimento del bambino.

Gli svantaggi sono rappresentati dalla formazione di tessuto di granulazione e dalla difficoltà o impossibilità di rimozione.

Stents autoespandibili

Questi stents possiedono una memoria, ovvero la capacità di tornare alla loro forma originaria dopo la compressione per il posizionamento all'interno della via aerea [13]. Sono devices autoespandibili disponibili con diametri variabili da 8 a 20 mm. Sono dotati di una flessibilità che consente loro di adattarsi alle complesse forme stenotiche, non migrano con facilità dalla sede di posizionamento e possono essere rimossi prima che avvenga una completa epitelizzazione. Esercitano tuttavia una scarsa pressione radiale, pertanto risultano inefficaci nelle forme stenotico cicatriziali più serrate.

Stents in silicone

Sono facili da inserire ed altrettanto semplici da rimuovere ma hanno lo svantaggio, qualora di calibro non adeguato, di determinare la formazione di tessuto di granulazione che necessita, a sua volta, di intervento broncoscopico. Per ovviare al rischio di dislocazione è utile eseguire la regola di utilizzare stents di misura superiore di 4 mm al calibro teorico della trachea in base all'età (Fig. 3). Non possono essere espansi e necessitano di rimozione e riposizionamento in base all'accrescimento del paziente. Non possono essere posizionati nell'albero bronchiale per due ra-

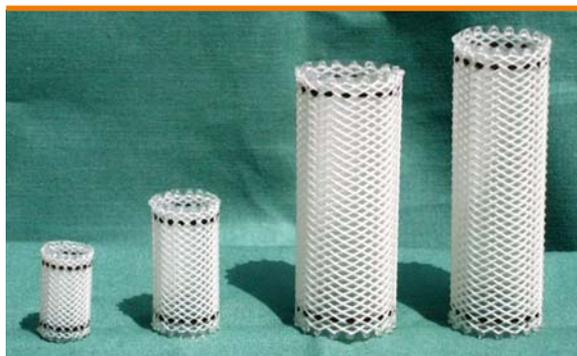


Fig. 3. Stent in silicone

gioni: a) non esistono dei presidi strumentali adeguati per il posizionamento di questi stents nelle strutture bronchiali del bambino, b) la mancanza di soluzioni di continuo che li caratterizza, impedirebbe la ventilazione delle strutture bronchiali a partenza dal bronco protesizzato.

L'utilizzo del Fogarty e del pallone d'angioplastica favoriscono il loro corretto posizionamento (Figg. 4, 5).

L'utilizzo degli stents in ambito pediatrico rappresenta una metodica in progressiva e costante evoluzione. La caratteristica che accomuna i pazienti pediatrici sottoposti a stenting del-

le vie aeree è l'impossibilità di uno svezzamento respiratorio con le metodiche convenzionali o l'impossibilità di un trattamento chirurgico delle stenosi tracheobronchiali, per le precarie condizioni generali del paziente.

Le caratteristiche di uno stent ideale [14, 15] per le vie aeree dovrebbero essere:

- facilità di inserimento;
- minima incidenza di complicanze;
- facilità o nessuna necessità di rimozione;
- disponibilità in varie grandezze;
- assenza di migrazione dopo posizionamento;
- resistenza alla compressione;
- elasticità sufficiente per conformarsi all'anatomia delle vie aeree;
- inerzia biologica del materiale di cui è costituito il device (non irritante per le vie aeree, non stimolante la formazione di tessuto di granulazione);
- assenza di interferenza con la funzionalità mucociliare.

Attualmente non esiste sul mercato un device che soddisfi a pieno queste caratteristiche ideali e che combini in sé i vantaggi degli stents in silicone e di quelli metallici.

Complicanze

Sono state descritte diverse complicanze correlate all'uso di stents in età pediatrica quali: infezioni, formazione di granulomi (Fig. 6), migrazione dello stent, rottura di fibre metalliche, ostruzione bronchiale dovuta all'introduzione della protesi stessa o alla formazione di tessuto di granulazione. Quest'ultimo si è spesso dimostrato colonizzato da una serie di batteri: *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, streptococchi non emolitici e *Staphylococcus aureus* [16]. In caso di malacia da anello vascolare, una complicanza che può risultare fatale è l'ischemia della parete tracheobronchiale stessa con successiva necrosi e possibile fistolizzazione con la struttura vascolare [17].

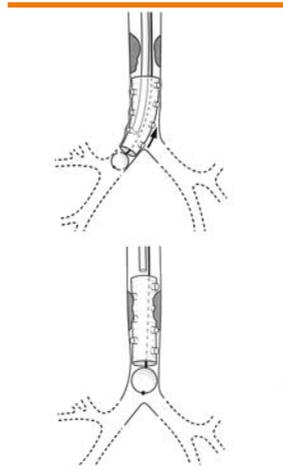


Fig. 4. Utilizzo del Fogarty per il corretto posizionamento dello stent in silicone in trachea

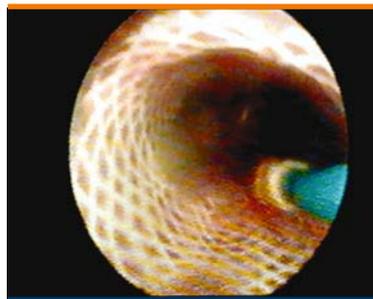


Fig. 5. Visione endoscopica del posizionamento dello stent tracheale tramite Fogarty



Fig. 6. Granulomi conseguenti al posizionamento di uno stent in silicone in trachea. Riprodotto da Mirabile L (2002) Indicazioni all'esame endoscopico. In: Mirabile L (ed) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano, per gentile concessione della Poletto Editore

CONCLUSIONI

L'indicazione al posizionamento di stents in età pediatrica deve essere posta in caso di ostruzioni intrinseche ed in alcuni casi di ostruzioni estrinseche (processi tumorali non risolvibili con terapia medica e chirurgica).

Tuttavia occorre precisare che le forme estrinseche costituiscono, generalmente, una controindicazione all'utilizzo dello stent: in questi casi, infatti, la via aerea potrebbe trovarsi compressa tra due strutture con pressioni superiori a quella del corion (18-25 mmHg nei bambini) ed andare incontro a fenomeni di ischemia.

Resta inteso che la tecnica richiede la presenza di esperti endoscopisti pediatrici e anestesisti rianimatori e la disponibilità di apparecchiatura idonea.

CASO CLINICO

Bambina di 2 mesi, peso 3,8 kg. Sottoposta ad intervento cardiaco correttivo per ipoplasia ventricolo sinistro. La diagnosi endoscopica mostra: malacia importante bronco principale di sinistra (Fig. 7). Impossibile il *weaning* dalla ventilazione meccanica con alternanza radiografica di zone atelettasiche e di air trapping.

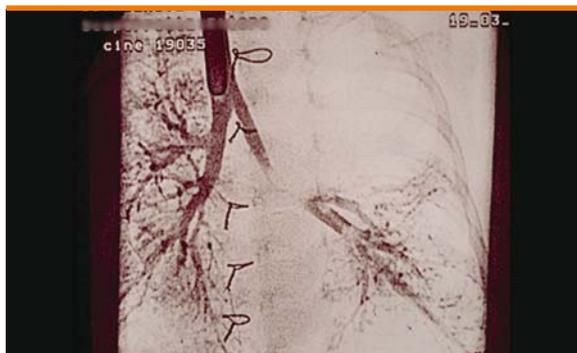


Fig. 7. Broncografia con evidenza di malacia sinistra. Riprodotto da Mirabile L (2002) Indicazioni all'esame endoscopico. In: Mirabile L (ed) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano, per gentile concessione della Poletto Editore

Trattamento endoscopico

Posizionamento stent p 204 nel bronco sinistro (Fig. 8). Perfetta risoluzione delle problematiche disventilatorie e rapido svezzamento dalla ventilazione meccanica.



Fig. 8. Posizionamento di stent p 204 nel bronco principale di sinistra. Riprodotto da Mirabile L (2002) Indicazioni all'esame endoscopico. In: Mirabile L (ed) Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento. Poletto Editore, Gaggiano, per gentile concessione della Poletto Editore

BIBLIOGRAFIA

1. Becker HD (1995) Stenting of central airways. *J Bronchol* 2:328-332
2. Canfield et al (1949) Bony stenosis of the laryngs. *Ann Othol Rinol Laryngol* 8:559-565
3. Furman RH, Backer CL, Dunham ME et al (1999) The use of ballon-expandable metallic stents in the treatment of pediatric tracheomalacia and bronchomalacia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:203-207
4. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H et al (1996) Pediatric and adult tracheobronchomalacia. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:87-92
5. Mair EA, Parsons DS, Lally KP (1990) Treatment of severe bronchomalacia with expanding endobronchial stents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1087-1090
6. Houel R, Serraf A, Macchiarini P et al (1998) Tracheoplasty in congenital tracheal stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 44:31-38
7. Jacobs JP, Elliott MJ, Haw MP et al (1996) Pediatric tracheal homograft reconstruction: a novel approach to complex tracheal stenoses in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1549-1558
8. Froehlic P, Truy E, Stamm D et al (1993) Role of long-term stenting in treatment of pediatric subglottic stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 27:273-280
9. Schuller DE (1980) Long-term stenting for laringotracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:515-520
10. Lim LH, Cotton RT, Azizkhan RG et al (2004) Complications of metallic stent in the pediatric airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:355-361
11. Ruegamer JL, Perkins JA, Azarow KS et al (1999) Effect of the Palmaz balloon- expandable metallic stent in the trachea of pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:92-97
12. Park AH, MacDonald R, Forte V, Filler R (1998) A novel approach to tracheostomal collapse: the use of an endoluminal Palmaz stent. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 46:215-219
13. Dasgupta A, Dolmatch BL, Abi-Saleh WJ et al (1998) Self-expandable metallic airway stent insertion employing flexible bronchoscopy: preliminary outcome. *Chest* 114:106-109
14. Rafanan A, Metha AC (2000) Stenting of tracheobronchial tree. *Radiol Clin North Am* 38:395-408
15. Saito Y (2004) Endobronchial stent: past, present, and future. *Semin Resp Crit Care Med* 25:375-380
16. Matt BH, Myer CM III, Harrison CJ et al (1991) Tracheal granulation tissue. A study of bacteriology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:538-541
17. Cook CH, Bhattacharyya N, King DR (1998) Aortobronchial fistula after expandable metal stent insertion for pediatric bronchomalacia. *J Pediatr Surg* 33:1306-1308

Nel capitolo dei “Quadri clinico-endoscopici” viene affrontato in dettaglio il problema delle fistole tracheo-esofagee; si tratta di comunicazioni anomale di natura non neoplastica tra trachea ed esofago, ed inquadrabili nella complessa *sindrome malformativa dell’atresia esofagea* [1].

In questa sezione, dedicata alla broncoscopia operativa pediatrica, abbiamo ritenuto utile inserire questo breve capitolo per riferire l’esperienza degli autori relativa alla possibilità di un trattamento endoscopico delle fistole stesse in casi selezionati, nei quali il successo del trattamento endoscopico potrebbe evitare il ricorso ad un ulteriore intervento chirurgico.

L’incidenza di fistole tracheoesofagee recidive o precedentemente misconosciute in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico neonatale per atresia esofagea è compresa tra il 3%-12% delle diverse casistiche [2-5]. La fistola può essere, o un vero e proprio tramite ben conformato con rivestimento mucoso, con parete muscolare ben definita, e nel cui contesto possono essere presenti anche isole cartilaginee come nel caso della fistola ad H o delle fistole tracheo-esofagee recidive, oppure un tramite virtuale come nel caso delle fistole secondarie, in cui non sono individuabili le normali tonache muscolari e mucosa. Diverso è ovviamente anche l’aspetto endoscopico.

Il trattamento delle FTE è sempre chirurgico e viene eseguito attraverso la legatura della fistola per via cervicale o toracica (a seconda della localizzazione), che a tutt’oggi rappresenta il trattamento di scelta [3, 6, 7].

Recentemente abbiamo eseguito la chiusura di fistole tracheo-esofagee benigne per via broncoscopica [8, 9]. La nostra esperienza è limitata a 4 casi pervenuti alla nostra osservazione con la diagnosi di sospetta sindrome respiratoria da inalazione secondaria a malattia da reflusso gastroesofageo. In 3 pazienti si trattava di recidiva di fistola tracheo-esofagea associata ad atresia dell’esofago, precedentemente trattata con intervento chirurgico, mentre in 1 caso la fistola era secondaria alla deiscenza di un’anastomosi esofagea eseguita alla nascita per un’atresia esofagea tipo “long gap” (vedi capitolo della sezione pediatrica).

L’esame endoscopico operativo è stato eseguito in tutti i casi in anestesia generale, con l’ausilio di un broncoscopio rigido operativo pediatrico (broncoscopio della ditta Storz). Mediante l’utilizzo dell’ottica 0° si è proceduto alla identificazione dell’orifizio della fistola, ben visibile in tutti i casi (Fig. 1), sulla parete posteriore della trachea circa 1 cm sopra la carena nei 3 pazienti con fistola recidiva, ed in sede toracica alta nell’unico paziente con fistolizzazione secondaria a deiscenza anastomotica.



Fig. 1. Sulla parete posteriore della trachea è ben visibile la tasca fistolosa di una fistola tracheo-esofagea recidiva. Si noti l’orletto parietale che la delimita anteriormente

Con l'ottica è stato possibile procedere alla esplorazione di tutto il tragitto fistoloso. Al fine di favorire l'adesione del cianoacrilato abbiamo successivamente cruentato "dolcemente" la mucosa della fistola utilizzando un *brushing* (Fig. 2) e una pinza da biopsia; tale trattamento aveva lo scopo di favorire la formazione di aderenze tra le pareti della fistola.

Infine, sotto controllo endoscopico, e con l'ausilio di un piccolo catetere ureterale di opportune dimensioni (relativamente al calibro della fistola), abbiamo iniettato circa 0,5 ml di cianoacrilato (Glubran) tenendoci prevalentemente sulla parte più distale alla trachea della fistola (Fig. 3).

La contemporanea introduzione all'interno della camicia del broncoscopio del catetere e dell'ottica richiede che la strumentazione venga rigorosamente preparata prima dell'intervento endoscopico, in modo da poter disporre degli strumenti adeguati che consentano una sufficiente mobilità del catetere nel ridotto lume di un broncoscopio rigido pediatrico. È indispensabile che sia anche disponibile una pinza da corpi estranei per poter rimuovere prontamente frammenti di cianoacrilato che, una volta solidificato, possono scivolare nell'albero tracheobronchiale. Dopo alcuni minuti è stata eseguita in contemporanea una esofagogastroscoopia e abbiamo controllato la tenuta della chiusura iniettando in esofago blu di metilene diluito, e completato l'esplorazione di tutto l'albero bronchiale per la possibile presenza di coaguli di cianoacrilato precipitati nelle vie aeree sottostanti.

In 2 casi è stato sufficiente un solo trattamento, mentre in altri 2 casi si è proceduto a distanza di 1 mese ad un secondo intervento broncoscopico. Attualmente abbiamo un follow-up che varia da 2 a 6 anni, ed in tutti 4 casi la chiusura della fistola è stata definitiva (Fig. 4).

Il reale rischio della nostra tecnica, a parte la non adeguatezza del trattamento in caso di grandi fistole tracheo-esofagee, ma che non si è mai verificato nella nostra esperienza, è rappresentato dalla improvvisa espulsione del "tappo" di cianoacrilato nei giorni successivi al trattamento con la formazione di un corpo estraneo nelle vie aeree da rimuovere immediatamente. Per evitare questa complicazione riteniamo opportuno l'uso di piccolissime quantità di cianoacrilato da iniettare prevalentemente sulla parte distale (esofagea) della fistola.



Fig. 2. Il *brushing* da citologia viene inserito nella fistola per cruentarne la mucosa e facilitare la successiva formazione di aderenze



Fig. 3. Attraverso un catetere ureterale viene inserito il cianoacrilato nel lume della fistola



Fig. 4. Il controllo endoscopico eseguito 2 mesi dopo il trattamento documenta la chiusura della fistola

BIBLIOGRAFIA

1. Vogt EC (1929) Congenital atresia of the esophagus. *AJR Am J Roentgenol*; 22:463-465
2. Manning PB, Morgan RA, Coran AG (1986) Fifty years experience with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ann Surg* 204:446-453
3. Ein SH, Stringer DA, Stephens CA et al (1983) Recurrent tracheoesophageal fistulas seventeen-year review. *J Pediatr Surg* 18:436-441
4. Engum SA, Grosfeld JL, West KW et al (1995) Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg* 130:502-509
5. Spitz L, Kiely E, Brereton RJ (1987) Esophageal atresia: five year experience with 148 cases. *J Pediatr Surg* 22:103-108
6. Vos A, Ekkelkamp S (1996) Congenital tracheoesophageal fistula: preventing recurrence. *J Pediatr Surg* 31:936-938
7. Wheatley MJ, Coran AG (1992) Pericardial flap interposition for the definitive management of recurrent tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 27:1122-1125
8. Willetts IE, Dudley NE, Tam PK (1998) Endoscopic treatment of recurrent tracheo-oesophageal fistulae: long-term results. *Pediatr Surg Int* 13:256-258
9. Montedonico S, Diez-Pardo JA, Lassaletta L, Tovar JA (1999) Tissue adhesives in closing of fistulas after surgery of esophageal atresia. *Cir Pediatr* 12:110-112

Vito Briganti, Carmine Del Rossi

■ INTRODUZIONE

■ TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA TRACHEOMALACIA

- Tracheomalacia in atresia esofagea
- Tracheomalacia associata a tracheostomia
- Ostruzioni complesse da anelli vascolari
 - Doppio arco aortico
 - Arco aortico destroposto
 - Sling dell'arteria polmonare

Compressione dell'arteria anonima
Arteria succlavia sinistra aberrante
Gli anelli vascolari e gli stents

■ TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE FISTOLE TRACHEO-ESOFAGEE

■ STENOSI LARINGOTRACHEALI

- Laringo-tracheoplastica secondo Cotton
- Laringo-tracheoplastica secondo Pearson-Grillo

■ INTRODUZIONE

Le vie aeree nel bambino presentano caratteristiche anatomico-funzionali che le differenziano da quelle dell'adulto (Tabella 1), pertanto in età pediatrica cambiano sia le indicazioni (patologia malformativa), sia le procedure chirurgiche che sono più conservative e fisiologiche. Abbiamo già sottolineato nel capitolo dedicato alle tracheomalacie, l'elevata incidenza di *forme a risoluzione spontanea* dove il semplice trattamento conservativo medico (terapia farmacologica, fisio-cinesiterapia) si rivela soddisfacente. In altri casi è invece necessario un trattamento chirurgico (Tabella 2).

Tabella 1. Caratteristiche delle vie aeree pediatriche

Ridotti diametri trasversali
Severe ostruzioni per edemi modesti
Scarsa resistenza tensile delle anastomosi
Ridotta conoscenza degli "effetti a distanza" dei materiali protesici
Possibilità di miglioramento funzionale nei primi 2 anni di vita

Tabella 2. Indicazioni alla terapia chirurgica: quadri clinici più frequenti

Stenosi sottoglottiche sintomatiche
Stenosi tracheali
Tracheomalacia cervicale secondaria a tracheostomia
Tracheomalacia secondaria a *vascular rings*
Tracheomalacia secondaria ad atresia esofagea (gravemente sintomatica)
Fistola tracheo-esofagea primitiva
Fistola tracheo-esofagea recidiva e secondaria (resistente al trattamento endoscopico)
Traumi tracheali gravi
Tumori delle vie aeree (rari)

In età pediatrica, gli interventi di chirurgia tracheale sono poco frequenti e molto impegnativi [1, 2], e la combinazione tra patologia rara e scarsa tollerabilità delle vie aeree agli interventi chirurgici, hanno condizionato negativamente lo sviluppo della chirurgia tracheale pediatrica [3].

I principi generali di chirurgia tracheobronchiale dell'adulto sono applicabili pressoché totalmente al bambino, anche se i piccoli pazienti tollerano male le resezioni tracheali che sono gravate da un'elevata incidenza di stenosi anastomotiche [4].

■ TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA TRACHEOMALACIA

Il trattamento chirurgico generale della tracheomalacia mira a ridurre l'abnorme collabimento parietale della trachea durante gli atti del respiro. Esso viene eseguito aumentando la stabilità tracheale con l'ausilio di fili esterni (*pessia*) che vengono successivamente solidarizzati con le strutture ossee del torace (solitamente lo sterno), come nel caso delle malacie toraciche, o con i muscoli del collo, come nel caso delle malacie cervicali.

Tracheomalacia in atresia esofagea

Il trattamento tradizionale della tracheomalacia associata ad atresia dell'esofago fu ideato da Robert Gross negli anni 50 [5] e prevede la sospensione dell'arco aortico alla superficie interna dello sterno (aortopessia secondo Gross) (Fig. 1). Aorta e trachea sono uniti tra loro da tessuto connettivale lasso, quindi la trazione dell'aorta determina una corrispettiva trazione sulla parete anteriore della trachea, che pertanto risulta solidarizzata con lo sterno e non collabisce durante l'espiazione. L'intervento viene eseguito tradizionalmente attraverso una toracotomia anteriore sinistra sul 2°-3° spazio intercostale, e dopo exeresi del lobo timico sinistro, si posizionano dei punti di trazione tra arco aortico e sterno. La broncoscopia intraoperatoria facilita il posizionamento dei punti di trazione evidenziando la progressiva risoluzione della malacia.

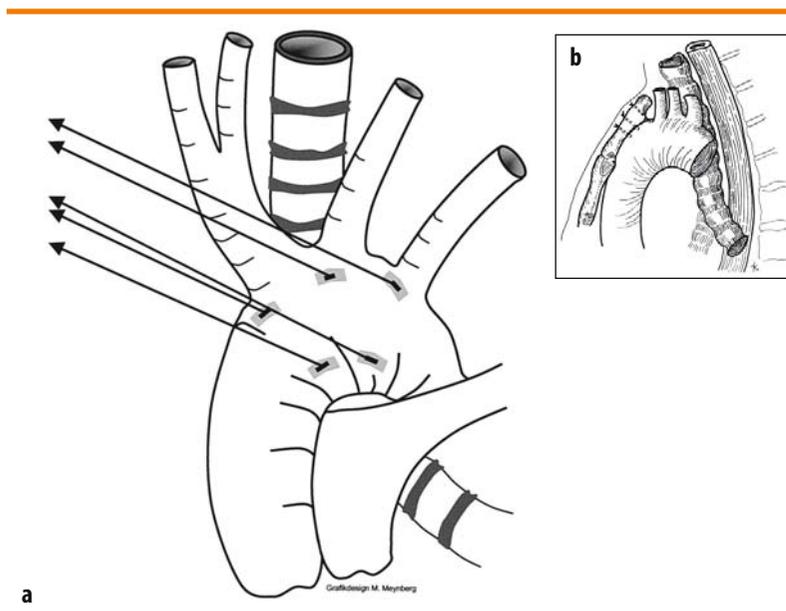


Fig. 1 a, b. (a) Aortopessia secondo Gross. Posizionamento dei fili di trazione in materiale non riassorbibile sull'arco dell'aorta. Riprodotto da Vazquez-Jimenez JF, Sachweh JS, Liakopoulos OJ et al (2001) Aortopexy in severe tracheal instability: short-term and long-term. *Ann Thorac Surg* 72:1898-1901, con permesso della Society of Thoracic Surgeons. (b) Aortopessia secondo Gross. Solidarizzazione dell'arco aortico allo sterno (visione sagittale). Riprodotto da Weber TR, Keller MS, Fiore A (2002) Aortic suspension (aortopexy) for severe tracheomalacia in infants and children. *Am J Surg* 184:573-577, con permesso di Excerpta Medica Inc.

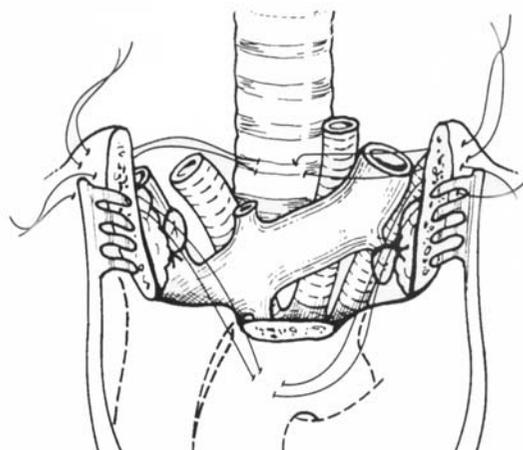


Fig. 2. Approccio cervicosternale. Preparazione delle strutture del mediastino e posizionamento dei fili di trazione sulla trachea e sull'arco aortico. Riprodotto da Morabito A, MacKinnon E, Alizai N et al (2000) The anterior mediastinal approach for management of tracheomalacia. *J Pediatr Surg* 35:1456-1458, con permesso di Elsevier

Recentemente in età pediatrica, per il trattamento delle malacie toraciche, è entrato nell'uso comune l'*approccio cervicosternale* (Fig. 2). La trachea fino al 2° anno di vita è quasi tutta extramediastinica e facilmente manipolabile chirurgicamente grazie alla elevata elasticità di tutte le strutture del mediastino [6, 7], per cui questa procedura presenta il vantaggio di una buona visione del campo chirurgico, evita una toracotomia, con il risultato di una cicatrice esteticamente soddisfacente [8, 9]. Il più grande vantaggio di questo intervento, tuttavia, è che ci consente di eseguire una *chirurgia tailored* della malformazione, in quanto permette al chirurgo di intervenire su tutte le strutture mediastinico-vascolari che concorrono nella dinamica ostruttiva della trachea [10]. Abbiamo già visto nei capitoli precedenti le diverse forme di malacia associata all'atresia esofagea, per cui la correzione chirurgica va fatta caso per caso sulla base dei dati broncoscopici e dell'angioTC.

L'accesso alla trachea sopracarenale viene eseguito attraverso un'incisione cervicale a collare associata ad uno split del manubrio sternale. Dopo divisione del timo a livello del suo istmo, ed exeresi del suo lobo sinistro, si identifica la trachea e l'arco aortico. Si posizionano dei punti di sutura tra trachea e manubrio sternale (tracheopessia) e tra arco aortico e sterno (aortopessia) allo scopo di ridurre il collabimento dinamico tracheale (Figg. 3, 4). Quando la malacia è este-

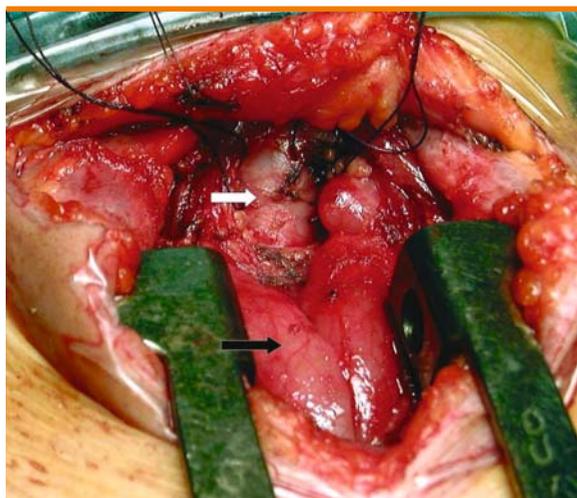


Fig. 3. Approccio cervicosternale. Preparazione delle strutture del mediastino e posizionamento dei fili di trazione sulla trachea (*freccia bianca*). In basso si vede il timo che non è stato ancora rimosso (*freccia nera*). Caso personale

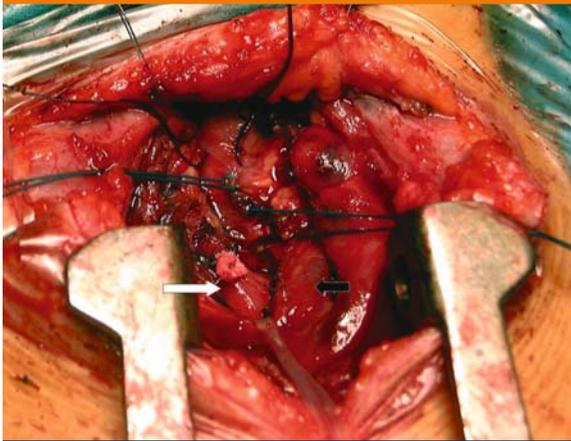


Fig. 4. Approccio cervicosternale. Posizionamento dei fili di trazione sulla aorta con ausilio di *pledgets* vascolari (freccia bianca). In basso si vede isolata su fettuccia vascolare la vena anonima sinistra (freccia nera). Caso personale

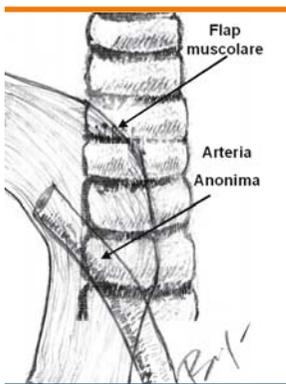


Fig. 5. Flap di Grillo. Il muscolo sternoioideo destro è stato disinserito dall'osso ioide e successivamente ribaltato nel torace ed interposto tra arteria anonima e trachea

sa ai 2 bronchi principali, è possibile associare una sospensione congiunta del tronco dell'arteria polmonare [11]. Invece nei casi in cui la compressione è dovuta prevalentemente all'arteria anonima, si esegue una sospensione del vaso fino a risoluzione del quadro ostruttivo. Se la parete tracheale è molto sottile e fragile a causa della malacia, al fine di ridurre il reale rischio di

fistole anomotracheali spesso mortali, si interpone tra la via aerea e l'arteria anonima il muscolo sternoioideo destro (flap di Grillo) opportunamente scheletrizzato (Fig. 5).

Tutte queste procedure prevedono sempre l'ausilio di una broncoscopia intraoperatoria che guida l'esecuzione della plessia fino a completa risoluzione del quadro ostruttivo [12].

Tracheomalacia associata a tracheostomia

La tracheostomia in età pediatrica costituisce una procedura sicura e permette la pervietà delle vie aeree per un periodo di tempo più o meno prolungato. La presenza di un corpo estraneo nelle vie aeree può tuttavia determinare alcune modificazione delle stesse, alcune ininfluenti sulla dinamica respiratoria, altre invece clinicamente rilevanti; tra quest'ultime ricordiamo il granuloma intraluminal, la stenosi tracheale, la tracheomalacia e le grandi fistole tracheo-cutanee (FTC) persistenti.

L'incidenza di una FTC persistente in una popolazione pediatrica dopo decannulamento è ampia e varia tra il 3,3% al 43% dei casi riportati in letteratura (Tabella 3). La persistenza di una FTC è in genere accompagnata da problemi quali la scarsa igiene, le frequenti aspirazioni, la difficoltà a parlare, la deplezione della riserva polmonare, la difficoltà a deglutire ed infine importanti problemi estetici.

Focolai malacici stomali-sottostomali (talvolta di difficile valutazione tracheoscopica) possono essere presenti in fistole tracheo-cutanee di lunga durata, e soprattutto essere responsa-

bili di quadri ostruttivi che impediscono lo svezzamento tracheostomico del piccolo paziente o di vere e proprie complicanze successive alla chiusura della stomia [13]. La tracheomalacia peristomiale può essere considerata il risultato della progressiva distruzione degli anelli cartilaginei vicini ad opera del tubo tracheale. Essa può dunque essere considerata quasi un effetto collaterale della tracheostomia, cionondimeno la sua entità e dunque la sua valenza respiratoria sono proporzionali alla grandezza della fistola.

Tabella 3. Le cause della persistenza di una grande FTC

Una scorretta esecuzione della tracheostomia
 Infezioni postoperatorie
 Tracheostomia di lunga durata (>2 anni)
 Displasia broncopolmonare
 Scarso stato nutrizionale (es. RGE)

La persistenza di una grossa fistola tracheo-cutanea con malacia associata è accompagnata da diversi problemi clinici, motivo per cui, se le condizioni del paziente lo permettono, è sempre auspicabile la chiusura della tracheostomia.

Nei casi di malacia cervicale segmentaria noi preferiamo sempre eseguire la chiusura “*per prima intenzione*” della fistola, e contestualmente fissare la parete anteriore della trachea ad entrambe i muscoli sternocleidomastoideo. Nelle forme cervicali “*long segment*” [14, 15], la pesia tracheale può essere estesa in alto fino all’anello cricoideo ed in basso fino allo sterno come nel caso della Figura 6.

Nei casi più gravi si può eseguire un rinforzo della parete anteriore della trachea innestando sull’esterno di quest’ultima un free graft di cartilagine costale così come previsto dalla tecnica di Cotton [16].

Ostruzioni complesse da anelli vascolari

Gli anelli vascolari costituiscono una delle cause più comuni di ostruzione delle vie aeree che richiedono un intervento chirurgico. Si tratta prevalentemente di anomalie congenite dell’arco aortico che circondano e comprimono trachea ed esofago rendendo la trachea malacica. Altre volte invece l’occlusione è più complessa e può interessare anche i bronchi.

Il termine fu coniato per la prima volta da Gross [17]. Vengono distinti in *anelli vascolari completi ed incompleti*, che circondano interamente o parzialmente trachea ed esofago (Tabella 4).

Fig. 6. Tracheomalacia cervicale da tracheostomia. Dopo rimozione della cannula tracheale e chiusura della fistola, la malacia viene corretta con dei fili di trazione sulla trachea che successivamente vengono solidarizzati con il manubrio sternale

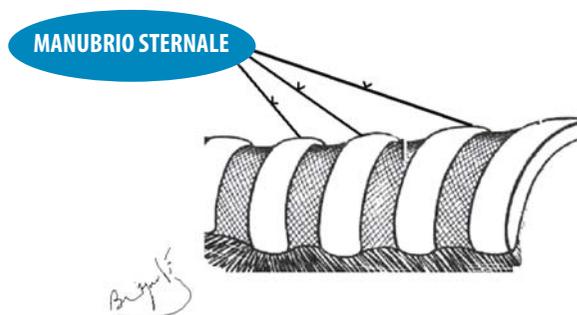


Tabella 4. Classificazione dei *rings* vascolari

- Doppio arco aortico
- Destroposizione dell'arco aortico
Mirror-image branching
Arteria succlavia sinistra retroesofagea
Aorta circumflex
- Compressione dell'arteria anonima
- *Sling* dell'arteria polmonare sinistra

La forma più comune di anello vascolare è rappresentata dal doppio arco aortico, che costituisce il 30%-50% dei casi di *vascular rings*; meno frequenti sono invece la destroposizione dell'arco aortico, e l'arteria succlavia aberrante.

Doppio arco aortico

Il doppio arco aortico (DAA) è la malformazione più frequente (Fig. 7) e di esso si individuano tre varianti anatomiche (Tabella 5).

La maggior parte dei casi di DAA sono asintomatici e spesso semplice reperto autoptico; altre volte invece il doppio arco dà luogo a manifestazioni cliniche che necessitano di trattamento chirurgico [18].

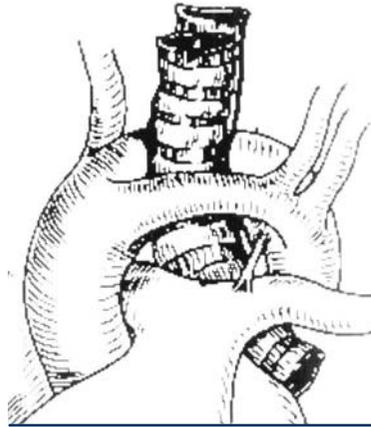


Fig. 7. Doppio arco aortico. È visibile il residuo del legamento arterioso che può aumentare la costrizione dell'anello vascolare. Riprodotto da Lam CR, Kabbani S, Arciniegas E (1978) Symptomatic anomalies of the aortic arch. *Surg Gynecol Obstr* 147:673-681, con permesso

Tabella 5. Doppio arco aortico: varianti anatomiche

- Arco aortico destro dominante (73%)
- Arco aortico sinistro dominante (20%)
- Archi aortici bilanciati (7%)

Come per tutte le patologie ostruttive delle vie aeree, occorre eseguire sempre un'accurata diagnosi preoperatoria tramite broncoscopia e angioTC con ricostruzione 3D delle vie aeree e mappatura vascolare.

L'intervento viene eseguito attraverso una toracotomia sinistra per via intrapleurica, e successiva sezione dell'arco aortico più piccolo (solitamente l'anteriore) e del legamento arterioso. Nei casi di importante tracheomalacia, si può associare un'aortopessia e/o tracheopessia.

Arco aortico destroposto

L'arco aortico destroposto (AAD) [19] rappresenta una malformazione molto frequente che quasi sempre non è responsabile di sintomatologia clinica. Per dare segni di compressione tracheale deve avere almeno una di queste caratteristiche:

- arteria succlavia sinistra aberrante retroesofagea;
- aorta retroesofagea discendente sinistra (Fig. 8).

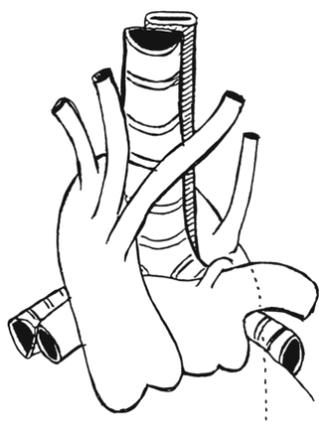


Fig. 8. Aorta retroesofagea discendente sinistra. È visibile la presenza del dotto arterioso che può occludere il bronco sinistro

L'AAD complica il 2% dei casi di atresia esofagea [20]. Nei casi di aorta retroesofagea il dotto arterioso di Botallo è responsabile di un anello di costrizione sul bronco principale sinistro. La broncoscopia può evidenziare una compressione anterolaterale destra della trachea da differenziare da quella esercitata dal complesso di Mustard, ed un'ostruzione dell'origine del bronco principale sinistro. In tutti questi casi l'angioTC permette

di fare una corretta mappatura vascolare utile alla correzione completa del quadro occlusivo.

Un caso giunto alla nostra osservazione presentava un AAD con un'origine anomala dell'arteria carotide sinistra che comprimeva anteriormente la trachea toracica, mentre una compressione del bronco principale sinistro era determinata sia dall'arteria polmonare sinistra sia da un anello di costrizione determinato dal dotto residuo del Botallo. In questi casi, previo un approccio cervicosternale, si è proceduto a sospensione dell'arteria carotide sinistra per la risoluzione della compressione tracheale, a sezione intrapericardica del legamento di Botallo e a sospensione del tronco dell'arteria polmonare per la correzione dell'occlusione-malacia del bronco principale sinistro (Fig. 9).

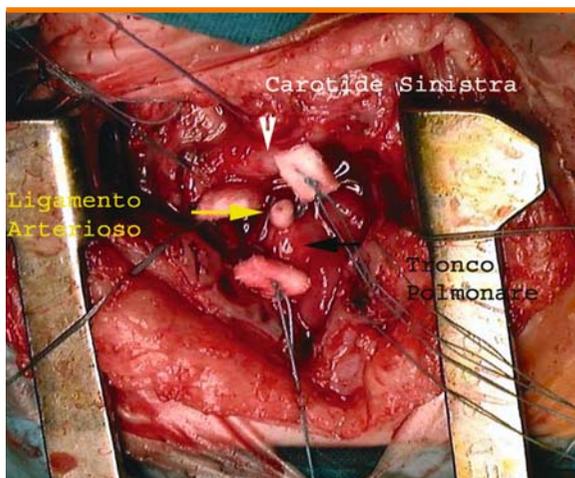


Fig. 9. Arco aortico destroposto. Paziente con tracheomalacia da origine anomala dell'arteria carotide sinistra ed occlusione-malacia del bronco principale sinistro determinato sia dall'arteria polmonare sinistra sia da un anello di costrizione da dotto residuo del Botallo. Il paziente è stato sottoposto a sospensione dell'arteria carotide sinistra e della trachea per via extrapericardica, ed a sezione del residuo fibroso del Botallo ed a sospensione del tronco dell'arteria polmonare per via intrapericardica. Caso personale

Sling dell'arteria polmonare

Si tratta di un'anomalia dell'arteria polmonare sinistra che parte dall'arteria polmonare destra anziché dal tronco comune, avvolge il bronco destro (talvolta occludendolo), passa tra trachea ed esofago e successivamente raggiunge l'ilo polmonare sinistro. Le forme più frequenti sono caratterizzate da una vera e propria stenosi tracheale "funnel like" piuttosto che da una malacia, per cui il trattamento della malformazione risulta piuttosto complesso e richiede un riposizionamento del vaso anomalo e la correzione della stenosi con ausilio di materiale omologo (Fig. 10).

Il trattamento chirurgico delle stenosi tracheali congenite si è modificato negli ultimi 20 anni. Attualmente esistono diverse procedure (seppure gravate da elevate complicanze) che permettono la correzione della stenosi. Nelle forme brevi è possibile eseguire una resezione ed anastomosi tracheale associando diverse tecniche di mobilizzazione dell'albero tracheobronchiale sia a livello cervicale sia a livello endotoracico. Nelle forme lunghe invece di stenosi, l'intervento classico fino ad alcuni anni era rappresentato dalla tracheo-plastica di allargamento (*tracheal patch augmentation*) con il pericardio [21, 22] (Fig. 11) o con la cartilagine costale [23].

Attualmente il gold standard nelle forme di stenosi tracheale lunghe sembra essere rappresentato dalla *slide tracheoplasty* [24, 25] (Fig. 12). Sono stati eseguiti anche interventi di allargamento tracheale con materiali omologhi di trachea [26, 27], aorta [28] ed arteria polmonare. Tutti questi interventi sono tuttavia gravati da un elevato numero di complicanze chirurgiche.

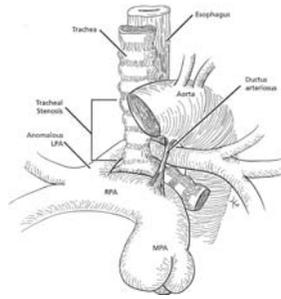


Fig. 10. *Sling* arteria polmonare sinistra. Origine anomala del vaso dal ramo destro ed il suo decorso retrotracheale. Si noti la stenosi tracheale associata. Riprodotto da Fiore AC, Brown JW, Weber TR, Turrentine MW (2005) Surgical treatment of pulmonary artery sling and tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 79:38-46, con il permesso della Society of Thoracic Surgeons

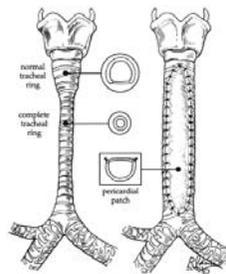


Fig. 11. Stenosi tracheale. Correzione della stenosi tracheale con interposizione di free graft pericardio (*tracheal patch augmentation*). Riprodotto da Backer CL, Mavrondis C, Gerber ME, Holinger LD (2001) Tracheal surgery in children: an 18-year review of four techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 19:777-784, con permesso di Elsevier

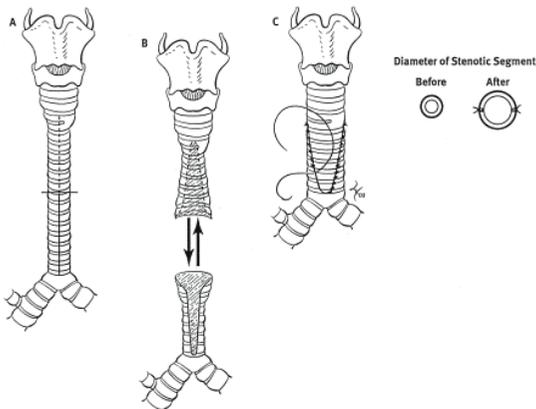


Fig. 12. *Slide tracheoplasty*. Correzione di stenosi tracheale con tecnica slide. Riprodotto da Fiore AC, Brown JW, Weber TR, Turrentine MW (2005) Surgical treatment of pulmonary artery sling and tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 79:38-46, con il permesso della Society of Thoracic Surgeons

Compressione dell'arteria anonima

Abbiamo già visto come l'arteria anonima può dare luogo ad una compressione tracheale in corso di atresia esofagea. Altre volte invece, la malformazione si può presentare isolata ed avere lo stesso corteo sintomatologico. Il trattamento chirurgico è rappresentato dall'aorto-anonimopessia con tracheopessia più o meno estesa, come nel caso della malacia tracheale associata ad atresia esofagea.

Arteria succlavia sinistra aberrante

Storicamente conosciuta come disfagia lusoria è responsabile di compressioni-malacie tracheali soltanto nei casi di associazione con destroposizione dell'arco aortico, altrimenti può essere soltanto un reperto occasionale di disfagia.

Gli anelli vascolari e gli stents

Attualmente si sta diffondendo tra gli pneumologi, ma anche tra alcuni chirurghi ed ORL l'abitudine a trattare alcune stenosi tracheali ed alcune malacie con l'ausilio di stents endoluminali (vedi capitolo).

Per quanto riguarda il loro utilizzo nel trattamento conservativo degli anelli vascolari, possiamo dire che la risoluzione chirurgica open o miniinvasiva dell'anello di costrizione è sempre consigliata, mentre è formalmente controindicato l'uso di stents in vicinanza di grossi vasi arteriosi ad alta pressione e portata (aorta e vasi epiaortici) a causa dell'elevata possibilità di formazione di fistole arteriotracheali mortali [29]. Quindi l'uso dello stent nel trattamento delle malacie tracheali è da riservare solo ai casi resistenti alla terapia chirurgica, ed in tutti quei pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici complessi in cui non è possibile eseguire una manipolazione chirurgica mediastinica delle vie aeree [30] (Tabella 6).

Tabella 6. Indicazioni all'uso degli stents negli anelli vascolari

- Tutti i processi ostruttivi delle vie aeree devono essere trattati chirurgicamente se possibile
- Lo stent è da riservare nel caso di stenosi tracheali recidive dopo trattamento chirurgico
- Stents di silastic possono essere utili per un breve periodo per ammorbidire le aree sottoposte a *pericardial patch tracheoplasty*
- Stents tipo Palmaz possono essere invece lasciati a permanenza in caso di intervento di Baker con tendenza stenosante
- Difficile invece l'uso delle Q-stents in silicone per il trattamento delle rare lesioni carenali

■ TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE FISTOLE TRACHEO-ESOFAGEE

Si tratta di comunicazioni anomale di natura non neoplastica tra trachea ed esofago, ed inquadrabili nella complessa *sindrome malformativa dell'atresia esofagea* (Tabella 7).

Tabella 7. Classificazione della fistole tracheo-esofagee

1. Fistola congenita (fistola ad H)
 - Acquisita
 - Recidiva
2. Secondaria
3. Sindrome della tasca fistolosa residua

La fistola può essere o un vero e proprio tramite ben conformato con rivestimento mucoso, con parete muscolare ben definita, e nel cui contesto possono essere presenti anche isole cartilaginee come nel caso della fistola ad H o delle fistole tracheo-esofagee recidive, oppure di un tramite virtuale come nel caso delle fistole secondarie, in cui non sono individuabili le normali tonache muscolari e mucosa. Diverso è ovviamente anche l'aspetto endoscopico (vedi capitolo).

Il trattamento delle FTE è sempre chirurgico e viene eseguito attraverso la legatura della fistola per via cervicale o toracica (a seconda della localizzazione), ed a tutt'oggi rappresenta il trattamento gold standard. Nelle forme recidive ed in quelle secondarie, è opportuno interporre tra eso-



Fig. 13. Fistola tracheo-esofagea ricidiva. Chiusura della fistola attraverso toracotomia destra per via intrapleurica. È ben visibile la fistola ricanalizzata tesa tra trachea ed esofago. Caso personale

fago e trachea un patch di materiale omologo che può essere rappresentato da pericardio o pleura nelle forme toraciche, o da un muscolo del collo nelle forme cervicali (Figg. 13, 14).

Di recente si è tentata la chiusura della FTC per via broncoscopica. Si tratta di case reports sporadici con diverse tecniche non ancora standardizzate (vedi capitolo sulla broncoscopia operativa).

Il trattamento va limitato alle fistole di piccole dimensioni, e comunque deve limitarsi a non più di 2 tentativi. Nei casi resistenti al trattamento endoscopico, il trattamento elettivo è rappresentato dalla terapia chirurgica tradizionale open (Tabella 8).

Tabella 8. Fistole tracheo-esofagee: indicazioni al trattamento endoscopico e chirurgico

Trattamento open

- forme congenite

Trattamento endoscopico

- forme secondarie
- recidive

■ STENOSI LARINGOTRACHEALI

Le stenosi laringo-tracheali (SLT) costituiscono la lesione ostruttiva delle vie aeree più frequente nel 1° anno di vita. Il 90% delle SLT acquisite sono il risultato di un danno da intubazione, con un'incidenza generica compresa tra 0,9%-8,3% [31]. L'incidenza di lesioni iatrogene è elevata nelle intubazioni difficili eseguite spesso da personale non esperto, oppure dopo intubazioni d'urgenza eseguite per infezioni acute ostruttive delle vie aeree, o per sovrainfezione delle vie aeree in paziente intubati ed a elevato rischio.

La stenosi si localizza a livello della cricoide, che in età pediatrica rappresenta la zona più ristretta delle vie aeree. Nelle forme gravi sono interessati anche i primi anelli tracheali [32].

Laringo-tracheoplastica secondo Cotton

Questa tecnica è stata introdotta da Cotton [33] come trattamento delle stenosi cricoidee (in genere si preferisce eseguirle nelle stenosi di 3° grado) con o senza interessamento dei primi anelli tracheali. Si tratta di una tecnica che permette l'allargamento della zona stenotica previa in-

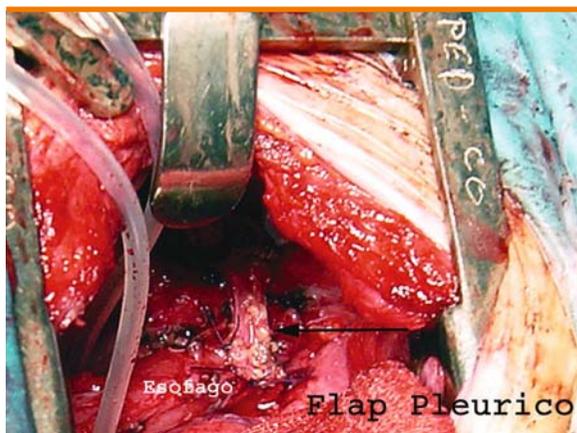


Fig. 14. Fistola tracheoesofagea recidiva. Dopo l'exeresi del tramite fistoloso sia dal lato tracheale che da quello esofageo, si interpone tra le due strutture un flap vascolarizzato costituito dalla pleura parietale con la sottostante fascia endotoracica al fine di prevenire recidive fistolose. Caso personale

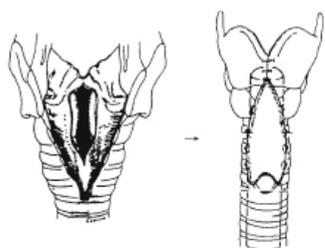


Fig. 15. Stenosi cricotracheale. Correzione con interposizione di free graft di cartilagine costale secondo la tecnica di Cotton. Riprodotto da Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H et al (1996) *Pediatric and adult tracheobronchomalacia*. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:87-92, con permesso di Elsevier

cisione della stessa, e successiva interposizione di cartilagine costale opportunamente prelevata dalla 5°-7° costa e completa di pericondrio anteriore. L'intervento viene eseguito attraverso una incisione cervicale a collare, e previa sezione dell'istmo della tiroide, si procede a preparazione anatomica della trachea

cervicale. Successivamente viene escissa l'eventuale fistola tracheocutanea, e poi si esegue un'incisione dell'anello cricoideo anteriore e dei primi 1-2 anelli tracheali sopra-sottostomali. La sezione laringotracheale aperta viene successivamente fissata ai muscoli sternocleidomastoidei (tracheopessia cervicale anteriore), che ha la duplice funzione di bloccare l'eventuale malacia anteriore, e di stabilizzare l'innesto libero impedendone l'accartocciamento da compressione dei margini tracheali recentati. Successivamente viene inserito nella zona cricotracheale aperta un *free graft* di cartilagine opportunamente sagomata con faccia pericondrile interna (tracheoplastica anteriore secondo Cotton modificata) (Figg. 15, 16).

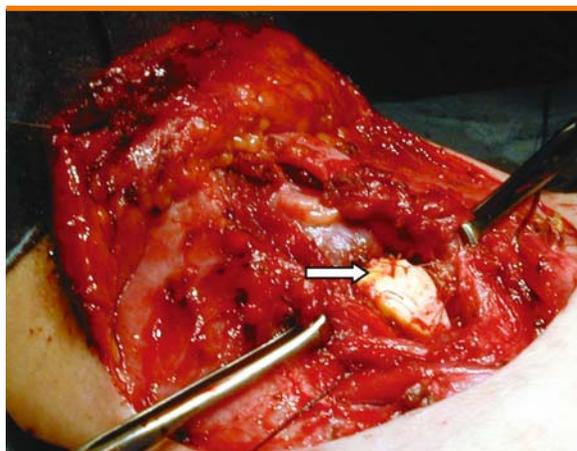


Fig. 16. Stenosi cricotracheale. Correzione con interposizione di free graft di cartilagine costale secondo la tecnica di Cotton. Si vede il patch cartilagineo inserito sulla zona cricotracheale stenotica (*freccia bianca*). Le due pinze chirurgiche individuano i due muscoli sternocleidomastoidei su cui viene sospesa cricoide e trachea (tracheopessia cervicale anteriore). La pessia cervicale ha la duplice funzione di fissare l'eventuale malacia anteriore, e di stabilizzare l'innesto libero (impedendone il cedimento da compressione dei margini tracheali recentati). Caso personale

Il paziente viene lasciato intubato per 7-10 giorni. Questa intubazione prolungata ha la funzione di fungere da stenting tracheale. *Airway assesement* pre-estubazione intorno al 5°-7° giorno. In questi pazienti è importante eseguire una FKT durante la permanenza in ri-animazione e soprattutto continuarla successivamente per alcuni mesi dopo l'intervento. È inoltre importante assicurarsi prima dell'intervento chirurgico, che il paziente non sia affetto da RGE grave. Infatti, uno dei cardini fondamentali della chirurgia laringotracheale è il controllo totale (farmacologico o chirurgico) del RGE, e ciò al fine di ridurre le complicanze ostruttive (granulomi, stenosi recidive, edemi aerei prolungati). Dopo circa 30-60 giorni dall'intervento, viene eseguito un follow-up endoscopico.

L'intervento di Cotton permette di correggere forme moderate di stenosi laringotracheali, ed ha il vantaggio rispetto alla tecnica di Pearson-Grillo di essere più semplice e soprattutto di avere un basso rischio di lesione dei nervi ricorrenti. Nelle forme di occlusione del lume del 100% questo intervento non è mai risolutivo, ed in questi casi la tecnica di Pearson-Grillo è più efficace anche se più rischiosa e difficile.

Laringo-tracheoplastica secondo Pearson-Grillo

È indicata per lesioni di 3°-4° Cotton con interessamento dei primi anelli tracheali. *Condicio sine qua non* in tutti gli interventi di laringotracheali è il perfetto funzionamento delle corde vocali che viene valutato da un attento esame dinamico laringologico preoperatorio. L'intervento viene eseguito attraverso una cervicosternotomia tradizionale. Dopo preparazione chirurgica dell'asse laringotracheale, si procede ad exeresi anteriore dell'anello cricoideo fibrotico e degli anelli tracheali stenotici, e successivamente si confeziona un'anastomosi tra la cricoide residua ed 1° anello tracheale integro opportunamente rimodellato (Fig. 17). Allo scopo di prevenire mortali fistole anonomotracheali, può essere utile separare la trachea dall'arteria anonima, utilizzando un flap con il muscolo stenotiroideo destro opportunamente interposto fra trachea ed anonima [34].

Nei casi di ampia resezione tracheale può esser utile eseguire una tracheostomia transitoria di protezione. Si tratta di un intervento complesso che spesso dà luogo a stenosi anastomotiche, ed in cui è elevato il rischio di lesione dei nervi ricorrenti.

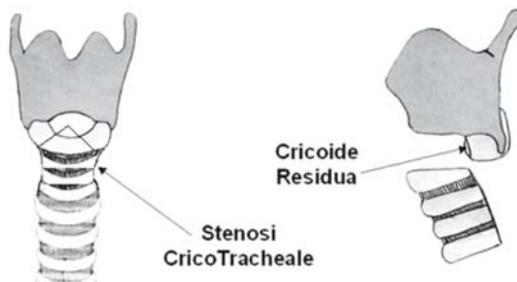


Fig. 17. Stenosi cricotracheale. Laringo tracheoplastica secondo Pearson-Grillo con resezione anteriore della cricoide e degli anelli tracheali stenotici ed anastomosi cricotracheale

BIBLIOGRAFIA

1. Grillo HC, Zannini P (1984) Management of obstructive tracheal disease in children. *J Pediatr Surg* 19:414-416
2. de Lorimier AA, Harrison MR, Hardy K et al (1990) Tracheobronchial obstruction in infants and children. *Ann Surg* 212:277-289
3. Maeda M, Grillo HC (1973) Effect of tension on tracheal growth after resection and anastomosis in puppies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65:658-668
4. Wright CD, Graham BB, Eng M et al (2002) Pediatric tracheal surgery. *Ann Thorac Surg* 74:308-314
5. Gross RE, Neuhauser EBD (1948) Compression of the trachea by an anomalous innominate artery. *Am J Dis Child* 75:570-574
6. Grillo H, Donahue DM, Mathisen DJ et al (1995) Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:486-493
7. Backer CL, Mavroudis C, Dunham ME, Holinger LD (1999) Pulmonary artery sling: results with median sternotomy, cardiopulmonary bypass, and reimplantation. *Ann Thorac Surg* 76:1738-1744
8. Vaishnav A, MacKinnon AE (1986) New cervical approach for tracheopexy. *Br J Surg* 73:441-442
9. Morabito A, MacKinnon E, Alizai N et al (2000) The anterior mediastinal approach for management of tracheomalacia. *J Pediatr Surg* 35:1456-1458
10. Briganti V, Oriolo L, Buffa V et al (2005) Tracheomalacia in oesophageal atresia: morphological considerations by endoscopic and CT study. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:11-15
11. Kamata S, Usui N, Sawai T et al (2000) Pexis of great vessels for patients with tracheobronchomalacia in infancy. *J Pediatr Surg* 35:454-457
12. Abdel-Rahman U, Ahrens P, Fieguth HG et al (2002) Surgical treatment of tracheomalacia by bronchoscopic monitored aortopexy in infant and children. *Ann Thorac Surg* 74:315-319
13. Briganti V, Tavormina P, Testa A, Oriolo L (2004) Giant tracheocele following primary tracheostomy closure in a 3 year old child. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 3:411-412
14. Matute JA, Berchi FJ (2000) Tratamiento de la malacia supraestomal mediante suspensioe cricoidea anterior. *Anales Esp Pediatría* 52:20-22
15. Azizkan RG, Lacey SR, Wood RE (1993) Anterior cricoid suspension and tracheal stomal closure for children with cricoid collapse and peristomal tracheomalacia following tracheostomy. *J Pediatr Surg* 28:169-171
16. Gross RE (1945) Surgical relief for tracheal obstruction from a vascular ring. *N Engl J Med* 233:586-590
17. Backer CL, Mavroudis C (2000) Congenital heart surgery nomenclature and database project: vascular rings, tracheal stenosis, and pectus excavatum. *Ann Thorac Surg* 69[suppl]:S308-S318
18. Backer CL, Mavroudis C, Rigsby CK, Holinger LD (2005) Trends in vascular ring surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1339-1347
19. Roberts CS, Othersen HB, Sade RM et al (1994) Tracheoesophageal compression from aortic arch anomalies: analysis of 30 operatively treated children. *J Pediatr Surg* 29:334-338
20. Canty TG Jr, Boyle EM Jr, Linden B et al (1997) Aortic arch anomalies associated with long gap esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 32:1587-1591
21. Idriss FS, DeLeon SY, Ilbawi MN et al (1984) Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:527-536
22. Backer CL, Mavroudis C, Dunham ME, Holinger LD (1997) Reoperation after pericardial patch tracheoplasty. *J Pediatr Surg* 32:1108-1112
23. Jaquiss RDB, Lusk RP, Spray TL (1995) Repair of long-segment tracheal stenosis in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1504-1511
24. Grillo HC (1994) Slide tracheoplasty for long-segment congenital tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 58:613-621
25. Tsang V, Murday A, Gillbe C (1989) Slide tracheoplasty for congenital funnel-shaped tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 48:632-635
26. Backer CL, Mavroudis C, Cunham ME, Holinger LD (1998) Repair of congenital tracheal stenosis with a free tracheal autograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:869-874
27. Jacobs JP, Elliott MJ, Haw MP (1996) Pediatric tracheal homograft reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1549-1560
28. Chahine AA, Tam V, Ricketts RR (1999) Use of the aortic homograft in the reconstruction of complex tracheobronchial tree injuries. *J Pediatr Surg* 34:891-894
29. Robotin MC, Bruniaux J, Serraf A (1996) Unusual forms of tracheobronchial compression in infants with congenital hearth disease. *J Thoac Cardiovasc Surg* 112:415-423
30. Hon JFK, Jahangiri M, Pastorino U (1999) Endobronchial stenting for extrinsic compression caused by pulsatile pulmonary artery in a 4-week-old infant. *Chest* 115:897-899

31. Jacobs JP, Quintessenza JA, Botero LM et al (2000) The role of airway stents in the management of pediatric carinal, and bronchial disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:505-512
32. Cotton RT, Manoukian JJ (1986) Glottic and subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 94:21-59
33. Grillo HC (1982) Primary reconstruction of airway after resection of subglottic laryngeal and upper tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 33:3-18
34. Cotton RT, Evans JN (1981) Laryngotracheal reconstruction in children. Five-year follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90:516-520

Indice analitico

- Accreditamento sanitario 119
- Accrescimento (velocità di crescita) 161, 616, 671, 676, 677
- Acido peracetico 105, 111, 112, 114, 116
- Adenocarcinoma 76, 131-134, 138-140, 145, 148-150, 159-161, 168, 185, 189, 190-192, 200, 219, 244, 278, 365, 366, 481, 482, 521
- Adenosina-deaminasi (ADA) 482, 483, 516
- Adenopatie mediastiniche 173, 180, 353
- Agente sclerosante 535, 567
- Ago da pneumotorace 21, 464, 465, 469
- Agoaspirato
polmonare transtoracico (TTNA) 176-178, 185-189, 193, 199, 203, 223, 224
transbronchiale (TBNA) 9, 17, 18, 43, 65, 67-78, 147, 148, 161, 163, 164, 175-177, 185-189, 193, 197, 198, 200-203, 211, 212, 264, 284, 289, 290-293
- Agobiopsia
pleurica 473, 483, 523
transbronchiale 264
- Agoaspirazione transbronchiale 9, 67, 200, 289
- Air trapping 55, 270, 271, 349, 606, 660, 661, 679
- Alveolite
allergica estrinseca 257, 264
emorragica 241, 242, 246, 249, 250, 252, 628
linfocitaria 99, 247, 250, 254, 627
neutrofila 95, 99, 100, 250, 252
- Amartoma 168, 185, 193, 194
- Amplificazione genica 516, 518
- Analgesia 52-54, 372, 569, 607
- Anastomosi bronchiale 343, 344, 346, 347, 349, 350, 352
- Anatomia 69, 98, 125, 142, 300, 412, 589, 594, 678
- Anelli vascolari 635, 640, 685, 689, 693
- Anestesia 5, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 32, 35, 42, 45, 46, 49, 51-54, 57, 65, 89, 90, 181, 199, 205, 207, 232, 233, 253, 274, 281, 301, 323, 346, 358, 372, 374, 377, 378, 385, 392, 400, 411, 414, 427, 428, 438, 443, 461, 462, 468, 470, 507, 522, 531, 539, 542, 543, 557, 558, 559, 567, 569, 579, 580, 584, 598, 602, 603, 605-608, 610, 622, 626, 664, 681
- Angiogram sign (segno dell'angiogramma) 139, 140, 278
- Angolo di curvatura distale 39
- Antibiogramma 97, 292, 419
- Antigene
urinario della Legionella 223
urinario dello Pneumococco 223
- Aortopessia 686, 687, 690
- Apparecchio da pneumotorace 464, 465, 469
- Argon-plasma 324, 377-379, 387
- Asbestosi 252, 253, 257, 259, 488-490, 540, 542
- Aspirato endotracheale 308, 309
- Aspirazione discontinua 551
- Atelettasia 54, 89, 133, 141, 143, 167, 173, 297, 299, 303, 307, 313, 314, 345, 350, 421, 449, 452-454, 474, 475, 487, 488, 490, 530, 564, 569, 572, 606, 618, 658, 661
- Atresia esofagea 589, 590, 616, 636, 638, 639, 642, 643, 647, 648, 650, 681, 685-687, 691-693
- Autofluorescenza 9, 17, 96, 210, 217, 401, 404
- BAC (carcinoma bronchiolo alveolare) 170, 191, 193, 194
- Batteri intracellulari 226
- Batteriologia semiquantitativa 227
- Bioetica 29
- Biopsia
bronchiale 19, 59, 61, 63, 88, 90, 264, 299
pleurica 508, 513, 516, 517
percutanea 531, 584
polmonare
chirurgica 276, 277, 279-283
toracoscopica 539, 544
toracoscopica con resezione
di parenchima 539, 542, 544
transbronchiale (TBB) 43, 59, 61-64, 87, 88, 175, 224, 231, 236, 237, 259, 264, 266, 274-281, 283, 284, 299, 346, 348, 350, 352, 540, 544, 614

- Black spots 525-527
Bleb 547, 550, 552
b-mode 205
Boccaglio 40
Bolla 140, 455, 550
Brachiterapia 9, 208, 210, 357, 366, 387,
391-393, 395, 396, 404, 419, 428-430,
432, 437, 438, 440
Broncoaspirato 59-61, 224, 227, 232, 346, 352
Broncogramma aereo 140, 141, 263, 266
Broncomalacia 616, 635, 637, 644, 676
Broncoscopia 5, 16, 17, 21, 39, 40, 42, 45, 46,
48, 49, 51, 52, 57, 60, 61, 63, 65, 67, 69, 75,
77, 78, 87, 90, 108, 116, 125, 142, 164, 176,
77, 186, 200, 202, 203, 208, 210, 213, 217-219,
223, 224, 227, 233, 264, 278, 290, 297-299,
302, 303, 307, 313, 314, 316, 317, 322, 325,
329, 343-346, 357-359, 361, 367, 371, 377,
378, 385, 386, 392, 403, 409, 417, 420, 425,
426-428, 432, 435, 437, 438, 450, 452, 455,
529, 534, 535, 590, 597, 599-605, 608, 610,
614, 617, 618, 621-623, 638, 639, 642, 645,
648, 650, 652, 655, 659, 660, 663, 664, 667,
668, 671, 686, 688, 690, 691
diagnostica 15, 16, 18, 21-23, 78, 202, 317, 361,
370, 661, 664
interventistica 614
operativa 15, 18, 20-26, 45, 46, 343, 344, 346,
598, 602, 648, 655, 667, 675, 681, 694
Broncoscopio rigido 17, 19, 35, 42, 43, 45-52,
54, 55, 57, 67, 90, 105, 106, 115, 274, 282, 284,
300, 323, 331, 334, 346, 347, 357, 358, 363,
372, 374, 378, 408, 410, 411, 416, 427-429,
443, 594, 597, 601, 604, 608, 617, 648, 660,
662-664, 677, 681, 682
Brushing 59-61, 106, 161-164, 175, 186, 232, 273,
614, 618, 682
con catetere protetto 59, 60, 223-225, 273, 277,
308, 309
Bulau 555, 560-564
CAD (computed aided detection) 168, 258
Calcificazioni 140, 147, 148, 168, 264, 488
Canale operativo 21, 35-39, 42, 59-61, 64, 90, 109,
112, 205, 207, 224-226, 274, 281, 323, 400, 526,
602, 603, 618, 623, 624, 626, 631
Cannula
di Montgomery 675
tracheale 43, 338, 340, 617, 689
Carcinoide 75, 131, 134, 135, 185, 191, 193, 194,
368, 386, 426, 438, 439
Carcinoma
“in situ” (CIS) 435, 437
a grandi cellule 131, 134, 135, 168, 185,
190-192, 365
a piccole cellule 75, 131, 134, 135, 138, 145,
161, 163, 185, 190-193
broncogeno early 435, 437
epidermoide 133, 138, 144, 149, 157-160,
185, 190, 385
microinvasivo 218, 219, 435, 437
Catetere afterloading 392
Cellule mesoteliali 481, 489, 516, 568
Certificazione 25, 121, 122
Chiba 179
Chirurgia tracheale 686
Cianoacrilato 682
Citologia pleurica 530
Collanti biologici, instillazione endobronchiale
447, 449, 450, 452
Complicazioni della pleurodesi 571
Consenso 29-32, 41, 52, 181, 448, 455, 469, 539,
550, 555, 571, 579, 606
Conta cellulare
differenziale 93, 99, 101, 242, 243, 254, 473,
478, 481, 492
totale 93, 95, 96
Contaminazione orofaringea 223
Contrast-enhancement 140
Controindicazioni della pleurodesi 571
Cope 513, 517, 530, 583-585
Corona radiata 139
Corpo estraneo (CE) 5, 41, 46, 357, 408, 409,
418, 428, 451, 599, 613-615, 617, 655, 657,
658, 660-664, 670, 671, 682, 688
Crioterapia 9, 18, 48, 324, 357, 358, 383, 386, 387,
392, 396, 404, 414, 428, 429, 432, 437, 440
Danno
alveolare diffuso (DAD) 244, 246, 270-273,
275, 278, 279, 283, 309, 315, 317
polmonare acuto (ALI) 233, 344
Diatermocoagulazione 541
Dilatazione meccanica 416, 417
laser assistita (DMLA) 369, 372, 442, 444
Disinfezione ad alto livello 106, 111
Disostruzione endoscopica 371, 379
Displasia 132, 404, 437, 636, 644, 651, 669, 689

- Doppio
 Bulau 555, 562
 drenaggio 555, 559
- Drenaggio
 tipo "pigtail" 555, 559
 toracico 9, 91, 181, 182, 282, 452, 461, 471, 477,
 507, 547, 551, 555-557, 559-561, 564, 565, 567
- Dye laser 400
- Early cancer 364, 402, 404, 437
- EBUS 77, 137, 148, 200, 201, 205, 210-213, 284,
 401, 439, 441
- Ecobroncoscopio 207, 208
- Ecoendoscopio lineare 207, 213
- Edema polmonare 89, 250, 344, 565, 581
- Elettrocoagulazione 357, 358, 377-379, 387, 392,
 404, 427-429, 432, 437
- Ematoporfirina 218, 364, 399, 402
- Embolia gassosa 64, 181, 317
- Emottisi 41, 57, 135, 138, 262, 297, 299, 304,
 321-325, 359, 365, 366, 380, 387, 393, 395, 396,
 401, 403, 429, 430, 432, 534, 535, 599, 601, 614,
 615, 617, 658, 662
- Empiema pleurico 5, 461, 503, 506, 555, 557, 560, 565
- Endoscopia
 bronchiale 45, 46, 48, 57, 214, 224, 363, 401, 613,
 618, 663, 675
 toracica 5, 15, 18, 23, 26, 77, 107, 514
- Enfisema polmonare 179, 421, 564
- Espettorato indotto 93, 101, 272, 278, 284, 515
- Fenestrazione bronchiale 447, 450
- Fibre ottiche
 coerenti 38, 40, 599
 non coerenti 38
- Fibrobroncoscopia 16, 35, 41, 45, 49, 57, 81, 94,
 107, 175, 243, 265, 273, 284, 303, 322, 371, 430,
 466, 597, 599, 601, 605, 607, 614, 617
- Fibrosi polmonare idiopatica 99, 241, 251-254,
 270, 271, 277, 345, 350, 548
- Fistola esofago-tracheobronchiale 417
- Fistole bronco-pleuriche 418, 451
- Fluorescenza 9, 17, 93, 96, 217-219, 364, 400
- Fluoroscopia 5, 72, 178, 274, 661
- FNA (fine needle aspiration) 186
- Fogarty 274, 323, 677, 678
- Fotosensibilizzazione 400, 403, 430
- Gestione del drenaggio 551, 555, 563
- Glutaraldeide 105, 111, 112
- Granuloma tracheale 331, 671
- Granulomatosi
 di Wegener 249, 359, 370, 413, 417, 474, 487,
 492, 548, 670
 polmonare a cellule di Langerhans 241, 243,
 246
- Ground-glass 140, 170, 259, 263, 265, 266, 270,
 273, 283, 284
- IFN- γ 516
- Induzione dello pneumotorace 461, 465, 467, 468
- Infezioni opportunistiche 231-234, 252, 271, 272,
 314, 351
- Insufficienza respiratoria 60, 89, 179, 237, 253,
 272, 273, 282, 300, 323, 329, 330, 374, 416, 425,
 427, 431, 432, 571, 572, 606, 622
- Interferone 483, 567
- Intubazione 4, 17, 19, 40, 43, 90, 234, 273, 274, 282,
 297, 299-301, 304, 323, 324, 330, 331, 374, 444,
 539, 591, 611, 614, 637, 646, 647, 669, 671, 672,
 694, 696
 difficile 299-301, 613, 646
- Iperinflazione
 dinamica 447
 polmonare 448-450
- Iridio 392, 394
- Istiocitosi X 99, 257, 260, 261, 270, 271, 345, 548, 627
- Lacerazione tracheale 338
- Laringe 4, 43, 49, 51, 301, 329, 333, 371, 426, 428,
 436, 589, 591, 592, 600, 603, 608, 610, 614, 615,
 619, 629, 648, 649, 658, 664, 668, 671
- Laringospasmo 89, 607, 610, 629, 651
- Laser
 a diodi 364, 373, 400, 428, 443
 a vapori d'oro 400
- Laserterapia 18, 56, 346, 347, 361-373, 387, 394,
 395, 671, 672
- Lavaggio
 bronchiale 98, 161, 162, 164, 186, 241, 292, 345,
 352, 628
 broncoalveolare (BAL) 9, 59, 64, 91, 93, 94, 223,
 224, 226, 231, 232, 241, 272, 283, 299, 314-317,
 516, 540, 614, 615, 618, 621
- Lesione
 a placca 156, 159, 368
 compressiva 157, 160, 161
 infiltrativa 157, 386
 multinodulare 155, 156, 158, 524, 525
 nodulare 133, 156, 403
 polipoide 156, 157

- vegetante (cancro, carcinoma, tumore broncogeno centrale) 155-159, 161, 162, 414, 419, 427
- Linfangioleiomiomatosi 247, 257, 262, 271, 278, 281, 284, 548
- Linfangite (carcinomatosa) 244, 252, 257, 260, 263, 270, 272, 278, 279, 283, 284, 540
- Linfoadenomegalie mediastiniche 67, 75
- Linfoma 75, 135, 136, 192, 193, 245, 252, 276, 278, 283, 353, 426, 496, 516, 529, 531, 534, 571
- Linfonodi (intratoracici) 146, 292
- Lipid Index 629, 630
- Macchine disinfettatrici 105, 107, 108, 110, 112, 113
- Malacia 309, 331, 332, 347, 415-417, 432, 441, 443, 635, 637-642, 644, 645, 676, 678, 679, 686-689, 691, 692, 695
- Malformazione 590, 635, 637, 641-643, 687, 690-692 congenita 635, 646-648, 650, 669, 693
- Maschera facciale 303
- Massa 133, 135, 139-141, 143, 144, 147, 156, 157, 181, 190, 208, 264, 372, 414, 420, 432, 438, 490, 493, 533
vegetante 158
- Mediastinoscopia 147, 198, 199, 202, 211, 212, 264, 282, 290
- megaHertz o MHz 206, 207, 210
- Mesotelioma pleurico 479, 521, 532, 565
- Metastasi (polmonari, extratoraciche) 137, 148-151
- Micobatterio 7, 515, 517, 632
- Micobatteriosi atipica 171, 233, 271, 281, 283, 284, 289, 292, 293, 632
- Miglioramento continuo della qualità (MCQ) 120, 122
- Minisonde 206
- Nd-YAG laser 9, 361-364, 373, 374, 401, 403, 404, 428-430, 436, 437, 440, 443
- Neonato 591-593, 599, 606, 610, 618, 619, 635, 641, 652
- Nodulo polmonare solitario (SPN) 167, 168, 170, 173, 175, 176, 185
- Occlusione bronchiale 454
- Ossido di etilene 105, 113, 568
- Ostruzione delle vie aeree centrali 365, 425, 431, 432
- Pallone da angioplastica 677
- Paziente
immunocompetente 223, 224, 233, 516
immunodepresso 233
- PDT (Photodynamic Laser Therapy) 399-403, 428, 430
- PET (tomografia ad emissione di positroni) 137, 147, 149, 170, 171, 198, 199, 203, 477, 478, 521
- Pinza
coagulante 464, 466, 522, 526, 540, 541
ottica 55, 464, 663, 664
- Pinze bioptiche 17, 40, 61, 105, 106, 113, 115, 161-163, 274, 281, 664
- Placche asbestosiche 525
- Pleura 7, 62, 69, 138-140, 142, 144-146, 148, 181, 337, 461, 464, 470, 473, 475, 477, 481, 488, 490, 491, 493, 507, 517, 518, 522-527, 530, 532, 534, 540, 542, 550, 552, 558, 559, 562, 564, 567-569, 571, 572, 583-585, 694, 695
viscerale (nel mesotelioma) 69, 142, 145, 337, 490, 507, 526, 527, 530, 540, 542, 550, 558, 562, 572
- Pleur-evac 555, 563
- Pleurite 7, 474, 479-481, 483, 487, 490-492, 495, 497, 500
cronica aspecifica 499-501
tubercolare 473, 481-483, 491, 500, 513-518
- Pleuriti
benigne 474, 487-489, 570
neoplastiche 568, 570
- Pleurocath 555, 558
- Pleurodesi 480, 492, 497, 547, 552, 563, 565
altre metodiche 567, 572
toracoscopica 567-573
- Pneumoconiosi 241, 246, 248, 257, 263, 264, 279
- Pneumopatie infiltrative diffuse 41, 96, 99, 241, 243, 246, 247, 250, 253, 254, 269, 284, 289, 539, 540, 544
- Pneumotorace 7, 8, 10, 21, 23, 61, 63, 69, 77, 81, 87, 89-91, 145, 181, 182, 199, 237, 273, 274, 277, 299, 336, 337, 344, 348, 372, 374, 440, 451, 453, 454, 461, 463-465, 467-469, 481, 522, 547, 549, 555, 558-565, 567-572, 580, 585, 661
spontaneo 262, 468, 470, 547-552
- Policondrite recidivante 413, 417, 426
- Polmonite
associata alla ventilazione meccanica (VAP) 226, 227, 283, 307-310, 313-315
da ipersensibilità 241, 246, 247, 259, 264, 279, 627
eosinofila 99, 224, 246, 249, 250, 252, 271, 272, 278, 279, 283, 316
- Polmoniti
acquisite in comunità 223, 224, 226, 227
interstiziali idiopatiche 244, 246, 253, 257-259, 540
nosocomiali 226

- Pressione negativa 55, 65, 94, 372, 562, 563, 624
Pressione positiva espiratoria (PEEP) 64, 65, 88, 297-299, 344, 447
Proteinosi alveolare 97, 98, 233, 237, 241-243, 245, 253, 254, 259, 270, 271, 278, 279, 283, 284, 548, 614, 621, 630, 633
Protesi
 a Y 410, 412, 414
 di Dumon 48, 334, 408, 409, 414, 416, 420, 431, 442
 di nitinol 411, 415, 418
 di Gianturco 410
 di Orłowski 412
 in silicone 48, 407, 409, 419
 metalliche 357, 358, 407, 409-411, 413, 414, 416, 417, 419-421, 431, 452
 Wallstent 411, 417, 421
 siliconiche 9, 357, 358, 407, 413, 414, 419, 442, 443
 tracheo-bronchiali 407-421
Protesizzazione 407, 412, 421
Pseudomembrane 330, 352
Pulsossimetria 53, 57, 81, 91, 298, 606
Real-time EBUS-TBNA 212
Refertazione 93, 100
Reflusso gastroesofageo 333, 592, 627, 630, 637, 644, 646-652, 681
Resezione meccanica laser assistita (RMLA) 365, 366, 368, 439, 440
Riduzione di volume polmonare
 chirurgica 448
 broncoscopica 447, 449
Rigetto
 acuto 271, 343, 344, 346-349, 351
 cronico (BOS e OB) 271, 343, 344, 348, 351
Rimozione del drenaggio 555, 565
Rischio endoscopico 87, 88, 90
Sarcoidosi 75, 98, 99, 241, 246, 247, 253, 257, 262, 263, 270, 278, 279, 281-283, 289-292, 345, 413, 480, 481, 548, 627
Sala endoscopica 15, 16, 18, 20, 21, 23, 25, 26, 43, 46, 73, 77, 461, 462, 467
Sanguinamento 43, 57, 61, 63, 77, 91, 163, 179, 237, 249, 274, 301, 304, 321-323, 325, 335, 348, 365, 366, 370, 372-374, 379, 380, 429, 436, 450, 580, 602, 604, 662
Scansione
 radiale 205, 208
 meccanica 207
 lineare 205, 207, 208
Sedazione 18, 35, 42, 45, 52-54, 83, 84, 90, 232, 237, 273, 274, 282, 300, 301, 346, 372, 378, 392, 569, 606, 607, 621, 622
Sequential EBUS-TBNA 212
Siderofagi 242, 249, 250, 252, 621, 628
Silicosi 247, 248, 257, 263, 264, 278, 279
Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) 241, 245, 251, 252, 278, 307, 313-315, 317, 475
Sistema
 a tre bottiglie 562
 qualità 25, 119
Sistemi di drenaggio 555, 560, 562
Sonda
 a pallone 206, 210, 212
 nuda 206-208, 213
Stadiazione 67, 69, 74, 75, 137, 142, 146-149, 163, 174-176, 180, 197-203, 205, 208, 210, 254, 263, 289, 293, 432, 521, 531, 533, 540, 542, 543
Staging endoscopico (del mesotelioma) 521, 526, 527
Stenosi
 bronchiale 155, 347, 350, 370, 380
 iatrogene 361, 364, 368, 370, 415
 post-intubazione 359, 361, 368-370, 373, 415, 421, 427, 435, 441-443
 tracheale 333-335, 369, 370, 373, 408, 412, 415, 416, 429, 441-444, 590, 606, 616, 642, 667-669, 676, 685, 688, 691-693
Stent metallici, complicanze 418-420
Sterilizzazione 105, 106, 109, 111-116
Steris System 1 105, 114, 116
Stoma
 stent 339, 340
 tracheale 331, 339
Strumentario e tecnica
 (della biopsia toracoscopia con pinza) 539, 540
 (della biopsia toracoscopia con resezione di parenchima) 539, 543
SUV (standard uptake value) 171
TAC toracica ad alta risoluzione (HRCT) 242, 254, 257, 259-266, 269-271, 273-275, 278, 282-284, 349, 455
Talcaggio pleurico 569
Tappi endobronchiali 447, 449, 451, 452
TBNA (transbronchial needle aspiration) 9, 17, 18, 43, 65, 67, 147, 148, 161, 163, 164, 175-177, 185-189, 193, 197, 198, 200-203, 211, 212, 264, 284, 289-293

- complicanze 74
- controindicazioni 74
- indicazioni 74
- resa diagnostica 71
- strumenti 68
- tecnica di esecuzione 69
- Terapia
 - endoscopica 18, 19, 357, 369, 401, 403, 404, 425, 427, 428, 430, 432, 435, 437-440, 443
 - palliativa 367, 425, 428
 - radicale 443
 - radiante 391, 420
- Test di tenuta (leak test) 110
- TNM 142, 174, 197, 527, 540
- Tomografia
 - computerizzata del torace 198, 371, 506, 515, 547, 549
 - ad emissione di positroni 198, 199
- Toracentesi 10, 466, 473, 477, 478, 481-483, 489, 496, 497, 504, 506, 515, 530, 535, 569, 570, 577-580, 584, 585
- Toracosopia
 - chirurgica 461, 507, 509, 510, 522, 539, 540
 - medica 15, 21-23, 461-464, 467, 468, 470, 471, 501, 506-510, 518, 522, 529, 530, 531, 533, 539, 544, 550, 552, 553, 567, 571, 583
- Tosse 41, 42, 52, 64, 71, 94, 138, 179, 206, 237, 271, 275, 301, 303, 304, 321, 324, 348, 350, 359, 372, 387, 393-396, 403, 412, 419, 425, 429, 467, 475, 492, 515, 565, 569, 580, 581, 599, 607, 608, 614, 615, 617, 629, 630, 636, 637, 645, 648, 649, 651, 657-659, 662, 664
- Tracheomalacia 331, 335, 426, 616, 635-639, 643, 644, 650, 652, 670, 676, 685, 686, 688-691
- Tracheostomia 331, 336, 615, 617, 635, 637, 644, 670, 671, 685, 688, 689, 696
- Tracheotomia percutanea 41, 330
- Trapianto polmonare 277, 343-346, 348-352, 417, 450, 455, 572, 644
- Trasduttore 205-207, 209
 - ecografico 206, 207
- Trasudato 475, 478, 479, 493, 494, 496
- Trequarti 21, 22, 463, 464, 466, 468, 470, 508, 522, 526, 541, 556, 558, 559
 - di Boutin 21, 464
- Trocar 463, 555, 556-559
- Tubercolosi 5, 7, 8, 96, 247, 272, 274, 279, 283, 289, 292, 293, 321, 473, 474, 479-481, 499, 507, 513-516, 627, 670
- Tubo endotracheale 40, 43, 297-299, 301, 329, 331, 332, 339, 608, 617, 618, 641, 647
- Tumore
 - mammella 136, 426, 473, 474, 529, 532, 533
 - polmonare 167, 168, 176, 187, 197, 198, 529, 533, 548
- Tumori tracheobronchiali
 - a basso grado di malignità 361, 367
 - benigni 361, 364, 368
 - maligni 361, 364, 365
- Valvola
 - bioptica 36, 37, 40
 - di aspirazione 109, 600
 - di Bulau 560
 - di Heimlich 555, 560
- Valvole endobronchiali 447, 452, 454
- VATS 9, 198, 199, 276, 277, 281, 461, 462, 467, 501, 507, 509, 510, 522, 531, 539, 540, 542-544, 553, 571
- Ventilazione meccanica 54, 55, 63, 65, 90, 226, 227, 276, 277, 297, 302, 303, 307, 313, 314, 478, 577, 580, 608, 679
- Versamento
 - parapneumonico 503-505, 507, 509
 - pleurico 21, 138, 143, 148, 149, 260, 316, 353, 461, 468, 473-483, 487, 489-497, 499, 500, 506, 513-516, 518, 521, 523-525, 527, 529-531, 533-535, 544, 552, 555, 556, 558, 561, 564, 565, 579, 584
 - maligno secondario 529-535
 - metastatico 529, 533
- Videobroncoscopio 39, 40, 623
- Videoregistrazione 598
- Washing 161, 162, 186
- Watanabe, tappi di 451, 452