

PATOLOGIA RESPIRATORIA

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 2.5 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> o spedisci una lettera a Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California, 94105, USA.

patologia Respiratoria

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

È una sindrome clinica dovuta all'inefficienza della funzione respiratoria che si manifesta tramite l'incapacità di mantenere i gas respiratori in concentrazioni normali.

In altre parole la disfunzione sta nell'incapacità di assicurare un apporto di ossigeno ed una rimozione di anidride carbonica adeguate alle necessità metaboliche dei tessuti.

L'insufficienza respiratoria viene valutata in base alle concentrazioni dei gas ematici nel sangue arterioso.

La normale concentrazione di ossigeno a livello arterioso è pari a 104 mmHg a livello dei capillari polmonari e 95 mmHg a livello dei tessuti periferici, una sua riduzione determina **ipossiemia**.

La concentrazione di ossigeno comunque varia con l'età in quanto aumenta nell'infanzia fino all'età adulta per poi diminuire nell'anziano, ciò è dovuto alla diminuzione della superficie alveolare che influenza lo scambio dell'O₂ più di quello della CO₂ essendo questa molto più facilmente diffusibile.

Convenzionalmente si definiscono diagnostici di insufficienza respiratoria valori di **pO₂ < 60 mmHg** a causa delle caratteristiche della curva di dissociazione dell'Hb, in quanto questo valore costituisce il limite critico al di sotto del quale si ha un brusco incremento della pendenza della curva (riduzioni anche modeste della pO₂ si traducono in cadute marcate della saturazione dell'ossiemoglobina).

La normale concentrazione di anidride carbonica nel sangue arterioso è pari a 40 mmHg un suo incremento determina **ipercapnia**.

Si definiscono diagnostici di insufficienza respiratoria valori di **pCO₂ > 45 mmHg**.

L'insufficienza respiratoria può essere classificata in:

- **Tipo I o parziale** caratterizzata esclusivamente da **ipossiemia**
- **Tipo II o globale** caratterizzata da **ipossiemia** e **ipercapnia** o **ipocapnia**, che si può ulteriormente distinguere in:
 1. **compensata** quando il PH rimane normale per intervento di meccanismi di compenso (tamponi ematici, variazioni della ventilazione, rene)
 2. **scompensata** quando si associa a variazione del PH come **acidosi** o **alcalosi** per compromissione dei meccanismi di compenso o perchè questi non hanno avuto ancora il tempo di intervenire
- **latente** se è evidente solo dopo esercizio fisico (alterazione dell'emogasanalisi solo in test da sforzo)
- **manifesta** se può essere rilevata anche a riposo

- **insufficienza polmonare** dovuta ad alterazione del parenchima polmonare che determinano riduzione degli scambi gassosi soprattutto a carico dell'ossigeno che è caratterizzata da ipossiemia manifesta
- **insufficienza di pompa** dovuta a cause extrapolmonari che determinano riduzione della ventilazione che è caratterizzata da ipossiemia accompagnata anche da ipercapnia

possiamo inoltre distinguere in base alla rapidità di insorgenza e alla gravità delle alterazioni emogasanalitiche:

- **insufficienza acuta**
- **insufficienza cronica**
- **insufficienza cronica riacutizzata**

insufficienza respiratoria acuta

è la forma severa determinatasi in un arco temporale molto breve.

Qualora sia caratterizzata da ipercapnia si accompagna sempre a acidosi scompensata in quanto i meccanismi di compenso non hanno tempo per entrare in azione.

Cause sono:

- edema polmonare acuto
- embolia polmonare massiva
- pneumotorace iperteso
- polmoniti
- ARDS

insufficienza respiratoria cronica

è una forma a più lenta insorgenza e in genere associata ad una minore severità del quadro clinico.

Qualora sia caratterizzata da ipercapnia questa non determina acidosi in quanto i meccanismi di compenso riescono a tamponare la riduzione del PH soprattutto tramite un incremento del riassorbimento renale di bicarbonati.

Una alterazione del PH si verifica solo in caso di un ulteriore e rapido incremento di pCO₂ che non viene momentaneamente risolto.

Ciò si verifica quando un episodio di insufficienza acuta si iscrive in una condizione di insufficienza cronica : insufficienza cronica riacutizzata (ex. Un episodio di polmonite in corso di bronchite cronica).

In questo caso una volta risolto l'episodio acuto non si ha una ripresa completa della funzione respiratoria ma soltanto il ripristino della condizione di insufficienza cronica compensata precedente.

Cause di insufficienza cronica sono:

- disordini del controllo ventilatorio
- affezioni della parete toracica
- malattie neuromuscolari
- malattie del parenchima polmonare (BPCO, interstiziopatie, pneumoconiosi, embolia polmonare ricorrente)

eziopatogenesi

le cause di insufficienza respiratoria possono essere distinte in 4 gruppi:

1. alterazione del rapporto ventilazione-perfusione

caratterizza in modo variabile tutte le forme di patologia polmonare diffusa.

- **Riduzione V/Q** (riduzione della ventilazione) determina sia ipossiemia che ipercapnia
- **Aumento V/Q** (riduzione della perfusione) determina solo ipossiemia in quanto visto che la diffusibilità della CO₂ è 200 volte maggiore di quella dell'ossigeno anche in condizioni di ridotta perfusione gli scambi sono sufficienti

Le alterazioni dei gas ematici determinano un incremento della frequenza respiratoria con incremento della ventilazione (riflesso chemiocettivo) che riesce a risolvere l'ipercapnia ma non l'ipossiemia a casa della forma della curva di dissociazione dell'Hb, pertanto in genere l'alterazione del rapporto V/Q da luogo ad una **ipossiemia con normocapnia**.

In alcuni casi però il sistema torace-polmone è compromesso e pertanto non è in grado di sostenere un incremento del lavoro respiratorio, o a lungo andare si instaura la fatica muscolare che riduce il grado di compenso.

2. shunt venoarterioso (destro-sinistro)

rappresenta la condizione di estrema riduzione del rapporto V/Q

3. alterazione della diffusione alveolo-capillare dei gas

dovuto a riduzione della superficie di scambio o a ispessimento della barriera alveolo-capillare.

Questa alterazione è una condizione più teorica che pratica e raramente potrebbe essere in grado di indurre ipossiemia.

L'ipossiemia si presenterebbe durante l'esercizio fisico in cui si riduce il tempo di transito attraverso i capillari senza comportare alterazioni della diffusione della CO₂ a causa della sua maggiore diffusibilità.

Cause di alterazione della diffusione sono la fibrosi polmonare, la polmonite interstiziale e l'edema polmonare.

4. ipoventilazione alveolare

dovuto a cause extrapolmonari o a malattie polmonari o della gabbia toracica che comportano un incremento delle resistenze polmonari al flusso o un'alterazione della meccanica respiratoria con incremento del lavoro respiratorio e quindi fatica ed esaurimento funzionale dei muscoli.

In generale le cause di insufficienza respiratoria si possono suddividere in:

A. cause polmonari:

- alveolari (polmoniti, alveolite allergica estrinseca, atelettasie, enfisema, edema polmonare acuto)
- interstiziali (pneumoconiosi, sarcoidosi, edema interstiziale)
- vascolari (embolia polmonare, ipertensione polmonare primitiva)

B. cause extrapolmonari:

- organi da shock
- versamenti pleurici
- ipertensione portale
- stati post-traumatici e post-chirurgici (sequestro ematico)
- sepsi, peritoniti, pancreatiti acute
- alterazioni del centro respiratorio
- alterazioni del sistema nervoso periferico
- malattie neuromuscolari
- malattie della gabbia toracica
- malattie metaboliche
- obesità
- traumi (ex. trauma costale con respiro paradosso)

Cause polmonari di insufficienza respiratoria ipercapnica:

- malattie ostruttive (ostruzione acuta da corpo estraneo o forme croniche che determinano fatica respiratoria)
- malattia vascolare polmonare
- patologia delle pleure acuta (pneumotorace massivo) o cronica (fibrotorace post-pleurítico)

evoluzione

L'insufficienza respiratoria si instaura per gradi successivi:

1. **insufficienza latente**: si instaura solo dopo sforzo
2. **insufficienza manifesta**: si instaura anche a riposo con ipossiemia senza ipercapnia
3. **acidosi compensata**: caratterizzata da ipossiemia con **ipercapnia e PH normale** grazie ai meccanismi di compenso : iperventilazione, tampone ematico, incremento del riassorbimento renale di HCO₃⁻
4. **acidosi scompensata**: con riduzione del PH, elevato incremento della pCO₂ e con ridotta dispnea
5. **coma carbonarotico**

clinica

sintomi legati all'ipossiemia:

- **cianosi** = colorazione bluastra delle mucose della cute e del tetto ungueale
- **vasodilatazione periferica** indotta dall'ipossia e eventualmente dall'acidosi

- tachicardia riflessa e incremento della pressione arteriosa a causa dell'effetto del riflesso barocettivo sul sistema cardiovascolare
- turbe del ritmo cardiaco (**aritmie**)
- **vasocostrizione ipossica polmonare** con incremento della resistenza delle arteriole precapillari che tende a diventare irreversibile e a portare al **cuore polmonare cronico** in caso di ipossia cronica
- **Poliglobulia** determinata dall'ipossia renale cronica che determina un incremento di eritropoietina, determina un incremento della viscosità ematica peggiorando l'ipertensione sistemica e polmonare e rallentando il flusso a livello tissutale con conseguente ulteriore riduzione dell'apporto di ossigeno (il trasporto medio di ossigeno infatti cresce in funzione dell'ematocrito fino ad un determinato punto poi decresce a causa dell'incremento della viscosità)
- **Dispnea** determinata dall'incremento della ventilazione
- **Turbe neurologiche** come disturbi dell'attenzione, dell'umore, incoordinazione motoria, agitazione psicomotoria e insonnia

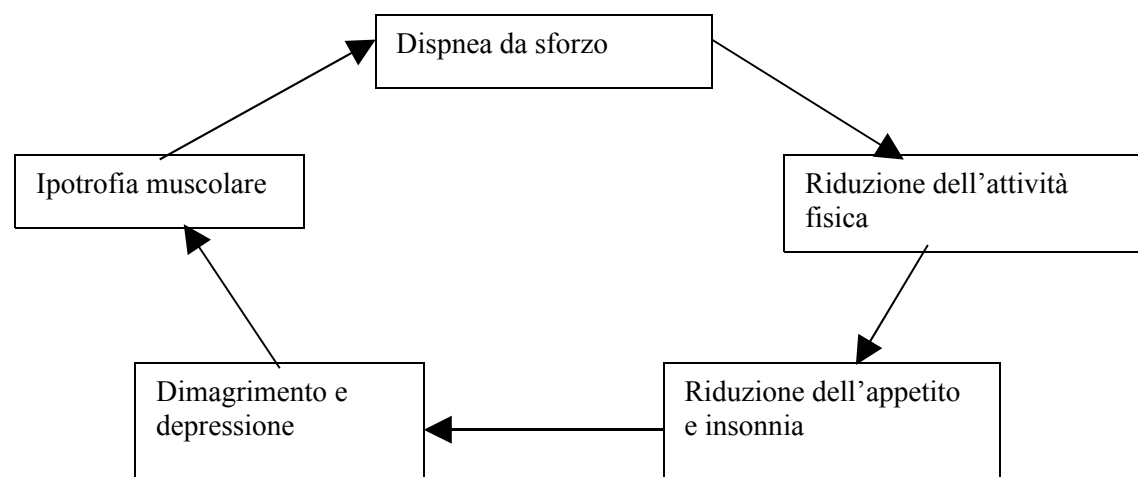
Sintomi legati all'ipercapnia:

- Alternanza del ritmo del respiro tra giorno e notte
- **Respiro periodico**
- Sonnolenza diurna
- Iperventilazione con **dispnea**
- **Vasodilatazione renale e coronarica**
- **Vasodilatazione cerebrale** che determina incremento della filtrazione del liquor e quindi aumento della pressione endocranica
- **Cefalea frontale gravativa** che compare soprattutto al mattino presto e scompare durante il giorno
- Tremori continui, turbe sensoriali, disturbi dell'equilibrio, obnubilamento del sensorio fino al coma carbonarotico

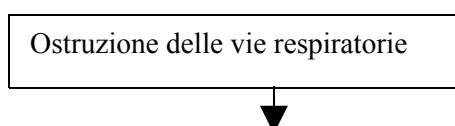
L'ipercapnia è un forte stimolo alla ventilazione e pertanto può determinare dispnea in condizioni acute ma quando la situazione diventa cronica la stimolazione della ventilazione viene meno e si ha riduzione della dispnea.

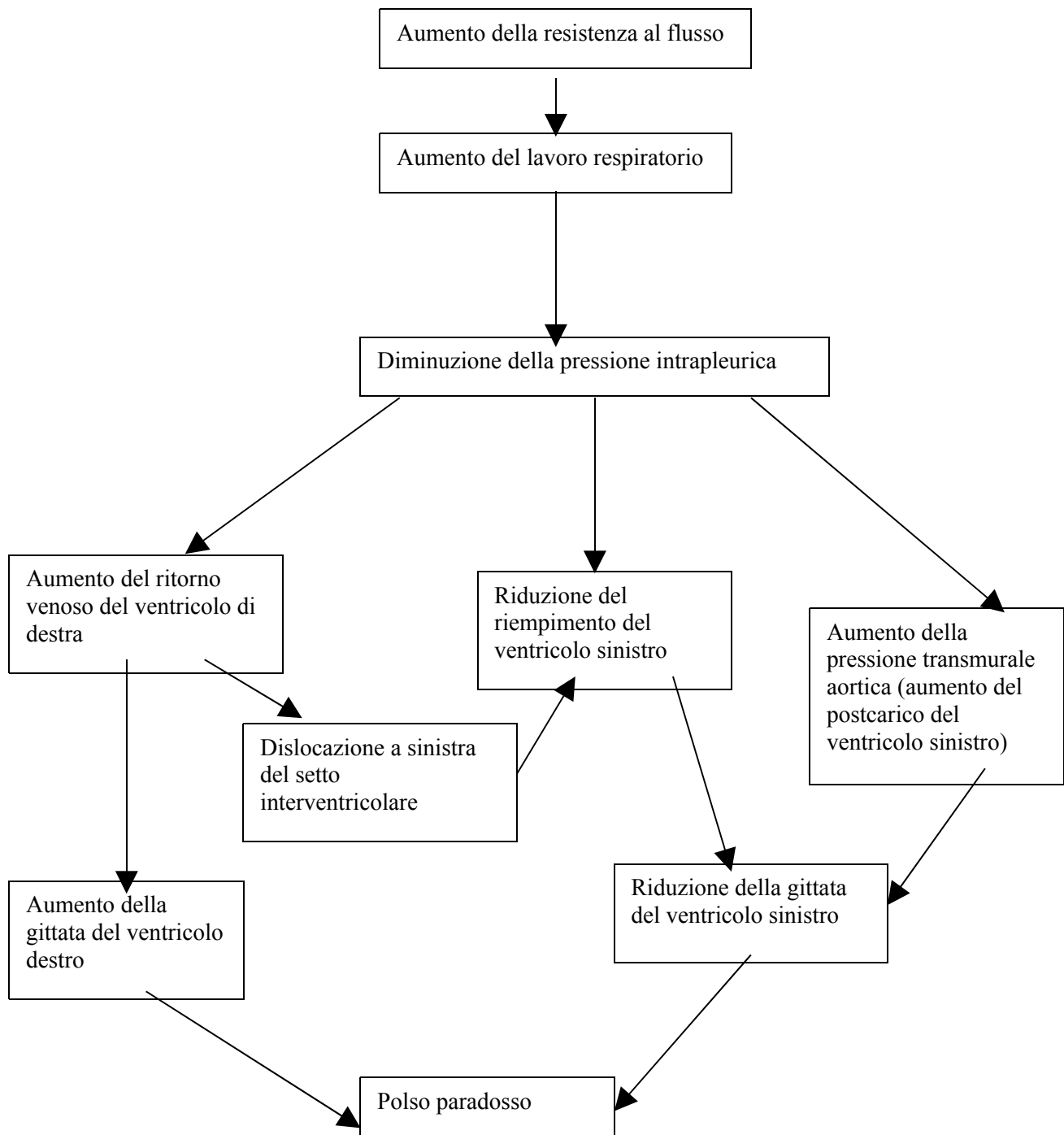
L'iperventilazione a lungo termine determina un incremento del lavoro respiratorio non viene tollerato a lungo in quanto si instaura la cosiddetta fatica muscolare.

Inoltre la dispnea da sforzo determina un circolo vizioso:



La dispnea inoltre sta alla base del **pulso paradossico**:





Diagnosi

Viene fatta tramite l'**emogasanalisi** arteriosa.

Vengono monitorizzati:

- **PO₂**
- **PCO₂**
- **PH ematico**
- **Concentrazione di bicarbonati**

Ciò permette di valutare oltre al grado di ipossiemia e ipercapnia anche la rapidità con cui l'ipercapnia si è instaurata in base al fatto che si è realizzato un compenso su base metabolica (incremento del riassorbimento di bicarbonati) o meno.

Nel caso vi possano essere condizioni in grado di modificare periodicamente o occasionalmente i gas nel sangue l'emogasanalisi viene integrata dal **monitoraggio ossimetrico** della saturazione dell'ossiemoglobina.

L'inquadramento della patologia di base che ha determinato l'insufficienza respiratoria viene fatto attraverso diversi esami strumentali:

- Spirometria
- ECG (per evidenziare il cuore polmonare cronico)
- Ecocardiogramma
- Scintigrafia polmonare
- Angiografia
- Cateterismo cardiaco

La quantità di urine emesse nella 24 ore è un indice dello stato di perfusione renale che può essere ridotta per un'alterata portata cardiaca o per una vasocostrizione renale.

Può essere utile una valutazione dell'azotemia, della creatinemia e degli elettroliti sierici.

Una iperkaliemia può anche seguire all'acidosi per scambio tra gli ioni K⁺ intracellulari e gli ioni H⁺ extracellulari.

Elementi predittivi diurni dei disturbi notturni:

- PO₂ diurna < 60 mmHg
- Saturazione di O₂ 90%
- Sonnolenza diurna
- fumo

Terapia

Il trattamento dell'insufficienza cronica è volto fondamentalmente a risolvere la patologia di base.

Nell'insufficienza acuta o nella riacutizzazione dell'insufficienza cronica il trattamento è volto ad assicurare una corretta ossigenazione e a correggere l'eventuale acidosi.

La correzione dell'ipossiemia può essere effettuata tramite la somministrazione di ossigeno (**ossigenoterapia**) attraverso cannule nasali controllando il flusso di ossigeno erogato o attraverso maschere che consentono di determinare la percentuale di ossigeno dell'aria inspirata la quale non deve mai superare il 50% poiché percentuali superiori possono avere effetti tossici sulle strutture alveolocapillari.

In alternativa viene utilizzata la **ventilazione meccanica**.

ASMA BRONCHIALE

È una **malattia infiammatoria cronica ostruttiva** nella quale la componente cellulare gioca un ruolo fondamentale in particolare mastociti, eosinofili e linfociti T.

In individui suscettibili questa infiammazione determina **episodi di broncoostruzione diffusa reversibile** spontaneamente o dopo terapia che si manifesta clinicamente con:

- dispnea espiratoria
- sibili
- senso di costrizione al torace
- tosse

L'infiammazione è inoltre responsabile di un incremento della reattività delle vie aeree a diversi stimoli aspecifici (**iperreattività bronchiale aspecifica**) che pur con gradi diversi caratterizza tutta la vita del paziente.

In base all'andamento nel tempo della broncoostruzione è possibile distinguere:

- **asma accessionale intermittente** in cui gli attacchi asmatici di breve durata (da qualche minuto ad ore) si risolvono spontaneamente o inseguito a terapia medica e sono seguiti da periodi di remissione in cui il paziente si presenta asintomatico
- **asma continuo** caratterizzato dal perdurare nel tempo di un certo grado di ostruzione bronchiale
- **asma instabile** caratterizzato da una spiccatissima iperreattività bronchiale che da luogo al caotico susseguirsi di fasi di ostruzione intervallate da periodi di relativa attenuazione, spesso evolve verso lo stato asmatico
- **asma notturno** caratterizzato dal ricorrere dell'ostruzione asmatica nella notte o nelle prime ore del mattino a causa di:
 - a. posizione supina (il clinostatismo determina incremento del letto capillare)
 - b. sonno profondo
 - c. abbassamento della temperatura
 - d. riduzione della ventilazione e delle clearance muco-ciliare
 - e. aumento dell'attività vagale e riduzione dell'attività del NANC
 - f. calo notturno di adrenalina cortisolo e istamina a causa del ritmo circadiano
 - g. esposizione ad allergeni presenti nel letto (acari)
- **stato di male asmatico** caratterizzato da ostruzione di grado severo poco responsiva alla terapia broncodilatatrice (dura oltre 12 ore senza miglioramento) che rappresenta una condizione grave che può condurre entro breve tempo all'insufficienza respiratoria.

Epidemiologia

Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'asma è intorno al **3-5%**.

La morbilità è elevata mentre la mortalità è insignificante.

Nella maggior parte dei casi l'esordio della malattia avviene entro i primi 20 anni di vita.

Nei casi ad esordio più tardivo la malattia in genere risulta più severa e meno reversibile.

Prima dei 10 anni M:F=2:1 poi M:F=3:2.

Eziopatogenesi

Classicamente l'asma è divisibile in 2 tipi:

- **asma intrinseco**

dovuto ad una reazione di ipersensibilità di tipo I, comprende l'asma allergico, l'asma professionale e l'aspergillosi broncopolmonare allergica.

Spesso l'anamnesi familiare e/o personale è positiva per altre malattie allergiche quali rinite, orticaria o eczema.

I livelli sierici di IgE sono aumentati a causa di una predisposizione genetica (alterazione del cromosoma 11).

- **asma intrinseco** o idiosincrasico

dovuto a meccanismi non immuni tra cui l'esposizione a farmaci, sostanze irritanti, stress, sforzi o infezioni.

In genere la malattia si manifesta in seguito ad una infezione delle vie aeree superiori. Molti pazienti non rientrano chiaramente in una delle due categorie ma appartengono ad un gruppo misto con caratteristiche intermedie.

In generale se l'insorgenza della malattia è precoce la componente allergica tende a prevalere mentre se la comparsa è tardiva l'eziologia può essere di tipo non allergico o misto.

Fattori causali (posti all'origine della malattia):

- **fattori genetici**

sono fondamentali per quanto riguarda l'asma allergico in cui la **predisposizione atopica** è ereditata come carattere autosomico dominante.

Anche in individui non atopici comunque esiste una non chiarita componente di **disregolazione immunitaria**.

Anche gli individui non predisposti infatti sono potenzialmente suscettibili all'asma se esposti a determinate condizioni ambientali

- **Fattori allergici**

Esistono numerosi allergeni che possono determinare gli attacchi asmatici: acari della polvere, pollini (attacchi asmatici stagionali legati al periodo di fioritura della pianta)

- **Fattori farmacologici**

Farmaci che possono indurre l'attacco asmatico sono i **β -bloccanti**.

I **FANS** ed in particolare l'**acido acetilsalicinico** inibendo la via ciclossigenasica del metabolismo dell'acido arachidonico potenziano la via alternativa lipossigenasica con produzione di leucotrieni.

Anche i **solfiti** possono promuovere la genesi dell'asma, essi sono utilizzati nell'industria farmaceutica o alimentare come conservanti o come disinfettanti.

- **Fattori occupazionali**

Alcune sostanze presenti nell'ambiente di lavoro possono indurre sensibilizzazione.

- **Fattori inquinanti**

Anche gli inquinanti atmosferici come ozono, diossido di azoto e diossido di zolfo in condizioni climatiche che fanno aumentare la loro concentrazione.

Fattori scatenanti (responsabili dell'insorgenza degli attacchi asmatici acuti poichè in grado di stimolare la ipereattività bronchiale aspecifica)

- **Esercizio fisico**

L'**iperventilazione** induce una perdita di calore e di umidità delle vie aeree che determina disidratazione la quale stimola i recettori vagali (**asma da sforzo**)

Ciò non si verifica nel nuoto dove invece l'ambiente umido riduce la sintomatologia.

- **Infezioni delle vie aeree**

Sono gli stimoli che più frequentemente sono in grado di riattivare le manifestazioni sintomatologiche dell'asma.

Le infezioni in particolare virali infatti determinano lo sviluppo di una intensa risposta infiammatoria caratterizzata da un aumentato numero di leucociti e eosinofili.

Inoltre l'infezione altera la struttura dell'epitelio bronchiale favorendo la penetrazione di agenti esterni e abbassa la soglia di sensibilità dei recettori vagali subepiteliali nei confronti delle sostanze irritanti.

- **Fattori irritativi ambientali**

Aria fredda e umida, fumo di sigaretta, smog, gas di scarico.

- **Fattori emozionali**

Agiscono determinando iperventilazione.

Anche l'ansia legata alla paura dell'accesso asmatico è in grado di facilitare l'insorgenza dell'accesso stesso creando un circolo vizioso.

- **Reflusso gastroesofageo**

Agisce tramite 2 distinti meccanismi:

1. l'irritazione della mucosa esofagea può stimolare le terminazioni vagali determinando un **ipertono vagale** con risposta riflessa di broncocostrizione
2. il materiale refluito in esofago può essere aspirato nelle vie aeree determinando una **risposta irritativa diretta**

patogenesi dell'asma estrinseco

per comprendere la patogenesi dell'asma estrinseco ci si può riferire al **test di broncostimolazione specifica** che consiste nella valutazione della risposta di un paziente ad un allergene cui esso sia già stato precedentemente sensibilizzato.

Nel periodo immediatamente successivo allo stimolo si ha una broncoostruzione la cui intensità aumenta progressivamente fino a raggiungere l'acme in 20-30 minuti dopo di che va gradualmente attenuandosi fino a scomparire entro 2-3 ore (reazione precoce).

In un certo numero di pazienti a distanza di 4-5 ore dallo stimolo si osserva una ripresa della broncoostruzione che raggiunge il picco entro 8-12 ore e che gradualmente si attenua entro alcune ore (fase tardiva).

Quando l'attacco asmatico è andato in contro a remissione se il soggetto viene esposto ad uno stimolo aspecifico (diverso dall'allergene verso cui è sensibilizzato) si osserva un incremento della reattività bronchiale al di sopra dei livelli normali per il paziente (iperreattività aspecifica).

La genesi dell'asma può dunque essere legata ad una serie di tappe:

1. sensibilizzazione

è la condizione indispensabile al manifestarsi della predisposizione all'asma.

Le cellule dendriche della mucosa delle vie aeree operano la presentazione dell'antigene ai linfociti T che si differenziano nel fenotipo Th2 in grado di interagire con i linfociti B stimolandoli alla produzione di IgE.

2. reazione immediata

nel soggetto allergico sensibilizzato l'esposizione all'antigene scatena la produzione di IgE le quali si legano ai recettori FCεRI espressi sulla superficie di basofili e mastociti determinando la liberazione dei mediatori flogistici preformati contenuti all'interno dei loro granuli e la sintesi di nuovi mediatori a partire dall'acido arachidonico.

Mediatori preformati sono:

- **istamina** determina broncoostruzione, incremento della permeabilità vasale e della secrezione ghiandolare, ha azione chemiotattica per gli eosinofili e eccita le terminazioni vagali
- **fattore chemiotattico per gli eosinofili** (ECF)
- **fattore chemiotattico per neutrofil** (NCF)
- **serotonina**

mediatori neosintetizzati sono:

- **prostaglandine** D2 e F2 inducono broncoostruzione e vasodilatazione
- **leucotrieni** C4 D4 e F4 inducono prolungata broncoostruzione, aumento della permeabilità vasale e della secrezione ghiandolare
- **PAF** induce aggregazione piastrinica e rilascio di istamina e serotonina dai loro granuli
- **trombossano** A2
- **enzimi proteolitici** che determinano danno epiteliale

oltre al meccanismo allergico anche fattori del tutto aspecifici possono provocare una tale liberazione di mediatori.

Il risultato dell'azione combinata dei diversi mediatori è rappresentato dalla broncoostruzione, dall'incremento della produzione di muco e dall'edema secondario alla vasodilatazione e all'incremento della permeabilità capillare.

Si ha inoltre l'apertura delle giunzioni intercellulari che permette la penetrazione dell'Ag al di sotto dell'epitelio dove vengono reclutate altre cellule immuni con un meccanismo di amplificazione.

3. reazione tardiva

è una risposta infiammatoria che non solo riascerba la broncoostruzione ma determina anche l'iperreattività nel momento in cui la broncoostruzione cessa.

Mentre la reazione immediata è di tipo Th2 quella tardiva è di tipo Th1.

Nella reazione immediata vengono liberati fattori citotossici e chemiotattici che richiamano ed attivano cellule infiammatorie costituite da PMN basofili e eosinofili.

Si ha la formazione di un intenso infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da eosinofili e la liberazione di una seconda ondata di mediatori che sono fondamentalmente gli stessi della reazione precoce più quelli liberati dagli eosinofili.

Gli eosinofili liberano numerosi mediatori con effetto proinfiammatorio e citolesivo quali:

- **proteina basica maggiore** (MBP)

- **proteina cationica degli eosinofili (ECP)**
- **proteina X (EPX)**

a determinare la reazione tardiva contribuisce anche la **flogosi neurogena**.

La lesione dell'endotelio infatti rende più facilmente accessibili agli stimoli le terminazioni nervose non mielinizzate (fibre C) del sistema NANC la cui stimolazione da origine sia ad un riflesso mediato per via vagale sia ad un riflesso assonico per cui in seguito a stimolazione antidromica si realizza il rilascio di mediatori ad azione broncocostrittrice e flogogena (VIP e sostanza P).

questi recettori possono anche essere stimolati da mediatori endogeni rilasciati dalle cellule infiammatorie le quali a loro volta possono essere reclutate ed attivate dai mediatori liberati dalle terminazioni nervose dando luogo ad un circolo vizioso.

Patogenesi dell'asma intrinseco

Alla base dell'asma intrinseco sta l'**iperreattività bronchiale aspecifica** che è caratterizzata da una risposta di spasmo a diversi stimoli della muscolatura liscia bronchiale.

Alla base dell'iperreattività aspecifica sta l'esistenza di alterazioni di uno o più meccanismi di regolazione del tono della muscolatura liscia bronchiale.

Diversi stimoli (soprattutto infezioni virali) sono in grado di determinare **flogosi** con alterazione dell'endotelio con **riduzione della soglia dei recettori vagali** la cui attivazione determina broncocostrizione.

Inoltre vi può essere **iperreattività colinergica** (congenita o acquisita) o **iporeattività β adrenergica** (congenita o acquisita).

Anatomia patologica

Fondamentale è l'esame morfologico dell'**espettorato** che può essere emesso in modo spontaneo o indotto da inalazione di una soluzione di cloruro di sodio.

È possibile rilevare una notevole cellularità (neutrofili, macrofagi ed eosinofili) e la presenza di:

- **spirali di Curschman** = stampi della strutture bronchiolari costituiti da secreto denso PAS+ (l'asse costituito da cellule di sfaldamento è circondato da spirali di muco)
- **crystalli di Charcot-Leyden** = costituiti dalle proteine di membrana degli eosinofili
- **corpi di Creola** = ammassi di cellule epiteliali desquamate

può essere analizzato anche il BAL e può essere effettuato il brushing dell'epitelio.

L'analisi istopatologica della biopsia bronchiale effettuata tramite broncoscopia evidenzia una **flogosi cronica** delle vie aeree che persiste anche negli intervalli asintomatici tra le crisi asmatiche.

Macroscopicamente sono presenti **tappi di muco** viscido nei bronchi e nei bronchioli che determinano **atelettasia** se l'ostruzione è completa e **iperinflazione** se l'occlusione è incompleta (che può degenerare in enfisema se si ha rottura dei setti).

Talora può essere presente un essudato purulento per infezione sovrapposta soprattutto nelle aree atelettasiche.

La parete delle vie aeree può presentare vari gradi di **edema** e **vasodilatazione** e presenza di un **infiltrato infiammatorio** costituito prevalentemente da **eosinofili** (nell'asma severo sono preponderanti i PNM e vi sono pochi eosinofili e linfociti).

È presente **ipertrofia delle ghiandole calciformi e mucose**.

L'epitelio mostra alterazioni di vario grado dalla perdita delle ciglia fino alla completa desquamazione.

Una lesione tipica dei fumatori è la perdita delle ciglia causata dall'irritazione.

Nelle forme asmatiche caratterizzate da episodi di broncostenosi limitati è presente spasmo della muscolatura liscia bronchiale mentre nelle forme croniche è presente **iperplasia e ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale**.

Nell'asma cronico si ha **ispessimento della membrana basale** dovuto alla deposizione di collagene di tipo III e fibronectina ad opera dei miofibroblasti presenti in sede sottoepiteliale.

Questa alterazione denominata impropriamente fibrosi contribuisce a determinare una minore reversibilità della broncoostruzione.

Nell'asma cronico inoltre si ha aumento del letto capillare.

Le alterazioni strutturali delle vie aeree sono definite alterazioni di **rimodellamento bronchiale**.

Il fumo determina complicazione dell'asma fino all'asma irreversibile.

Nei casi venuti a morte macroscopicamente il polmone presenta una iperdistensione distalmente ad una broncoostruzione serrata la quale è in parte dovuta allo spasmo muscolare e soprattutto alla

formazione di tappi di muco costituiti da secrezioni dense e vischiose cui sono frammisti eosinofili e cellule epiteliali desquamate.

Clinica

L'asma dal punto di vista fisiopatologico è caratterizzata dalla riduzione del lume delle vie aeree causato non solo dallo spasmo della muscolatura bronchiale ma anche dall'ipersecrezione mucosa e dall'edema della parete bronchiale.

La **broncostenosi** determina un incremento delle resistenze al flusso nella vie aeree che si manifesta soprattutto in corso di espirazione e determina un incremento del lavoro respiratorio.

La sintomatologia dell'asma è caratterizzata dalla triade:

- **dispnea** prevalentemente **espiratoria** con tachipnea, espirazione prolungata e costrizione toracica
- **tosse** inizialmente stizzosa e non produttiva poi produttiva
- **sibili** udibili soprattutto in espirazione

in condizioni di estrema gravità il respiro sibilante può ridursi nettamente o scomparire, la tosse non ha più alcun effetto e il paziente rantola, questi segni sono indice di una massiva ostruzione e di soffocamento imminente.

In questi casi è necessaria l'assistenza ventilatoria meccanica.

all'esame obiettivo l'iperinflazione determina **iperfonesi** e **abbassamento delle basi polmonari**.

L'auscultazione permette di rilevare i tipici rumori aggiunti da stenosi bronchiale: **fischi e sibili**.

L'intensità di questo reperto è espressione del grado di severità della broncoostruzione, tuttavia quando l'ostruzione è veramente serrata la ventilazione è abolita e con essa cessano i rumori respiratori.

In questi casi il silenzio auscultatorio costituisce un segno prognostico negativo.

Vi possono essere segni di impegno dei muscoli accessori della respirazione reclutati per superare il notevole carico resistivo.

Importanti sono anche i segni cardiovascolari quali la **tachicardia riflessa** (per riflesso chemiocettivo) e il **polso paradossale** dovuto all'abbassamento notevole della pressione intrapleurica necessario per superare le notevoli resistenze al flusso.

Nel corso degli accessi gravi possono anche comparire ipossiemia e cianosi.

Diagnosi

La valutazione clinica deve essere integrata da quella spirometrica che consente di determinare il livello di severità della ostruzione e la sua reversibilità e l'esistenza di una iperreattività nelle fasi di latenza clinica.

L'inquadramento funzionale comprende anche il monitoraggio delle variazioni del grado di ostruzione bronchiale durante tutta la giornata.

Tramite la **spirometria** è possibile misurare diversi indici:

- capacità vitale (CV) che risulta ridotta
- volume residuo (VR) che risulta aumentato
- VEMS o FEV1 che risulta ridotto ma in quantità minore della CV da cui deriva una riduzione dell'indice di Tiffeneau

La valutazione spirometrica permette inoltre anche di costruire la **curva flusso-volume** (utilizzando lo pneumotacografo) che è caratterizzata da una riduzione del picco di flusso (PEF) e da una **concavità verso l'alto** della fase discendente della curva che corrisponde all'espirazione.

La riduzione di flusso si ha soprattutto nella seconda fase della curva in cui la pressione transpolmonare non è influenzata dal lavoro respiratorio, qui a causa dell'incremento delle resistenze al flusso vi è una maggiore caduta della pressione endoalveolare che determina una riduzione della pressione transpolmonare fino alla sua negativizzazione che determina il collasso delle vie aeree.

Nella patologia ostruttiva in generale infatti il punto di uguale pressione (cioè quello in cui la pressione endoalveolare eguaglia quella pleurica e quindi la pressione transpolmonare diventa 0) si sposta a monte ed il segmento limitante il flusso aereo viene raggiunto più precocemente.

La **curva pressione-volume** inoltre permette di valutare la **compliance** polmonare che risulta **aumentata** a causa dell'iperinflazione che riduce il ritorno elastico del polmone.

L'incremento della resistenza delle vie aeree può essere misurato tramite la misura della **conduttanza** in rapporto alla pressione (minore pendenza della curva).

La diagnosi differenziale con le diverse patologie broncostruttive (bronchite cronica e enfisema) viene fatta tramite il **test di reversibilità alla broncostruzione**.

Nell'asma infatti tipicamente l'ostruzione è di tipo reversibile cioè regredisce dopo somministrazione di un broncodilatatore tranne che nelle forme croniche.

Il test farmacodinamico di broncodilatazione consiste nella valutazione della variazione degli indici spirometrici e della curva volume-flusso dopo somministrazione di un broncodilatatore (β -agonista a breve durata di azione in genere il salbutamolo) rispetto ai valori di base.

$$\text{Variazione} = \frac{\text{valore post-BD} - \text{valore pre-BD}}{\text{valore pre-BD}} \times 100$$

La soglia di variazione per definire la reversibilità è del 15% oppure si considera una differenza in senso assoluto tra post-BD e pre-BD di 200 ml.

Il limite di questo test è che esso valuta la reversibilità esclusivamente in funzione della risoluzione dello spasmo bronchiale anche se in realtà la broncostruzione non dipende esclusivamente dal broncospasmo.

Questo test comunque è molto importante per distinguere la forma di asma reversibile legata ad una alterazione dinamica da quella irreversibile legata ad una alterazione strutturale tipica dello stato asmatico (?).

L'iperreattività bronchiale viene valutata tramite il **test di broncostimolazione o broncoreattività**.

La risposta di broncostruzione nei confronti di stimoli fisici aspecifici quali aria fredda, soluzioni non isotoniche, iperventilazione, esercizio fisico è del tipo tutto o nulla, cioè solo i soggetti ipereattivi la mostrano, mentre i soggetti normali non rispondono in alcun modo.

Al contrario la risposta nei confronti di mediatori chimici spasmogeni è dose dipendente in quanto individui normali la mostrano a dosi molto più basse rispetto ad individui ipereattivi.

Utilizzando quindi un mediatore spasmogeno quale la metacolina (parasimpaticominimico) o l'istamina somministrati per via aerosolica a dosi crescenti si possono valutare le variazioni della VEMS rispetto al valore di base.

Per distinguere un soggetto normoreattivo da uno ipereattivo si valuta la concentrazione di mediatore in grado di determinare una riduzione della VEMS del 20%.

Se dopo aver raggiunto la dose soglia si continua ad aumentare la concentrazione di mediatore si osserva che:

- Nel soggetto normale si ha una dose-soglia più elevata ed una pendenza della curva dose-risposta minore la quale a livelli di ostruzione medio-lievi raggiunge un plateau oltre cui per quanto cresca la dose la VEMS non si riduce ulteriormente
- Nel soggetto ipereattivo la soglia è più bassa, la pendenza della curva è maggiore e questa e il plateau viene raggiunto a livelli di ostruzione marcati o non può essere raggiunto nel corso del test perchè troppo pericoloso

Questo test oltre a permettere di distinguere il soggetto normoreattivo da quello ipereattivo (asmatico in fase di normalità) permette di quantificare la gravità della malattia asmatica in base alla pendenza della curva, che è crescente dall'asma lieve verso l'asma grave, e al livello del plateau.

Il riconoscimento di una broncostruzione rapidamente ingravescente (assenza di plateau) è un indice prognostico negativo in quanto identifica soggetti a rischio per eventi broncostruttivi gravi che possono anche essere fatali.

L'**emogasanalisi** durante gli attacchi asmatici evidenzia **ipossiemia** accompagnata da **ipocapnia** secondaria ad iperventilazione riflessa (riflesso chemiocettivo), il reperto di una normocapnia non deve trarre in inganno ed essere ritenuto indice di miglioramento in quanto esso segnala il cessare dell'iperventilazione e dunque costituisce un indice prognostico sfavorevole.

La formula leucocitaria può essere normale o mostrare **ipereosinofilia**.

L'ECG può essere normale o mostrare tachicardia sinusale.

L'RX torace può essere normale o mostrare segni di ipertensione.

In caso di asma allergico vanno fatte indagini allergologiche come la valutazione radioimmunologica delle IgE totali (PRIST) e quella delle IgE verso specifici allergeni (RAST).

Il test di provocazione specifico che consiste nell'inalazione in aerosol di soluzioni molto diluite di allergeni viene poco usato a causa della sua pericolosità.

Allo scopo di definire le linee guida per il trattamento è stata fatta una stadiazione in 4 livelli:

livello 1. sintomi intermittenti di breve durata (<1-2 volte la settimana), assenza di sintomi nelle fasi intercritiche, PEF o FEV1 >80% del teorico, variabilità < 20%

livello 2-3. riacutizzazioni > 1-2 volte la settimana che influenzano l'attività ed il sonno, sintomi di asma notturno > 2 volte al mese, sintomi cronici che richiedono l'uso di β -agonisti a breve durata, PEF o FEV1 60-80% con variabilità del 20-30%

livello 4. riacutizzazioni frequenti, sintomi continui, frequenti sintomi di asma notturno, attività fisica limitata dall'asma, PEF o FEV1 <60% con variabilità >30%

diagnosi differenziale

la dispnea in corso di asma va differenziata dalla **dispnea cardiaca** (cosiddetto asma cardiaco) in quanto quest'ultima migliora con la posizione seduta, è caratterizzata da un espettorato non vischioso ma trasudatizio schiumoso e rosato (dovuto all'edema polmonare) e si associa non a sibili ma a rantoli crepitanti alle basi.

L'asma va differenziata dalla bronchite cronica in cui non esistono periodi asintomatici e la tosse è presente cronicamente anche se possono sovrapporsi fasi acute di dispnea espiratoria, la tosse inoltre è tipicamente produttiva.

L'edema della glottide e le ostruzioni organiche da corpo estraneo o da neoplasia si associano ad una dispnea che è prevalentemente inspiratoria e non espiratoria.

Prognosi

La prognosi quoad vitam è buona infatti solo raramente gli attacchi asmatici possono portare a morte.

La prognosi quoad valetudinem dipende dalla storia naturale della malattia comunque a differenza di altre patologie ostruttive, l'asma nella maggior parte dei casi non va in contro a progressione involutiva manifestando per tutta la vita un carattere irregolarmente intermittente.

terapia

fondamentale è la prevenzione volta ad evitare l'esposizione a fattori scatenanti.

Il trattamento farmacologico si basa su:

- **broncodilatatori (β -agonisti, anticolinergici e teofillinici)**
- **antiinfiammatori (corticosteroidi e antileucotrieni)**

BRONCOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

È uno stato di malattia caratterizzato dalla presenza di un **ostruzione al flusso delle vie aeree** di tipo progressivo che può essere parzialmente reversibile e accompagnato da uno stato di **iperreattività bronchiale**.

È una condizione clinica eterogenea e complessa che si associa alla presenza di bronchite cronica e/o enfisema.

Il denominatore comune della broncopatia cronica ostruttiva è infatti la limitazione al flusso delle vie aeree che è direttamente proporzionale alla forza di ritorno elastico polmonare e inversamente proporzionale alla resistenza delle vie aeree.

Una riduzione di flusso pertanto può essere provocata sia da una riduzione del ritorno elastico come avviene in corso di enfisema per distruzione della trama elastica del polmone, sia per aumento delle resistenze a causa della riduzione del calibro delle vie aeree per rimodellamento infiammatorio come avviene in corso di bronchite cronica e secondariamente in corso di enfisema.

Quando sono colpite le vie aeree di grosso calibro non si ha un elevato incremento delle resistenze mentre quando sono colpite le vie aeree di piccolo calibro (bronchi di 2-3 mm) che hanno una maggiore area di sezione trasversa si ha un notevole incremento delle resistenze.

La **bronchite cronica semplice** viene definita come una patologia caratterizzata da una abnorme produzione di muco nell'albero tracheobronchiale che si manifesta clinicamente con tosse produttiva cronica o ricorrente presente per la maggior parte dei giorni per un minimo di 3 mesi l'anno e per almeno 2 anni consecutivi.

La **bronchite cronica mucopurulenta** rappresenta l'evoluzione della bronchite cronica in cui l'espettorato inizialmente mucoso diventa mucopurulento a causa della sovrapposizione di infezioni batteriche.

La **bronchite cronica ostruttiva** si verifica quando l'ostruzione delle vie aeree a causa dell'infiammazione cronica diventa irreversibile.

L'**enfisema** è una condizione morbosa caratterizzata da una dilatazione abnorme degli spazi aerei distalmente al bronchiolo terminale che si associa ad una alterazione distruttiva delle pareti alveolari senza fibrosi.

Mentre la bronchite cronica quindi è primariamente una malattia delle vie aeree di conduzione, l'enfisema è una malattia del parenchima polmonare che soltanto secondariamente determina una alterazione delle vie di conduzione.

La distruzione dei setti fibrosi alveolari infatti determina una riduzione della tensione radiale che mantiene pervi i bronchioli terminali.

Mentre la distruzione della componente elastica polmonare è un fattore irreversibile le cause che determinano la broncostenosi in corso di bronchite cronica sono fattori parzialmente reversibili:

- **contrazione e ipertrofia della muscolatura bronchiale**
- **distruzione e obliterazione dei bronchioli terminali**
- **ipersecrezione di muco**
- **neoformazione e ipertrofia delle ghiandole calciformi mucipare e mucose**

epidemiologia

la prevalenza della BPCO nella popolazione generale è del **6-8%** con una marcata prevalenza nel sesso maschile probabilmente dipendente almeno in parte dalla maggiore diffusione del fumo di tabacco.

Il fumo infatti aumenta di 10 volte la probabilità di andare in contro a BPCO.

Il fumo di tabacco inoltre raddoppia la velocità di decadimento della funzione respiratoria nel tempo: il decadimento volumetrico che si accompagna normalmente all'invecchiamento è pari nel non fumatore a 30 ml per anno mentre nel fumatore a 60 ml per anno.

La prevalenza inoltre è maggiore nelle aree a più alto inquinamento atmosferico.

eziopatogenesi

la bronchite cronica e l'enfisema condividono gli stessi meccanismi patogenetici.

L'eziopatogenesi si basa sul rapporto tra fattori aggressivi esogeni e meccanismi di difesa dell'organismo.

Esiste infatti una predisposizione individuale alla malattia ma l'intervento di fattori esogeni è fondamentale per il suo sviluppo.

La predisposizione genetica influenza la risposta individuale a questi fattori.

Fattori di rischio ambientali per la BPCO sono:

- **fumo di tabacco**
- **inquinamento atmosferico**
- **esposizione lavorativa a sostanze irritanti**
- **alcol**
- **infezioni virali in età infantile**
- **dieta povera di antiossidanti** (vitamine A,C,E che antagonizzano l'antiproteasi)
- **fumo passivo in età infantile**
- **sostanze ossidanti** (idrocarburi e nitrosamine)

fattori di rischio costituzionali sono:

- **deficit di α 1-antitripsina**
- **alterazioni di α 1-antitripsina**
- **deficit ponderale alla nascita**
- **infezioni virali precoci** (adenovirus)
- **atopia** (IgE elevate)
- **iperreattività bronchiale**
- **disfunzione delle cellule neuroendocrine bronchiali**

ruolo del fumo di tabacco

il fumo di tabacco determina alterazioni delle vie aeree in diversi modi:

- **ipersecrezione mucosa:** l'irritazione cronica determina ipertrofia e iperplasia delle caliciformi mucipare e delle ghiandole mucose della sottomucosa con conseguente incremento della secrezione mucosa
- **induzione della flogosi:** il fumo richiama i macrofagi alveolari e accentua la tendenza al rilascio di enzimi proteolitici, radicali ossidanti e fattore chemiotattico per neutrofili (NCF) che insieme alla nicotina richiama i PMN i quali vengono danneggiati dal fumo stesso e rilasciano ulteriori quantità di proteasi e radicali dell'ossigeno; questi fenomeni si accentuano in occasione delle infezioni la cui insorgenza è facilitata dalla riduzione dei meccanismi di difesa, in cui aumenta ulteriormente l'afflusso di neutrofili che conferiscono l'aspetto purulento all'espettorato (bronchite cronica mucopurulenta) e il rilascio di mediatori lesivi
 - normalmente nel polmone le cellule infiammatorie rappresentano il 6-7% di cui la maggior parte sono macrofagi alveolari e una piccola parte linfociti e PMN-
- **inattivazione delle antiproteasi:** i componenti ossidanti del fumo agiscono sulle antiproteasi riducendone l'attività
- **alterazione dell'efficienza della clearance muco-ciliare** che facilita le infezioni in particolare da Streptococcus Pneumoniae e Haemophilus Influenzae
 - a. lesione dell'endotelio
 - b. paralisi del battito ciliare
 - c. perdita delle ciglia
 - d. incremento della densità delle secrezioni
 - e. ridotta efficienza della tosse

ruolo degli inquinanti ambientali

numerosi fumi, gas e vapori connessi con l'inquinamento urbano e industriale esercitano il ruolo di **concause** in grado di cooperare con altri fattori al danno polmonare.

Il ruolo degli inquinanti può essere prevalente solo in caso di esposizione ad elevate concentrazioni come quelle che possono realizzarsi nell'ambito di attività lavorative non protette.

In questi casi l'azione di molti inquinanti in particolare l'anidride solforosa sono analoghe a quelle del fumo di tabacco.

Ruolo dell' α 1-antitripsina

L' α 1-antitripsina è una α 1-globulina prodotta dal fegato ad azione antiproteasica.

Essa diffonde dal sangue a livello dell'alveolo dove esercita la sua azione protettiva nei confronti degli enzimi ad azione proteasica rilasciati in particolare dai neutrofili.

La produzione di questa proteina è posta sotto il controllo di 1 gene presente nel cromosoma 14 (locus dell'inibitore della proteasi PI) che è trasmesso come carattere mendeliano.

Di questo gene sono presenti più di 20 alleli codominanti che determinano un notevole polimorfismo genetico.

I diversi alleli vengono denominati con le lettere dell'alfabeto.

Il 90% della popolazione è omozigote per il carattere M (fenotipo **PI MM**) che determina normali livelli sierici di enzima (1.5-2 mg/ml) e capacità di incremento di sintesi in risposta a opportuni stimoli.

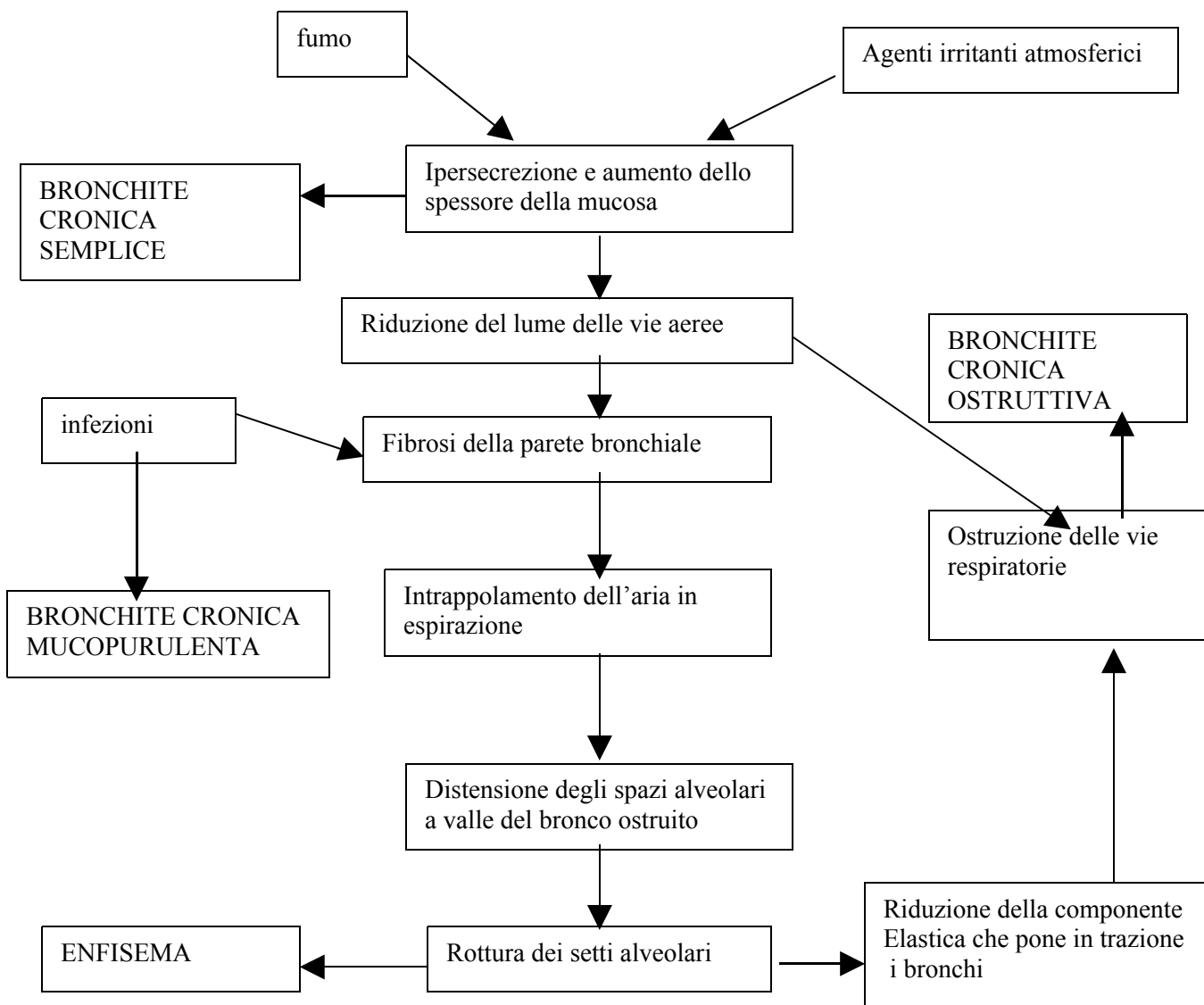
La presenza di almeno un allele Z si associa ad una lieve riduzione di sintesi dell'enzima mentre l'omozigosi **PI ZZ** è caratterizzata da notevole riduzione dei livelli sierici <0.5 mg/ml.

I fenotipi **PI MS**, **PI SS** e **PI MZ** sono caratterizzati da un grado intermedio di presenza di enzima (0.5-1.5 mg/ml).

Recentemente è stato identificato un allele definito null la cui presenza in forma omozigote da origine all'assenza completa di α 1-antitripsina.

La soglia protettiva di enzima corrisponde a 11 mMoli.

Sono state fatte diverse ipotesi sulla patogenesi dell'enfisema e della bronchite cronica.



Questa teoria è in grado di spiegare la genesi dell'enfisema come conseguenza della bronchite cronica. In genere infatti la storia naturale della malattia è caratterizzata da:

1. **bronchite cronica semplice**: l'irritazione cronica del fumo e/o di inquinanti atmosferici determina una irritazione cronica sulla mucosa bronchiale direttamente o sui recettori nervosi che tramite stimolazione continua porterebbero all'ipersecrezione di muco con ostruzione del lume bronchiale. Si ha riduzione del calibro delle vie aeree maggiori che non determina un significativo incremento della resistenza delle vie aeree, sono presenti anche alterazioni microenfisematose che determinano la cosiddetta **malattia delle piccole vie aeree**. Clinicamente l'ipersecrezione di muco determina **tosse ed espettorazione** soprattutto al mattino al risveglio allo scopo di espellere le secrezioni che hanno ristagnato nelle ore di riposo notturno.
2. **bronchite cronica mucopurulenta**: la riduzione dei poteri di difesa dell'albero respiratorio facilita l'insorgenza di **infezioni** (*Haemophilus Influenzae*, *Stafilococcus Pneumoniae*, Adenovirus, Rhinovirus) che determinano un'infiammazione di tipo purulento con l'aggravarsi del danno parenchimale. Il carattere dell'espettorazione, inizialmente mucoso, si fa purulento ed è presente ridotta tolleranza allo sforzo.
3. **bronchite cronica ostruttiva e enfisema**: la riduzione di calibro dei bronchi determina un meccanismo a valvola per cui l'aria penetrata in ispirazione rimane intrappolata in espirazione (in cui si ha una ulteriore riduzione di calibro dei bronchi che serve ad impedire il loro collasso) e distende gli spazi alveolari determinando la rottura dei setti interalveolari con conseguente enfisema. La rottura dei setti determina la riduzione della trazione elastica esercitata su bronchi e bronchioli e di conseguenza la loro ostruzione con notevole incremento delle resistenze aeree.

I casi di enfisema puro vengono spiegati in base alla teoria dell'**equilibrio proteasi-antiproteasi**.

Le **proteasi** o **metalloproteasi** sono enzimi proteolitici fondamentali nel controllo delle infezioni, ma sono anche in grado di determinare lesioni del parenchima polmonare grazie alla loro capacità di degradare le proteine della matrice extracellulare in particolare l'elastina e il collagene.

Un particolare tipo di proteasi sono le **elastasi** e le **collagenasi** che sono prodotte da molte cellule respiratorie ed in particolare da macrofagi e neutrofili.

Allo scopo di tutelare l'integrità del parenchima alveolare sono presenti degli enzimi capaci di neutralizzare l'attività delle proteasi denominati **antiproteasi** o inibitori specifici delle metalloproteasi (**TIMP**) di cui le principali sono l' **α 1-antitripsina**, l' **α 2-macroglobulina** e l'**antileucoproteasi**.

Le antiproteasi sono prodotte soprattutto dalle cellule di Clara e dalle ghiandole sierose.

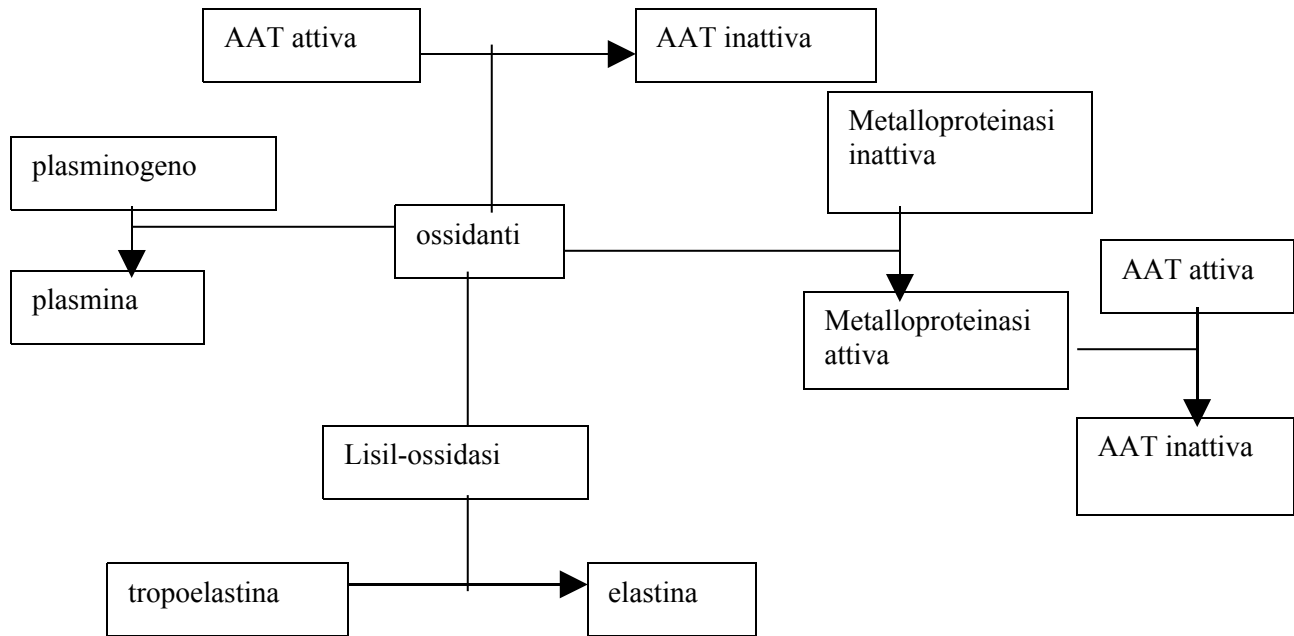
In corso di bronchite cronica le ghiandole sierose sono sostituite dalle ghiandole mucose e la metaplasia dell'epitelio e l'iperplasia delle cellule caliciformi mucipare determinano riduzione delle cellule di Clara con conseguente riduzione della produzione delle antiproteasi in particolare dell'antileucoproteasi.

Qualsiasi alterazione dell'equilibrio proteasi-antiproteasi che faccia prevalere le prime (aumento delle proteasi o deficit delle antiproteasi) determina una digestione delle strutture proteiche del parenchima con riduzione in particolare della componente elastica predisponendo all'insorgenza dell'enfisema.

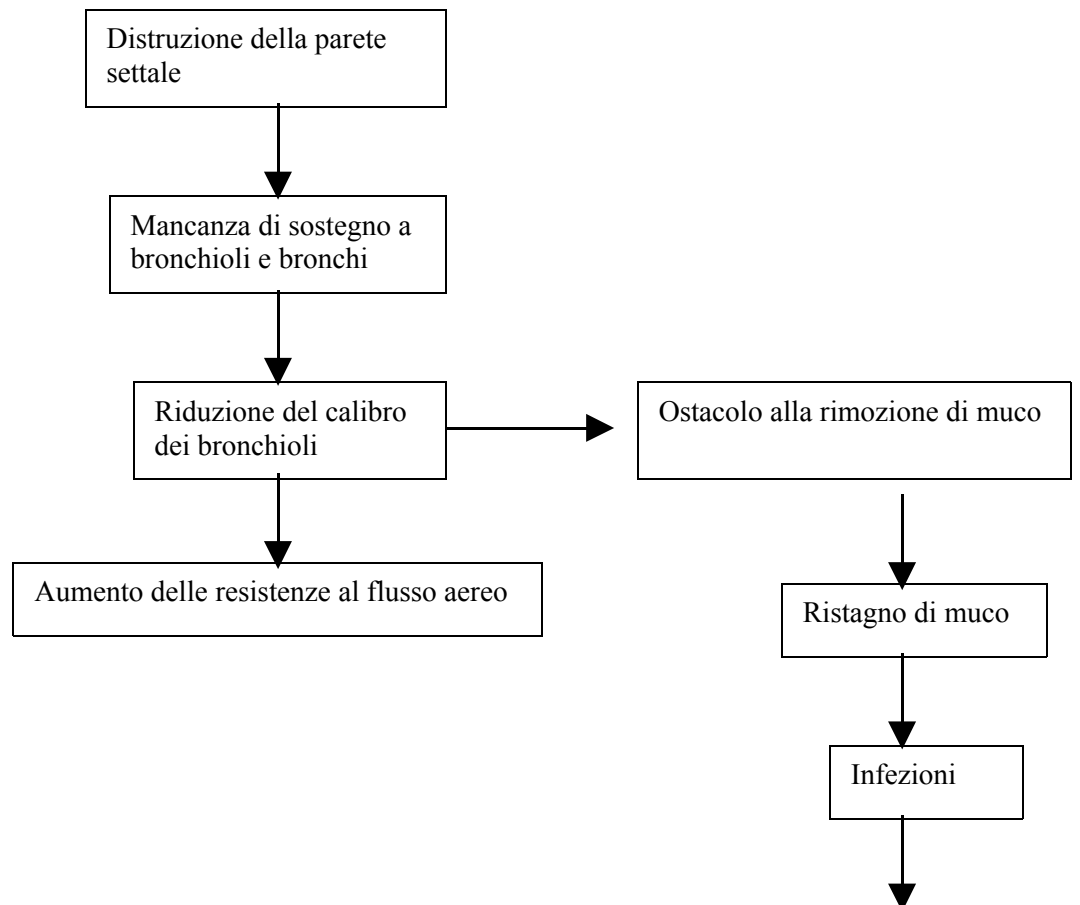
Se lo squilibrio cronico si verifica a livello alveolare come avviene in caso di danno da fumo di tabacco si viene a creare l'enfisema centrolobulare mentre se lo squilibrio si verifica in sede periferica, come avviene nel deficit di α 1-antitripsina, si viene a creare l'enfisema panlobulare.

Il principale fattore di squilibrio è il deficit o la mancanza di α 1-antitripsina (congenito) o l'inattivazione dell' α 1-antitripsina (acquisita).

L'alterazione dell'equilibrio tra proteasi ed antiproteasi viene effettuato anche dalle **sostanze ossidanti** che agiscono su diversi versanti:

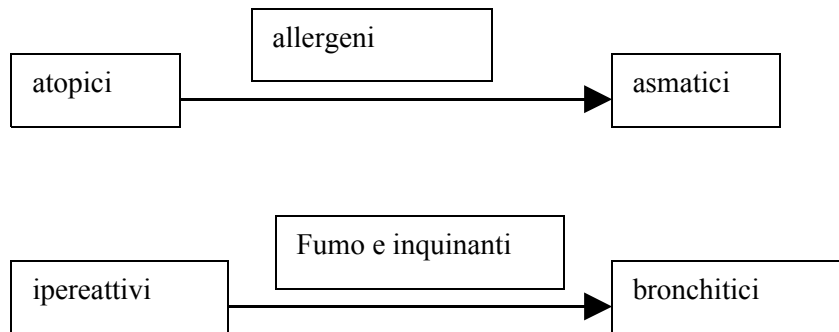


A partire dall'enfisema poi si può sviluppare la bronchite cronica:



La teoria del danno alveolare diretto del fumo oggi abbandonata sostiene che le sostanze tossiche e i radicali dell'ossigeno prodotti dal fumo esercitano un danno diretto sulle fibre elastiche dei setti interalveolari.

Teoria Olandese: patogenesi comune di tutte le patologie ostruttive asma compresa



Anatomia patologica

Bronchite cronica

Macroscopicamente sono evidenti fenomeni di iperemia, rigonfiamento ed edema della tonaca mucosa bronchiale associati a abbondanti **secrezioni mucose o mucopurulente** stratificate sull'epitelio superficiale.

Talvolta **tappi densi di muco e pus** riempiono i bronchioli ed i bronchi.

Microscopicamente si ha un aumento delle dimensioni delle ghiandole mucosecerenti soprattutto le ghiandole mucose e meno le caliciformi mucipare.

L'**indice di Reid** (rapporto tra lo spessore dello strato ghiandolare mucoso e quello della parete) passa dal valore normale di $1/3$ a $1/2$.

La flogosi è presente sia a livello della parete che a livello del lume dove si ha presenza di muco, cellule infiammatorie (in particolare PMN) e cellule epiteliali di sfaldamento.

L'incremento dell'indice di Reid è in genere proporzionale alla gravità ed alla durata delle bronchite cronica.

L'epitelio bronchiale presenta riduzione del numero delle cellule ciliate e incremento delle caliciformi mucipare e può andare in contro a fenomeni di **metaplasia squamosa** e **displasia** che predispongono all'insorgenza del carcinoma broncogeno.

Se vi è una componente allergica si può avere anche ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale.

La flogosi cronica determina **fibrosi** con ulteriore restringimento del lume dei bronchioli, nei casi più gravi vi può essere anche obliterazione del lume (**bronchiolite fibrosa obliterante**).

Enfisema

L'enfisema ha una elevata incidenza nella biopsia: 60% nei maschi e 25% nelle femmine.

Nella maggior parte dei casi è asintomatico, una alterazione della funzione polmonare si ha infatti solo quando $1/3$ del parenchima polmonare è compromesso.

Nel 6-10% dei casi è causa di morte (in genere per cuore polmonare cronico).

L'enfisema può essere distinto in base all'estensione che quantifica la lesione in:

- enfisema circoscritto
- enfisema diffuso

e in base alla sede in:

- enfisema alveolare
 1. con rottura dei setti o delle pareti (panacinoso, centroacinoso, parasettale, irregolare)
 2. senza rottura dei setti e quindi più propriamente superinflazione o iperinflazione (vicario, a valvola, senile)

- enfisema interstiziale

enfisema panacinoso o panlobulare

È caratterizzato dall'incremento di volume degli acini a partire prima dalle porzioni distali (dotti e sacchi alveolari) e poi da quelle prossimali (bronchioli respiratori), è dovuto alla rottura dei setti lobulari e si associa a **deficit di AAT** colpisce più frequentemente le donne ed i **lobi inferiori**

enfisema centroacinoso o centrolobulare

È caratterizzato da una dilatazione delle parti centrali o prossimali degli acini formate dai bronchioli respiratori mentre gli alveoli vengono risparmiati.

Colpisce più frequentemente i **lobi superiori**, soprattutto i segmenti apicali.

È dovuto alla rottura del bronchiolo respiratorio e/o dei setti alveolari che circondano il bronchiolo respiratorio in corso di **bronchite cronica ostruttiva** (è quindi legato al fumo di sigaretta).

I setti alveolari dei bronchioli più periferici al contrario di quanto accade nell'enfisema panacinoso sono integri.

L'enfisema centroacinoso tende ad evolvere verso il panacinoso per coinvolgimento secondario della parte distale dell'acino (enfisema panlobulare secondario).

Ciò è dovuto al fatto che la stenosi dei bronchioli determina intrappolamento dell'aria all'interno dell'acino con conseguente ipertensione al suo interno che produce la rottura dei setti interalveolari.

Enfisema distale o parasettale

È caratterizzato da una dilatazione della parte distale dell'acino (alveoli dotti e sacchi alveolari) che risparmia la porzione prossimale.

È dovuto alla rottura dei setti interlobulari che si trovano prevalentemente alla periferia del polmone vicino alla pleura.

Insorge quindi perifericamente nella zona subpleurica e vicino ad aree di **fibrosi**, di **cicatrizzazione** o di **atelettasia** ed è di solito più grave nella metà superiore del polmone.

È un tipo di enfisema focale che colpisce aree limitate di parenchima e pertanto non compromette la funzione respiratoria rimanendo asintomatico.

Esso da comunque luogo a **spazi cistici multipli subpleurici** che possono andare in contro a rottura determinando passaggio di aria nella pleura e quindi **pneumotorace**.

Enfisema irregolare

È caratterizzato da interessamento di un qualsiasi punto del lobulo ed è associato a fenomeni di **cicatrizzazione** (non è un enfisema propriamente detto poiché è associato a cicatrizzazione).

La cicatrice agisce determinando sia trazione elastica sull'alveolo sia restringimento bronchiolare.

L'enfisema irregolare è la forma più comune, viene riscontrato frequentemente in autopsia ed è focale e asintomatico.

In corso di TBC si può avere la formazione di un enfisema irregolare diffuso che in questo caso contribuisce a determinare la compromissione respiratoria.

Enfisema vicario o compensatorio

In realtà rappresenta una forma di iperinflazione compensatoria a carico di alcuni alveoli quando si ha una perdita di parenchima polmonare ad esempio per interventi di pneumectomia o lobectomia.

Enfisema senile

È caratterizzato da sovradistensione e aumento di volume dei polmoni che si verifica nei soggetti anziani per un processo di alterazioni legate all'invecchiamento che comportano ingrandimento dei dotti alveolari e riduzione degli alveoli (non si associa a perdita della componente elastica o a distruzione di setti).

Enfisema a valvola

È causato da una **subocclusione di un bronco** da parte di una neoplasia o di un corpo estraneo che determina un intrappolamento dell'aria che penetra in espirazione e non può fuoriuscire in espirazione con un meccanismo a valvola che determina un progressivo incremento del volume residuo a valle dell'ostruzione.

L'iperinflazione ostruttiva può avere delle gravi conseguenze cliniche in quanto la porzione di parenchima dilatata comprime il restante polmone.

Enfisema interstiziale

È caratterizzato dalla penetrazione di aria all'interno dello stroma interstiziale del polmone.

Nella maggior parte dei casi la via di entrata è rappresentata da una lacerazione alveolare che si sviluppa in corso di enfisema per ipertensione endoalveolare da ostruzione delle vie aeree da corpi estranei o broncostenosi.

Raramente la causa può essere una ferita toracica penetrante o da una costa fratturata che laceri il parenchima polmonare.

L'aria che progressivamente si accumula può farsi strada fino a raggiungere il mediastino e i tessuti sottocutanei provocando tumefazione (enfisema sottocutaneo).

Il paziente può letteralmente gonfiarsi assumendo un aspetto allarmante anche se in genere innocuo, con uno spiccato rigonfiamento della testa e del collo e crepitio alla palpazione del torace.

Nella maggior parte dei casi quest'aria viene riassorbita quando il punto di entrata viene riparato.

Clinica

In base al prevalere dei disordini di tipo flogistico-ipersecretivo o di quelli ostruttivi su base strutturale sono possibili una vasta gamma di quadri clinici, ai due estremi si pongono 2 tipici quadri clinici:

1. tipo A con prevalente enfisema

prevalente sintomatologia dispnoica su quella ipersecretiva.

il paziente è in genere magro e longilineo e presenta caratteristicamente **dispnea** soprattutto **da sforzo** mentre la tosse e l'ipersecrezione sono modeste.

La dispnea tipicamente **espiratoria** insorge progressivamente, inizialmente si manifesta dopo sforzo poi diventa permanente e molto limitante nelle fasi avanzate.

L'espiazione è molto prolungata poichè dipende dal ritorno elastico che è ridotto.

La caratteristica fondamentale è l'**iperventilazione** che permette al paziente di mantenere una adeguata ossigenazione ma determina la dispnea.

Il tipo A viene infatti detto anche **pink puffer** = roseo soffiante.

Questi pazienti non vanno in contro alle crisi di insufficienza respiratoria da ipoventilazione in occasione delle riacutizzazioni.

L'alterazione è fondamentalmente costituita dall'**enfisema panacinoso** che determina una distruzione dei setti in corrispondenza delle parti periferiche dell'acino e anche i capillari che in essi decorrono.

Di conseguenza è mantenuto un **normale rapporto V/Q** anche se entrambi sono diminuiti e si ha una **normossia e assenza di cianosi a riposo**.

Tuttavia l'estensione del letto capillare è comunque inferiore al normale e la durata dell'esposizione dei globuli rossi agli scambi gassosi a livello dei capillari alveolari è ridotta.

Ciò non ha conseguenze a riposo perchè il tempo di transito dei globuli rossi è comunque sufficiente a saturare l'emoglobina, in condizioni di attività invece il tempo di transito si riduce e determina un'insufficiente ossigenazione.

Ciò sta alla base dell'**ipossiemia da sforzo**.

La dispnea da sforzo dipende invece dal fatto che la riduzione del ritorno elastico del polmone determina il collasso delle vie aeree soprattutto nella respirazione forzata in cui si ha una notevole negativizzazione della pressione intrapleurica.

All'ispezione si ha un'iperdistensione del torace con tendenza ad assumere la tipica forma a **botte** e ridotta espansibilità (**torace iperespanso e ipoespansibile**).

È evidente difficoltà respiratoria soprattutto in corso di espiazione con uso dei muscoli accessori che determinano nel corso dell'ispirazione uno spostamento dello sterno in senso antero-superiore.

È presente **tachipnea** con **espiazione prolungata a labbra socchiuse** poichè si crea una depressione che allontana il punto di equilibrio con riduzione dello spazio morto funzionale.

Ad ogni inspirazione gli spazi intercostali si retraggono e alla palpazione è possibile evidenziare un rientramento della parete toracica.

Il rientramento della pelle tra gli spazi intercostali è dovuto al fatto che la pressione atmosferica è maggiore della pressione toracica (?), cioè alla negativizzazione della pressione intrapleurica.

In posizione seduta spesso il paziente si china in avanti e incrocia le braccia.

Il **FVT** è **ridotto**.

Con la percussione si apprezza **iperfonesi** e all'auscultazione il **murmure vescicolare** appare **ridotto**.

È presente un impulso ventricolare destro sollevante e spostato verso il basso ed un galoppo presistolico che si accentua in inspirazione.

All'**Rx torace** gli emidiaframmi sono abbassati e appiattiti e si ha un **ipertrasparenza** dei campi polmonari e un'attenuazione della trama vasale in direzione periferica, così che questa non diventa più riconoscibile a breve distanza dall'immagine ilare.

La TAC permette di stabilire la localizzazione e l'estensione dell'enfisema.

Gli esami spirometrici evidenziano un **aumento della capacità polmonare totale e del volume residuo** dovuti all'incremento della compliance.

La spirometria evidenzia un quadro di tipo ostruttivo con:

- riduzione della CV
- riduzione del VEMS a causa della riduzione del ritorno elastico del polmone

È diminuita anche la capacità polmonare di diffusione del CO.

La tendenza alle infezioni è inferiore rispetto ai pazienti con prevalente bronchite cronica.

In genere il cuore polmonare cronico insorge tardivamente e lo scompenso in genere è dovuto ad una insufficienza dei muscoli respiratori causata dalla **fatica muscolare**.

La principale causa di morte sono l'insufficienza cardiaca destra e l'insufficienza respiratoria ipercapnica.

Una complicazione cui vanno incontro questi pazienti è la formazione di un enfisema bolloso che può andare incontro a rottura con conseguente pneumotorace spontaneo che determina insufficienza respiratoria acuta.

A differenza del tipo B comunque il tipo A difficilmente va in carbonaricosi perché iperventila.

2. tipo B con prevalente bronchite cronica

prevalenza della sintomatologia ipersecretiva su quella dispnoica.

il paziente è generalmente brachitipo e in sovrappeso e accanito fumatore che da molti anni presenta una **tosse produttiva**.

L'insorgenza della tosse è di tipo subdolo e progressivo, inizialmente è presente al risveglio al mattino e raramente supera i 60 ml/die.

L'espettorazione mattutina ha lo scopo di espellere le secrezioni che hanno ristagnato nelle ore notturne a causa della riduzione della clearance mucociliare e della riduzione del tono ortosimpatico broncodilatatore.

All'inizio la tosse si manifesta solo nei periodi invernali e poi diventa persistente con periodi di espettorazione mucopurulenta o talvolta emorragica che si fanno sempre più frequenti, gravi e di durata maggiore.

È spesso presente **cianosi** anche nelle fasi di stato stabile e i pazienti vanno spesso incontro a episodi di **ipoventilazione** con esacerbazione dell'**ipossiemia** e comparsa di **ipercapnia** in occasione delle riacutizzazioni da infezioni.

Le alterazioni sono dovute alla bronchite cronica che si associa ad **enfisema centroacinoso** che interessa la porzione centrale del lobulo e compromette di meno quella periferica, dove sono più rappresentate le strutture vascolari.

Pertanto il danno maggiore si esercita nei confronti della componente ventilatoria il che determina una **riduzione del rapporto V/Q** con effetto shunt che determina ipossiemia e cianosi con ipercapnia.

Alla cianosi oltre che la desaturazione dell'emoglobina contribuisce anche la **poliglobulia** secondaria a ipossia renale con incremento di eritropoietina.

L'ipossiemia determina **vasocostrizione ipossica** delle arterie polmonari con conseguente incremento delle resistenze e **cuore polmonare cronico** che può condurre allo **scompenso ventricolare destro** con edemi declivi, epatosplenomegalia e ascite.

I pazienti di tipo B per questi motivi vengono anche detti **blue and bloated** = blu e gonfi.

Gli episodi di **apnea ostruttiva durante il sonno** accentuano l'ipossiemia e con essa l'eritrocitosi e l'ipertensione polmonare.

La frequenza respiratoria è normale ed i muscoli respiratori accessori non sono utilizzati.

All'auscultazione si percepiscono **ronchi** e **sibili** che a differenza dell'asma attivo si modificano per sede ed intensità con la tosse e l'espettorazione.

In fase di fluidificazione del catarro possono essere presenti rantoli che tipicamente scompaiono con il colpo di tosse che rimuove la secrezione.

Perché si abbiano dei rumori respiratori deve essere presente flusso aereo, quando il muco occlude totalmente il bronco non si ha alcun rumore.

L'ipertrofia ventricolare destra che segue l'ipertensione polmonare determina un itto sollevante e spostato in basso, è presente inoltre un galoppo protodiastolico accentuato in corso di inspirazione.

La indagini spirometriche evidenziano:

- una capacità vitale e VEMS ridotti a causa dell'incremento delle resistenze delle vie aeree
- un volume residuo solo moderatamente aumentato

Il ritorno elastico del polmone è ridotto e la capacità di diffusione del CO è normale o di poco ridotta.

Gli episodi di insufficienza respiratoria sono frequenti e associati alla presenza di **infezioni** che aumentano la quantità, la viscosità ed il carattere purulento delle secrezioni determinando un incremento della broncoostruzione.

A differenza del tipo A il tipo B va facilmente in contro a **carbonarcosi** perchè ipoventila, quando infatti al pCO₂ è troppo elevata anziché stimolare la ventilazione la deprime (il paziente respira per stimolo ipossico e non ipocapnico).

diagnosi

indagini di primo livello:

- spirometria che da valori statici + curva flusso-volume
- Rx torace
- Ossimetria
- Risposta a broncodilatatori (test di reversibilità della broncoostruzione)

Indagini di secondo livello:

- Spirometria complessa che da VR e CPT
- Emogas analisi arteriosa
- DL co/ DL Kco
- ECG
- Dosaggio dell'Hb
- Wash out dell'azoto

Indagini specifiche:

- Studio dell'escreato
- Dosaggio di AAT
- TAC ad alta definizione per la localizzazione dell'enfisema
- Test da sforzo (ergometria)
- Pressione espiratoria massima

Terapia

Fondamentale è la prevenzione:

- Astensione dal fumo di tabacco
- Vaccinazione antinfluenzale
- Terapia antibiotica tempestiva in caso di infezione prima dei sintomi di riacutizzazione

La terapia agisce su diversi versanti:

facilitazione dell'emissione dell'espettorato:

- Idratazione del paziente
- Drenaggio posturale
- Farmaci fluidificanti
- No sedativi per la tosse

Riduzione dello spasmo bronchiale:

- Broncodilatatori (simpaticomimetici e anticolinergici)

In caso di enfisema per ridurre la distruzione parenchimale ad opera di enzimi litici rilasciati da cellule infiammatorie vengono utilizzati corticosteriodi.

PATOLOGIA DISVENTILATORIA ASSOCIATA AL SONNO

Fisiologia del sonno

Il **sonno** è uno stato di incoscienza da cui il soggetto può essere risvegliato da adeguati stimoli sensoriali o di altro tipo.

Si differenzia dal coma che è uno stato di incoscienza in cui il soggetto è del tutto insensibile agli stimoli che normalmente provocano il risveglio dal coma.

Il sonno è composto da 2 fasi:

- **Sonno ad onde lente** così chiamato perchè caratterizzato da onde elettroencefalografiche di bassa frequenza
- **Sonno REM** (rapid eye movements) così chiamato perchè caratterizzato da movimenti oculari rapidi

L'**elettroencefalogramma (EEG)** è il tracciato delle **onde cerebrali** costituite da oscillazioni di potenziali elettrici che vengono registrati sulla superficie della corteccia cerebrale.

L'ampiezza delle onde può variare da 0 a 200 microvolt e la frequenza da 1 a 50 cicli al secondo.

La frequenza elettroencefalografica cresce all'aumentare del grado di attività della corteccia cerebrale.

Sono presenti 4 tipi di onde cerebrali:

- **Onde α** che originano prevalentemente nella regione occipitale hanno frequenza di 8-13 cicli al secondo e ampiezza di 50 microvolt, si hanno durante la veglia **in stati di quiete e riposo mentale**
- **Onde β** che originano prevalentemente nelle regioni parietali e frontali ed hanno frequenza di 14-80 cicli al secondo e minore voltaggio, si hanno quando l'attenzione del soggetto viene orientata verso una specifica **attività mentale**
- **Onde teta** che originano prevalentemente nelle regioni parietali e temporali e hanno frequenza di 4-7 cicli al secondo, si rilevano specialmente nel bambino ma possono comparire anche nell'adulto specialmente in condizioni di tensione emotiva
- **Onde δ** hanno frequenza inferiore a 3.5 cicli al secondo e si manifestano nel sonno profondo, nell'infanzia e in gravi malattie organiche cerebrali.

La maggior parte del sonno notturno è del tipo ad **onde lente**, è un sonno profondo e riposante in cui avviene attività orinica ma non si ha il processo di consolidamento dei sogni nella memoria e pertanto questi non vengono ricordati.

Durante il sonno ad onde lente si ha una diminuzione del tono ortosimpatico e un **aumento dell'attività del parasimpatico** che comporta una riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, una vasodilatazione e un aumento di attività dell'apparato gastroenterico.

Inoltre si ha una riduzione generalizzata del tono muscolare e una riduzione del metabolismo basale corporeo.

Il sonno ad onde lente viene suddiviso in 2 parti:

- **Sonno leggero** che comprende a sua volta 2 stadi:

stadio I

il voltaggio delle onde elettrocardiografiche si riduce notevolmente e il ritmo appare periodicamente interrotto da brevi sequenze di **onde alfa** raggruppate in complessi a forma di fuso (fusi del sonno), il **tono muscolare si abbassa** (anche quello dei muscoli del mento), ci sono **movimenti lenti degli occhi nella fase di addormentamento**

- intervallo tra le onde α = stato di veglia (?)-

stadio II

la frequenza va progressivamente riducendosi, le onde sono a bassa frequenza ed elevata ampiezza, sono presenti complessi k, si ha una **riduzione del tono muscolare** (anche dei muscoli del mento), **non sono presenti movimenti oculari**

- **Sonno profondo** che comprende gli **stadi III e IV** in cui si ha appiattimento dell'EEG cioè ulteriore riduzione di frequenza con comparsa di **onde teta e delta** e **riduzione marcata del tono muscolare**

Il **sonno REM** è caratterizzato da episodi della durata di 5-30 minuti che si ripetono periodicamente di solito ogni 90 minuti tra il sonno ad onde lente, per un tempo complessivo del 25% della durata totale del sonno.

Nei soggetti che si sono addormentati molto stanchi gli episodi REM sono assai brevi o possono mancare del tutto.

A mano a mano che il soggetto si va riposando nel corso della notte la durata degli episodi aumenta.

Il sonno REM non è riposante come quello ad onde lente e si associa ad attività orinica, i sogni vengono ricordati.

Si ha una **atonìa totale dei muscoli scheletrici** fatta eccezione per i muscoli oculari che determinano **movimenti rapidi ed irregolari degli occhi**.

L'ECG mostra onde irregolari di elevata frequenza tipiche del **ritmo beta** che evidenziano un notevole grado di attività cerebrale simile a quello della veglia vigile, per cui questo tipo di sonno è spesso chiamato sonno paradossale.

DISTURBI DEL SONNO

Apnea

Interruzione del flusso respiratorio della durata > 10 sec associato ad una riduzione della saturazione di ossigeno >4%, è considerata patologica quando compare con una frequenza > 5 episodi l'ora.

Vi sono 3 tipi di apnea:

- **Apnea centrale** in cui vi è la mancanza dell'impulso nervoso alla respirazione e quindi l'assenza del movimento dei muscoli toraco-addominali che determinano l'interruzione del flusso respiratorio (**interruzione dell'attività meccanica respiratoria**)
- **Apnea ostruttiva** in cui si ha l'impulso respiratorio e quindi il mantenimento dell'attività meccanica respiratoria ma il flusso di aria cessa a causa dell'**occlusione delle vie aeree**
- **Apnea mista** in cui si ha una apnea centrale seguita da una apnea ostruttiva (probabilmente l'apnea centrale fa seguito ad una fase di iperventilazione che ha determinato ipocapnia con depressione dello stimolo alla ventilazione)

Ipopnea

Riduzione del flusso respiratorio > 50% di durata > 10 sec anche in assenza di desaturazione di ossigeno > 10%.

Russamento

È una **vibrazione delle pareti faringee** in particolare dell'ugola e del palato molle dovuta all'incremento delle resistenze delle vie aeree superiori con **obliterazione parziale del faringe**.

Non è una malattia, non è necessariamente associato all'apnea.

Quando non si associa ad apnea è caratterizzato da suoni a bassa frequenza.

Quando si associa ad apnea è caratterizzato da frequenze più alte soprattutto negli atti respiratori successivi alle apnee in cui la resistenza delle vie aeree superiori risulta aumentata.

In alcuni soggetti l'incremento delle resistenze delle vie aeree determina uno sforzo respiratorio che compare durante il russamento e determina un **arousal** cioè un breve risveglio con frammentazione del sonno e conseguente sonnolenza diurna.

Questa condizione che spesso rappresenta una fase preliminare dell'OSAS viene denominata **sindrome da resistenza delle vie aeree superiori**.

Russamento + incremento di pressione esofagea = sindrome ...

Respiro paradossale

Grosso sforzo respiratorio che si verifica in corso di apnea come per vincere una ostruzione.

Le fasce toracica ed addominale vanno nel verso opposto perchè i muscoli si contraggono diversamente.

Narcolessia

Alterazioni della dinamica respiratoria durante il sonno

Sono dovute a diversi fattori:

- **Cessazione della stimolazione centrale connessa con lo stato di veglia**

Nel sonno ad onde lente la ventilazione rimane ancora sostenuta dallo stimolo chimico mentre durante il sonno REM la ventilazione risente di meno degli stimoli chimici e diventa irregolare con intervalli con ventilazione rapida e superficiale e apnee.

- **Riduzione del tono della muscolatura scheletrica**

Nel sonno ad onde lente l'attività dei muscoli intercostali e accessori della respirazione è ridotta fino a scomparire nel sonno REM.

- **Riduzione del tono della muscolatura del faringe**

- **Riduzione della risposta di adattamento della ventilazione al carico** (per esempio da ostruzione delle vie aeree)

È determinato dalla mancanza della percezione del carico stesso che impedisce che vengano messe in atto le modificazioni comportamentali idonee al compenso.

Per effetto di queste variazioni notturne si hanno delle alterazioni della funzione respiratoria che consistono in:

- **Riduzione della pO₂ e aumento della pCO₂ a causa dell'ipoventilazione** (la riduzione della pO₂ non determina delle variazioni significative della saturazione dell'ossiemoglobina a causa della forma della curva di saturazione dell'Hb che si trova per questi valori nel suo plateau)
- **Aumento delle resistenze delle vie aeree superiori** che determina vibrazione delle pareti del faringe (russamento) soprattutto nei soggetti obesi e di sesso maschile e in posizione supina

Sindrome da pneumopatia ostruttiva durante il sonno OSAS

È una condizione patologica caratterizzata da episodi di ostruzione delle vie superiori che si manifestano durante il sonno e si manifestano con **apnee e ipopnee > 5 l'ora** (respiratory disturbance index) solitamente associate a riduzione della saturazione di ossigeno.

epidemiologia

La prevalenza nella popolazione di media età (40-60 anni) è del **4-6%** nei maschi e del 2% nelle femmine.

Sono principalmente colpiti soggetti di sesso maschile obesi con anomalie delle vie aeree superiori che ne restringano il calibro.

Eziopatogenesi

La causa dell'apnea ostruttiva è rappresentata dall'**incremento delle resistenze delle vie aeree superiori con restringimento del faringe**.

Il restringimento del faringe può essere dovuto a:

- **Cause anatomiche**

Un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori al flusso si può avere per riduzione del calibro di queste a causa di diverse patologie o variazioni anatomiche:

- Accumulo di tessuto adiposo nel collo (obesità centrale soprattutto nei maschi)
- Alterazione di strutture scheletriche
- Retrognazia (retrazione del mento)
- Micrognazia
- Brachicefalia
- Ipertrofia del mento, del palato molle, dell'ugola o delle tonsille (soprattutto nel bambino)
- Macroglossia
- BPCO

- **Cause funzionali**

Il faringe non possiede uno scheletro osteocartilagineo di sostegno e la sua pervietà è esclusivamente assicurata dal tono dei muscoli dilatatori.

Una riduzione del tono dei muscoli del faringe, come avviene durante il sonno in particolare REM, determina il collabimento delle sue pareti in corso di ispirazione in cui la contrazione dei muscoli inspiratori determina una depressione intratoracica che si trasmette anche al faringe.

L'obliterazione parziale del lume faringeo determina il russamento mentre l'obliterazione totale determina l'apnea.

Sono importanti nella patogenesi dell'OSAS anche fattori ambientali come il fumo, l'alcol e l'uso di sedativi.

Si può avere associazione con patologie cardiopolmonari, metaboliche o neurologiche ed in particolare malattie endocrine come l'**ipotiroidismo** che si associa ad obesità, mixedema dei tessuti molli delle vie aeree superiori, ipotonia muscolare e ridotta attività dei centri della respirazione.

In particolare nella **neuropatia diabetica** si ha un incremento della frequenza delle apnee soprattutto nella fase REM in cui c'è la massima ipotonia dei muscoli del faringe.

Fisiopatologia

L'episodio di apnea ostruttiva in genere avviene durante la fase di **sonno REM** in cui si ha il massimo di ipotonia dei muscoli dilatatori del faringe.

L'ostruzione delle vie aeree determina un'interruzione del flusso respiratorio che in base alla sua durata determina un certo grado di ipossia e ipercapnia.

In seguito allo stimolo ipossico e ipercapnico si verifica una stimolazione alla respirazione con uno sforzo da parte dei muscoli respiratori sempre più intenso che determina la comparsa dell'**arousal** cioè di un alleggerimento del sonno che solo raramente viene avvertito dal paziente come un vero e proprio risveglio in cui si ha un brusco e **forte incremento di attività dei muscoli dilatatori del faringe** e quindi ripresa del flusso aereo.

La ripresa del flusso è accompagnata da un intenso russamento e da una **iperventilazione** indotta dal riflesso barocettivo che determina anche un incremento del tono ortosimpatico con **incremento** della frequenza cardiaca e della **pressione arteriosa** per vasocostrizione.

L'iperventilazione riesce in breve tempo a riportare i valori dei gas arteriosi ai livelli preapnoici.

L'incremento della pressione sia sistemica che polmonare è inoltre dovuto alla **vasocostrizione** indotta dall'ipossia che si verifica in corso di apnea.

Inoltre lo sforzo respiratorio determina una riduzione della pressione intratoracica con aumento del ritorno venoso che determina **bradicardia riflessa** con battiti ectopici sopraventricolari che possono indurre l'insorgenza di **aritmie** che possono a loro volta essere responsabili di morte cardiaca improvvisa.

La diminuzione della pressione toracica determina inoltre un incremento della pressione trasmurale aortica con conseguente aumento del postcarico del ventricolo di sinistra che può contribuire all'insufficienza ventricolare sinistra.

D'altra parte l'**ipertensione polmonare** può contribuire all'insorgenza del cuore polmonare cronico e quindi all'insufficienza ventricolare destra.

Clinica

L'OSAS si instaura in genere in soggetti che sono stati a lungo russatori.

Il **russamento** acquista tipicamente un carattere **intermittente**, ossia si osserva un ripetersi ciclico di pause dovute all'apnea seguite da brevi sequenze di atti respiratori più frequenti e con forte russamento.

Inizialmente le apnee compaiono soltanto durante la fase REM e possono essere presenti solo quando viene assunta la posizione supina.

Nei casi più gravi si succedono ininterrottamente per tutto il tempo del sonno, intervallate solo da brevi pause ventilatorie e sono indipendenti dalla posizione assunta.

La presenza dell'arousal determina la **frammentazione del sonno** e la comparsa di **sonnolenza diurna** nei casi più gravi accompagnata anche da deterioramento intellettuale, variazioni della personalità, disturbi comportamentali.

La sonnolenza diurna associata all'obesità configura la **sindrome di Pickwick**.

Nei casi più gravi l'ipoventilazione notturna determina una condizione di **insufficienza respiratoria cronica** con ipossiemia, ipercapnia e ipertensione polmonare persistenti anche durante la veglia, soprattutto se il paziente soffre di altre patologie che determinano ipossiemia come la BPCO (sindrome da overlapping).

Complicanze a breve termine dell'OSAS sono:

- **Incidenti stradali e lavorativi**
- **Aritmie**
- **Convulsioni**
- **Epilessia**

Complicanze a lungo termine:

- **Malattie cerebrovascolari ipertensive** (infarto del miocardio e ictus)
- **Ipertensione polmonare con cuore polmonare cronico**

Diagnosi

Criteri maggiori di diagnosi sono:

- **Russamento** tipicamente **intermittente**
- **Sonnolenza diurna** (soggettiva)

Il russamento può anche non essere associato all'apnea.

Oltre i 50 anni il 50% degli individui russa e di questi il 50% ha anche apnea.

La sonnolenza diurna è valutabile attraverso dei questionari in cui si valuta la possibilità di addormentarsi in particolari situazioni cui si da un punteggio.

Criteri minori di diagnosi sono:

- **Poliuria notturna** (dovuta al rilascio del peptide natriuretico atriale)
- **Cefalea al risveglio**
- **Secchezza della bocca**
- **Riduzione della libido**
- **Turbe cognitive**
- **Astenia**
- **Sudorazione notturna**

All'esame obiettivo vanno indagate le alterazioni delle vie aeree, alterazioni craniofacciali (**esame otorinolaringoiatrico**) obesità, ipertensione, aritmie (**visita cardiologica**).

Indagini strumentali sono:

- **MSLT** (multiple sleep latency test) che valuta la latenza e durata della fase REM e permette di valutare obiettivamente la sonnolenza diurna (diagnostico se > 20 minuti)
- **Ossimetria notturna** che permette di valutare le cadute di saturazione ossiemoglobinica, è l'indagine di screening che permette di confermare la diagnosi se i criteri clinici sono positivi o permette di escludere la diagnosi se i criteri clinici sono negativi, se invece i criteri clinici sono positivi e l'ossimetria è negativa si procede alla polisonnografia che non viene fatta di routine perchè è un test dispendioso e complicato
- **Polisonnografia** che comprende il monitoraggio degli stadi del sonno (tramite EEC), dell'attività ventilatoria (flusso aereo oronasale e movimenti toracoaddominali) della saturazione ossiemoglobinica (ossimetria) dell'elettrocardiogramma e della posizione corporea
- **Valutazione ORL** (pervietà nasale, stato locale di ugola tonsille e palato molle, ostruzione retrolinguale e retroparietale (?))
- **Cefalometria** (diametri Rx) non più utilizzata tranne che per il diametro orizzontale della mandibola
- **TC e RMN collo**

Criteri di stadiazione:

- **Apnea index** (numero di apnee per ora di sonno)
- **Apnea ipopnea index**
- Numero di **desaturazioni di ossiemoglobina** > 4% per ora di sonno
- **% di sonno con desaturazione >90% e 80%**
- **episodi di bradiaritmia e tachiaritmia**
- **media dei valori minimi di saturazione dell'ossigeno** (mean low O2 sat)

stadiazione secondo Lungaresi:

stadio 0 russamento

stadio I apnea stadio I II e REM

stadio II apnee sonno REM e non REM

stadio III apnee sonno REM e non REM + desaturazione di O2 con mancato ritorno ai valori basali durante le fasi REM

terapia

modifiche comportamentali:

- riduzione di fumo, alcol e sedativi
- dimagrimento in individui obesi
- variazione di posizione durante il sonno

terapia medica

- **ventilazione a pressione positiva continua (CPAP)**

consiste nell'erogazione di aria a pressione positiva attraverso una mascherina nasale la quale sostiene meccanicamente le vie aeree superiori controbilanciando le forze che tendono a farle collassare.

Questo apparecchio permette di abolire le apnee ed il russamento ma non modifica la saturazione dell'ossiemoglobina perciò va integrato con l'**ossigenoterapia** realizzata arricchendo l'aria erogata con ossigeno.

L'applicazione della CPAP va continuata a lungo termine in quanto l'interruzione determina la recidiva delle apnee.

Non tutti i pazienti però sono in grado di tollerarla a causa di effetti collaterali quali secchezza delle vie nasali e della bocca e sensazione di freddo.

- Terapia chirurgica di **uvulopalatofaringoplastica** che consiste nell'asportazione dei tessuti molli faringei in modo da ampliare il calibro delle vie aeree superiori (indicazione nel 5% dei casi poiché risolve solo la componente anatomica e non quella funzionale)
- **Apparecchiature di ortodonsia** che applicate prima di andare a dormire mantengono la pervietà delle vie aeree spostando la mandibola e prevenendo l'adesione della lingua alla parete posteriore del faringe
- Altri interventi chirurgici in casi specifici: accorciamento del muscolo genioglosso, correzione della retrognazia, asportazione di polipi nasali e tonsille ipertrofiche

Apnea centrale

Le cause di apnea centrale e respiro periodico sono:

Spesso apnee centrali di breve durata non considerate patologiche compaiono durante il sonno REM.

Se i centri del respiro sono ipersensibili alla pCO₂ si ha un abbassamento della soglia che innesca la respirazione con conseguente iperventilazione che induce ipocapnia.

All'addormentamento si ha la cessazione della stimolazione della veglia sulla ventilazione (impulso neuronale dello stato di veglia) la quale dipende solo dalla stimolazione chimica (riflesso chemiocettivo).

Durante il sonno la pCO₂ scende al di sotto della soglia necessaria per l'innescare della ventilazione e si sviluppa una apnea (compensatoria) che determina un innalzamento della PCO₂ fino a quando questa non ritorna al valore critico in grado di innescare la respirazione.

Se a questo punto interviene un risveglio (come si ha nelle fasi di addormentamento in cui si ha una fluttuazione tra sonno e veglia) l'ipercapnia che si è instaurata determina una iperventilazione, quindi si ha il riaddormentamento cui segue l'ipoventilazione.

Se il ciclo si ripete si configura il **respiro periodico o di Cheyne-Stokes** che è caratterizzato da dall'alternarsi di periodi di progressivo incremento dell'ampiezza degli atti respiratori alternati a fasi di decremento fino all'apnea.

Le cause di apnea centrale sono:

- Deficit o incremento di attività del centro del respiro
- Malattie neuromuscolari
- Patologie associate a iperventilazione e quindi ipocapnia come malattie cardiovascolari o polmonari che determinano ipossiemia
- Permanenza ad alte quote che determina ipossiemia o ipossia

L'apnea centrale può fare anche parte di una sindrome da ipoventilazione alveolare primitiva o secondaria.

La **sindrome da ipoventilazione alveolare primitiva** o **maledizione di Odine** è una malattia caratterizzata da assenza del controllo chimico della respirazione.

I pazienti affetti sono in grado di mantenere una adeguata ventilazione durante la veglia grazie agli stimoli connessi con lo stato di vigilanza ma cessano di ventilare nel sonno specie non REM, quando la ventilazione dipende fondamentalmente dallo stimolo chimico.

La malattia si manifesta sin dai primi giorni di vita con ipoventilazione, cianosi, apnee e convulsioni specialmente durante il sonno non REM.

La **sindrome da ipoventilazione alveolare secondaria** è dovuta a lesioni delle strutture centrali secondarie a processi infettivi o vascolari.

Terapia

Ventilazione a pressione positiva per via nasale.

PATOLOGIA DELLA PLEURA

Le pleure sono membrane sierose trasparenti e sottili costituite da un epitelio pavimentoso monostratificato denominato **mesotelio** che riposa su di uno **strato sottomesoteliale** costituito da connettivo ricco di fibre collagene.

Le cellule mesoteliali sono elementi metabolicamente attivi e capaci di secernere diversi mediatori e dimostrano capacità di fagocitosi.

Per queste ragioni è verosimile che queste cellule svolgano un ruolo attivo nel corso dei processi infiammatori e possano partecipare ai processi di riparazione della pleura grazie alla loro capacità di secernere le componenti della matrice extracellulare.

La **pleura viscerale** circonda il polmone per tutta la sua estensione, eccetto a livello dell'ilo dove si riflette all'interno per continuarsi con la **pleura parietale**.

La superficie pleurica normalmente è lucente, la mancanza di lucentezza, cioè una pleura opaca, indica la scomparsa del mesotelio.

Quando la pleura si ispessisce assume un colore grigiastro e perde la sua trasparenza.

Il disegno antracotico è dovuto al deposito di pulviscolo atmosferico che delimita il contorno poligonale dei lobuli polmonari, dovuto all'assorbimento da parte dei linfatici del pulviscolo che si deposita sulla trama polmonare e conferisce il tipico colore scuro specie ai linfonodi ilari.

Lo spazio tra la pleura parietale e quella viscerale è denominato **cavità pleurica** e contiene circa 3 cm² di liquido (15 ml) un liquido sieroso limpido scarsamente cellulato che ha la funzione di lubrificare la superficie pleurica.

Funzioni della pleura:

- Supporto meccanico dei polmoni : l'intima aderenza tra pleura viscerale e polmone fa in modo che la meccanica della pleura si scarichi sul polmone
- Fattore limitante i movimenti del polmone (la pleura funziona anche da freno, fattore di contenimento)
- Favorisce l'espansione dei polmoni (un punto ad 1/3 del polmone può scorrere anche di 3-4 spazi intercostali)
- Possibile bacino di raccolta del liquido edemigeno proveniente dall'interstizio polmonare poichè questo è contiguo con la sottosierosa e il connettivo è lasso e quindi lascia facilmente passare il liquido (l'edema interstiziale quindi tende a passare nel cavo pleurico prima che nell'alveolo dove determinando edema alveolare causerebbe una compromissione degli scambi gassosi)

Il mantenimento della quantità adeguata di liquido deriva dal bilancio tra filtrazione e riassorbimento.

La pleura parietale è fornita dalle arterie bronchiali che derivano dal circolo sistemico e drenata dalle vene bronchiali che si riversano nel sistema della vena azigos (circolo sistemico).

La pleura viscerale è per la maggior parte perfusa dai vasi sistemici e in parte anche dalle arterie polmonari e drenata dalle vene polmonari.

Anche a livello dello spazio pleurico il bilancio tra filtrazione e riassorbimento dipende dall'equazione di Starling tra i gradienti di pressione idrostatica e colloidosmotica tra capillari e spazio pleurico.

La filtrazione avviene maggiormente nella pleura parietale che in quella viscerale a causa della più bassa pressione idrostatica del microcircolo viscerale dovuta alla presenza dei capillari polmonari e soprattutto al drenaggio di sangue nel circolo polmonare che ha pressioni più basse di quello sistemico.

Il riassorbimento viene effettuato tramite i **linfatici** della pleura parietale tramite una serie di aperture del mesotelio (stomi) in libera comunicazione con la rete linfatica sottostante.

I linfatici possono riassorbire fino a 20 volte la quantità normale di liquido pleurico e sono deputati anche al riassorbimento delle proteine in esso contenute.

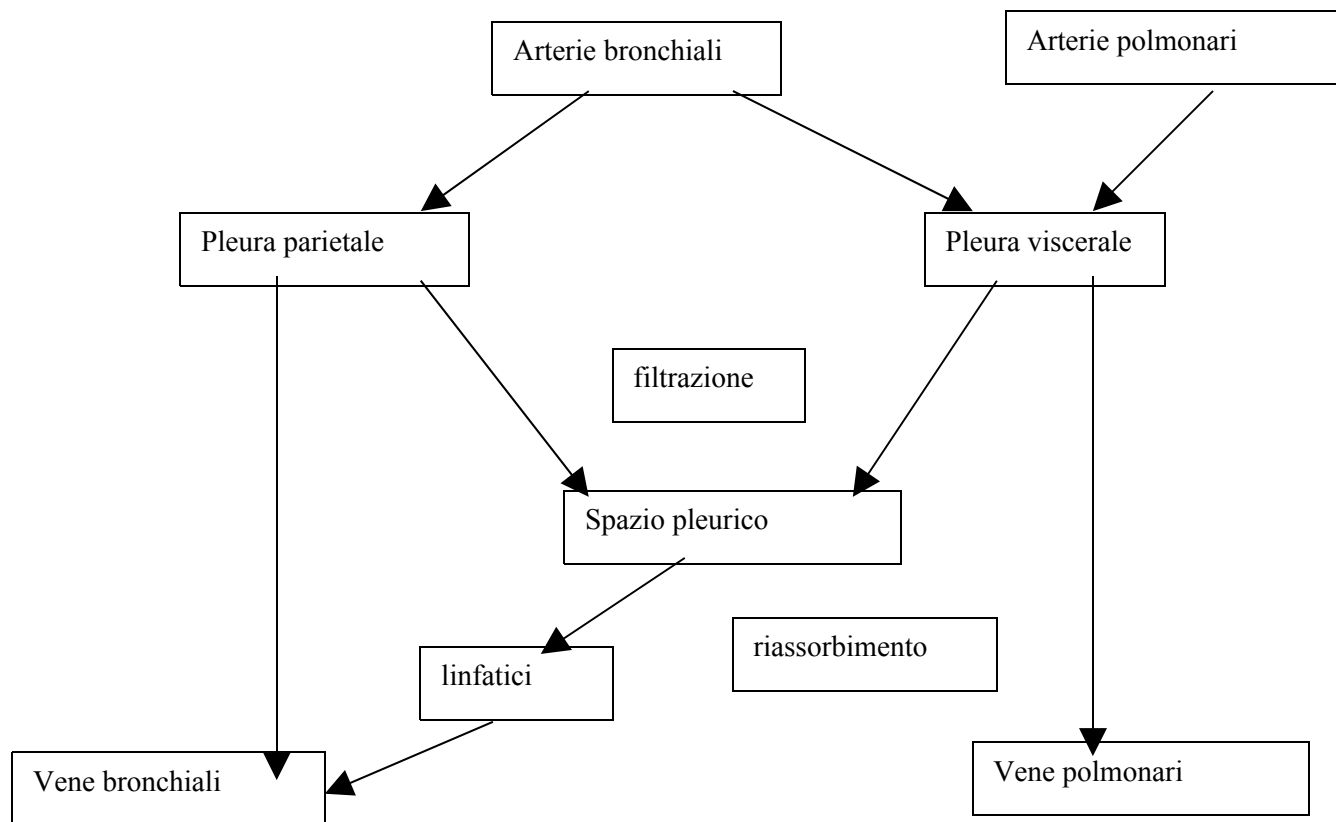
L'attività respiratoria e cardica facilitano la pompa linfatica e la progressione centripeta della linfa.

La pressione negativa del cavo pleurico riflette la capacità di pompa dei linfatici.

L'attività di pompa dei linfatici inoltre aumenta anche in presenza di un versamento che determina ipertrofia delle miocellule muscolari lisce dei capillari linfatici.

Inoltre poichè la pleura viscerale è drenata dal circolo polmonare a bassa pressione il riassorbimento avviene in parte anche a livello della pleura viscerale.

In ogni caso i linfatici pleurici rappresentano la principale via di riassorbimento del liquido pleurico e probabilmente gli scambi che si verificano tra i 2 foglietti pleurici (filtrazione nella pleura parietale e riassorbimento nella pleura viscerale) hanno uno scarso effetto sul bilancio complessivo (turnover).



VERSAMENTO PLEURICO

È un abnorme accumulo di liquido nella cavità pleurica conseguente ad una alterazione dei processi di filtrazione e di riassorbimento del liquido pleurico.

La quota di eccesso di filtrazione deve essere 30 volte maggiore del normale in modo da superare le capacità di riassorbimento dei linfatici e da determinare un allontanamento dei 2 foglietti pleurici di almeno 1 cm.

Eziopatogenesi

Dal punto di vista eziopatogenetico i versamenti pleurici vengono differenziati in alla natura del liquido pleurico:

- **Versamento trasudatizio** indica che si ha una alterazione sistemica dei fattori che determinano il bilancio di produzione del liquido pleurico e che la pleura funziona solo da serbatoio senza partecipare alla patologia
- **Versamento essudatizio** indica che si ha una alterazione locale dei fattori e un incremento della permeabilità capillare indice di una patologia infiammatoria della pleura stessa (**pleurite**), in questo caso quindi la pleura è coinvolta nella patologia

Fisiopatologia

Il versamento polmonare determina il collasso (**atelettasia** del polmone sottostante) in rapporto alla sua entità.

In genere un versamento cospicuo determina una **riduzione del volume polmonare di 1/3** mentre i restanti 2/3 non sono coinvolti a causa dell'incremento di volume della gabbia toracica.

La variazione degli indici volumetrici di funzionalità polmonare si hanno solo in corso di versamenti massivi.

In genere non si verifica una significativa alterazione degli scambi gassosi in quanto per **vasocostrizione ipossica delle zone atelettasiche** il sangue viene deviato verso le zone ventilate e non si verifica alterazione del rapporto V/Q.

clinica

la sintomatologia dipende dall'entità del versamento e dalla velocità con cui esso si è formato e dalla natura del versamento.

Nei versamenti di cospicua entità è presente **dispnea** dopo modico sforzo e talvolta anche a riposo, la dispnea è dovuta all'alterazione della meccanica polmonare da parte del versamento di cospicua entità. In caso di versamento essudatizio ci può essere presente un **dolore pleurico** da irritazione in sede epicritica (cioè dove è presente l'infiammazione) in genere di tipo gravativo ed esacerbato dagli atti del respiro e dalla tosse.

Il dolore si irradia allo sternocleidomastoideo e all'addome (per interessamento della pleura diaframmatica).

Il dolore da luogo al **respiro interciso** cioè determina l'interruzione dell'atto respiratorio.

Il dolore pleurico tende ad attenuarsi e a scomparire quando compare la raccolta liquida.

Si ha **tosse** dovuta alla stimolazione dei recettori pleurici.

In genere sono inoltre presenti i sintomi della patologia che ha determinato il versamento.

All'esame obiettivo è presente asimmetria del torace con l'**emitorace interessato iperespanso e ipoespansibile**.

Alla palpazione il **FVT** appare **ridotto** o scomparso.

All'auscultazione sono presenti gli **sfregamenti pleurici** all'inizio quando il liquido accumulato è poco e in fase di guarigione quando il liquido è stato in parte riassorbito.

Lo sfregamento pleurico è un rumore aspro e grossolano dovuto all'attrito tra i 2 foglietti pleurici, simile allo scricchiolio del cuoio nuovo, si ascolta soprattutto al termine dell'inspirazione e all'inizio dell'espiazione e scompare quando il paziente trattiene il respiro.

Il **murmure vescicolare** appare **ridotto e assente nel terzo inferiore** del polmone interessato (zona atelettasica).

È presente al limite superiore del torace un **soffio pleurico** che rappresenta l'anomala trasmissione del soffio laringeo attraverso il versamento pleurico, si ha quando c'è un punto in cui il film di liquido è meno spesso e c'è un addensamento (in genere in alto), la tonalità è alta ma l'intensità è debole (simile al soffio laringeo ma più debole e velato).

Alla percussione è presente **ottusità**.

L'area di ottusità comincia a manifestarsi in basso e posteriormente, con il progressivo aumentare del liquido si estende gradualmente verso l'alto, infatti il liquido tende fluire in base al gradiente di pressione pleurica tra apice e base che è di 0.5 mmHg (in polmoni ipoelastici la pressione pleurica è molto aumentata a causa dello sforzo polmonare massivo contro la resistenza elastica aumentata).

Percuotendo verso il limite superiore del versamento si apprezza un suono iperfonetico che diventa poi chiaro quando si raggiunge il parenchima polmonare meno compresso.

Nei versamenti pleurici di origine infiammatoria il margine superiore descrive una linea a convessità superiore (**linea di Damoiseau-Ellis**) che parte dalla linea vertebrale si dirige in alto e in fuori fino a raggiungere il punto più alto in corrispondenza della linea ascellare posteriore e lì scende verso il basso e in avanti descrivendo una curva con convessità in alto in anteroposteriore.

Tra la linea di Damoiseau-Ellis e la colonna vertebrale si ha un'area di iperfonesi denominata **triangolo di Garland** che corrisponde alla massa di polmone areato spinto verso l'alto e verso l'interno dal liquido.

In caso di grave versamento è presente nella regione paravertebrale dell'emitorace sano una zona di ottusità detta **triangolo di Grocco** dovuto allo spostamento del mediastino in senso posteroinferiore sotto la spinta del liquido dell'emitorace opposto.

Il paziente in genere mantiene il **decubito laterale** inizialmente quando il versamento è di piccola entità sul **lato sano** poiché la pressione sul lato malato aggrava il dolore pleurico successivamente, quando il versamento si fa abbondante e scompare il dolore, sul **lato malato** in modo che il lato sano abbia una maggiore mobilità ventilatoria.

Riassumendo quindi nella prima fase in cui il versamento è di scarsa entità si ha decubito sul lato malato e dolore e sfregamenti pleurici, mentre quando il versamento è di maggiore entità si ha decubito sul lato malato, scomparsa di dolore e sfregamenti (silenzio auscultatorio) e dispnea.

Diagnosi

La diagnosi di natura del versamento è consentita dall'esame del liquido estratto tramite **toracentesi**.

L'**esame chimico-fisico** del liquido pleurico permette di stabilire in primo luogo se il versamento è di natura essudatizia o trasudatizia.

L'essudato ha un maggiore contenuto proteico (>10 g/l) poichè è dovuto ad un incremento della permeabilità capillare.

Criteri di Light per definire un versamento di tipo essudatizio:

- Rapporto proteine del liquido/ siero > 0.5
- Rapporto concentrazione LHD liquido/siero >0.6
- Concentrazione LHD del liquido pleurico > di 2/3 rispetto alla concentrazione sierica massima di LDH in condizioni normali

Basta anche la positività di un solo criterio.

L'uso di questi test offre una maggiore sensibilità e specificità rispetto alla **reazione di Rivalta**.

L'essudato può essere di diversa natura:

- **Sieroso**
- **Siero-fibrinoso**
- **Purulento**
- **Emorragico**

Importante è anche il **PH** del liquido pleurico:

essudato + PH acido:

- **Empiema**
- **Neoplasia**
- Connettiviti
- **TBC**
- Emotorace
- Pancreatite
- Perforazione esofagea
- Fistola pancreatico pleurica

trasudato + PH acido:

- **Urinotorace** (per rottura dell'uretere)

L'**esame colturale** consente di identificare eventuali ceppi batterici soprattutto se il liquido si presenta purulento e di verificare la loro sensibilità a vari antibiotici tramite l'antibiogramma.

L'**esame citologico** permette di identificare elementi atipici in caso di pleurite neoplastica.

La ricerca delle cellule neoplastiche può essere eseguita tramite **Ab monoclonali** soprattutto in caso di neoplasie come il mesotelioma in cui c'è una scarsa esfoliazione.

Altre alterazioni citologiche possono essere:

- **Linfocitosi** in caso di pleurite di natura infettiva in particolare **TBC** (un tappeto di linfociti attivati è tipico delle forme granulomatose) o linfoma
- **Eosinofilia** suggestiva di infezioni fungine o parassitarie o **pneumotorace** o **sindrome di Chung-Strauss**
- **Basofilia** suggestiva di **linfoma**

Esami aggiuntivi in casi particolari sono:

- **Concentrazione di glucosio**
- **Ematocrito**
- **Dosaggio di colesterolo e trigliceridi**
- **Auto-Ab**
- **Adenosindeaminasi**

All'**Rx torace** il versamento determina un'area di **opacità di densità omogenea** localizzata in genere in posizione declive.

Il versamento di entità modesta appena apprezzabile all'esame clinico viene dimostrato radiologicamente in ortostatismo dalla presenza di una opacità del seno costofrenico.

Più difficile può risultare la diagnosi dei **versamenti saccati** nel caso cioè in cui a causa della preesistenza di aderenza tra i foglietti pleurici il versamento non si dispone in pozione declive ma si raccoglie all'interno delle aderenze.

L'esame radiologico deve essere ripetuto dopo l'esecuzione di una toracentesi evacuativa infatti a seguito della riduzione o della scomparsa della radiopacità dovuta al versamento è talvolta possibile osservare la presenza di alterazioni toracopolmonari di cui il versamento è conseguenza.

IDROTORACE

È la raccolta di liquido trasudatizio a livello del cavo pleurico.

Le cause possono essere:

- **Incremento della pressione capillare sistemica** con incremento della pressione di filtrazione a livello della pleura soprattutto parietale
- **Incremento della pressione capillare polmonare** con riduzione del riassorbimento a livello della pleura viscerale
- **Riduzione del drenaggio linfatico** (adenopatia, neoplasia o incremento della pressione venosa nei vasi in cui i linfatici scaricano, cioè nel circolo sistemico)
- **Riduzione della pressione colloidosmotica** (insufficienza epatica cronica, sindrome nefrosica)

Condizioni che si possono associare ad idrotorace:

- **Scompenso cardiaco congestizio**

si ha un incremento della pressione venosa e quindi capillare che determina edema generalizzato (anasarca) e versamento nelle cavità sierose compresa la pleura che inizia a **sinistra** e poi coinvolge entrambe le cavità pleuriche.

- **Insufficienza epatica**

si ha ridotta sintesi di proteine con conseguente **ipoalbuminemia** e a causa della sindrome epatorenale anche **ritensione di liquidi** che determina un incremento della pressione idrostatica capillare.

Inoltre in corso di versamento ascitico si ha un sollevamento in alto del diaframma con dilatazione degli osti diaframmatici e passaggio netto di liquido dall'addome in torace.

- **Sindrome nefrosica** (ipoalbuminemia)
- **Embolia polmonare** (anche essudato)

Si ha **ipertensione polmonare** con riduzione del riassorbimento a livello della pleura viscerale e ed il drenaggio dell'edema polmonare dall'interstizio al cavo pleurico.

L'ipertensione venosa polmonare non altera il drenaggio linfatico perchè i linfatici drenano nel circolo sistemico la cui pressione non è alterata.

- **Dialisi peritoneale** (passaggio di liquido peritoneale nel cavo pleurico)
- **Sarcoidosi**
- **Mixedema**

L'**ipertensione venosa sistemica** determina un incremento di filtrazione nella pleura parietale e una riduzione dell'efficacia della pompa linfatica.

L'effetto dell'ipertensione è molto più marcato se interviene acutamente piuttosto che cronicamente poichè l'efficacia della pompa linfatica si riduce in caso di incremento rapido del liquido pleurico mentre se l'incremento avviene lentamente i linfatici attraverso l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce possono compensare.

PLEURITE

È una infiammazione dei foglietti pleurici che si accompagna a versamento di tipo essudatizio nel cavo pleurico causato principalmente dall'incremento della permeabilità capillare a livello pleurico.

In base al tipo di essudato possiamo distinguere:

- **Pleurite sierosa**
- **Pleurite siero-fibrinosa**
- **Pleurite emorragica**
- **Pleurite purulenta o empiema**

In genere la parte fluida dell'essudato viene riassorbita e la componente fibrinosa va in contro a risoluzione o organizzazione con formazione di aderenze fibrose.

Le principali cause di versamento pleurico essudatizio:

- **Neoplasia**
- **Patologia infettiva**
- **Embolia polmonare**
- **Patologia digerente** (perforazione esofagea, pancreatite, ascesso, ernia diaframmatica)

- **Collagenopatie**
- **Sarcoidosi** (si associa alla presenza di granulomi a livello della pleura)
- **Sindrome di Dressler** = pericardite + pleurite sierofibrinosa + polmonite interstiziale

(è considerata l'espressione di una reazione autoimmunitaria alla necrosi miocitaria causata dallo smascheramento di Ag con epitopi in comune con altre membrane sierose)

- **Sindrome di Meigs** = tumore ovarico o fibroma uterino che danno ascite con passaggio di liquido dalla cavità peritoneale a quella pleurica
- **Farmaci** (isoniazide, nitropantofoina = disinfettante delle vie urinarie)
- **Radiazioni**
- **Emotorace**
- **chilotorace**

embolia polmonare

L'embolia polmonare determina ipertensione polmonare e quindi versamento di tipo trasudatizio il quale però può diventare anche essudatizio per 2 motivi:

- Vi può essere un **infarto polmonare** con infezione secondaria
- Vi può essere **necrosi dei capillari** con conseguente incremento della permeabilità

Pleurite parapneumonica

Una frequente causa di pleurite è la polmonite batterica tipica soprattutto Pneumococco, Stafilococco o microrganismi anaerobi.

Il liquido pleurico rivela **leucocitosi** con incremento soprattutto di **PMN**.

La concentrazione di glucosio, LDH e il PH sono fondamentali per differenziare un versamento complicato da uno non complicato:

- Versamento non complicato: PH > 0 = 7.3, concentrazione di glucosio > 60 mg/dl e LDH < 500 U/l, si risolve tramite terapia antibiotica
- Versamento complicato: PH < 7.1, concentrazione di glucosio < 40 mg/dl e LDH > 1000 U/l, si procede immediatamente al drenaggio

Empiema

È la raccolta di **liquido purulento** nel cavo pleurico.

Il liquido purulento è tipicamente cremoso e di colore giallo-verdastro con notevole presenza di pus.

Gli agenti patogeni principali sono Stafilococchi, Pneumococchi, gram-negativi e anaerobi che raggiungono la pleura per:

- **Diffusione per contiguità** a partenza da un focolaio suppurativo del parenchima polmonare periferico (ascesso polmonare, bronchiectasie infette) della parete toracica o sottodiaframmatica (ascesso epatico o subfrenico)
- **Disseminazione per via ematogena** in corso di sepsi
- **Suppurazione** in corso di pneumotorace aperto o dopo toracentesi eseguita in condizioni di non sterilità
- Suppurazione in seguito ad interventi di chirurgia toracica

Se l'empiema non viene trattato adeguatamente evolve attraverso 3 stadi:

1. nello stadio precoce l'essudato purulento è ancora fluido e può essere facilmente rimosso tramite toracentesi
2. nello stadio fibrinopurulento l'essudato presenta una viscosità maggiore e inizia a depositarsi la **fibrina** con conseguente limitazione dell'espansibilità polmonare
3. nello stadio cronico si ha una organizzazione dell'essudato con formazione di aderenze e possono formarsi fistole verso l'esterno o il parenchima polmonare (fistola broncopleurica)

l'empiema difficilmente va in contro a risoluzione, nella maggior parte dei casi si ha organizzazione dell'essudato con formazione di **aderenze dense e diffuse** che spesso obliterano completamente lo spazio pleurico avvolgendo i polmoni in uno spesso strato di tessuto fibroso che può limitarne considerevolmente l'espansione.

la diagnosi viene fatta tramite la caratterizzazione dell'essudato purulento.

In caso di infezione da anaerobi l'essudato è tipicamente maleodorante.

Pleurite tubercolare

Nel periodo primario la pleurite costituisce una manifestazione di elevata reattività, mentre nella fase post-primaria essa può manifestarsi secondariamente a:

- diffusione a partenza da un focolaio nel parenchima sottostante
- propagazione da un linfonodo
- disseminazione ematogena

la diagnosi si basa sull'esame colturale del liquido pleurico ma può essere difficoltosa a causa dello scarso numero di microrganismi presenti nel campione.

Altre caratteristiche del versamento tubercolare sono il carattere essudativo (**proteine > 50 g/l**) il **PH acido** la **linfocitosi** e la concentrazione di **glucosio < 30 mg/dl**.

È importante anche la ricerca dell'adenosindeaminasi (ADA) un enzima che si occupa della trasformazione dell'inositolo.

La diagnosi definitiva di pleurite tubercolare può in alcuni casi derivare dalla dimostrazione dei tipici granulomi su campioni di biopsia pleurica.

Pleuriti in corso di collagenopatie

Sono frequenti in corso di:

- **LES** (20%)
- **AR** (5%)

Che sono patologie sistemiche che si associano a **sierositi ricorrenti** cioè infiammazione delle sierose in seguito a deposito di IC o loro formazione a livello locale.

Gli IC attivano il complemento con produzione di anafilotossine che incrementano la permeabilità capillare ed hanno azione chemiotattica nei confronti delle cellule infiammatorie, soprattutto linfociti T.

La diagnosi viene fatta tramite il titolo di Ab specifici:

- AR, fattore reumatoide (?) > 1 : 320
- LES, ANA > 1 : 160

Pleuriti neoplastiche

Sono dovute a diffusione transcelomatica di diversi tumori in particolare:

- Carcinoma della mammella
- Carcinoma dello stomaco
- Carcinoma del rene
- Carcinoma dell'ovaio
- linfoma

La pleurite neoplastica può anche essere dovuta ad un tumore primitivo della pleura il **mesotelioma** o da un tumore polmonare con vivace angiogenesi o tendenza ad infiltrare i linfatici.

Non sempre è possibile dimostrare nel liquido pleurico la presenza di cellule neoplastiche.

Il liquido pleurico può essere siero-ematico o francamente emorragico.

In mancanza di cellule atipiche nel sedimento la diagnosi può essere sospettata sulla base dell'elevato contenuto di eritrociti e sulla tendenza alla recidiva del versamento.

Un valore di PH basso è in genere correlato ad una più alta attività metabolica delle cellule neoplastiche e quindi ad una maggiore aggressività della neoplasia.

Pleurite da patologia digerente

La **perforazione esofagea**, in caso di ulcere perforanti o EDGS, si associa a mediastinite con versamento pleurico.

Sia la **pancreatite** acuta che quella cronica si possono associare a versamento pleurico.

Nella pancreatite cronica si può avere la fistolizzazione attraverso il diaframma di una pseudocisti.

Si ha una sensazione di peso addominale che viene meno nella posizione sdraiata in cui il contenuto cistico e si riversa nella pleura, si ha inoltre dolore e tosse poiché il liquido ha azione irritante.

In entrambi i casi si ha presenza di **amilasi** nel liquido pleurico, la diagnosi differenziale viene fatta dosando gli isoenzimi:

- salivari = perforazione esofagea
- pancreatiche = pancreatite acuta o cronica

CHILOTORACE

È dovuto al passaggio di chilo nel cavo pleurico.

Il chilo ha un aspetto chiaro e lattescente perché contiene grassi finemente emulsionati.

Il chilotorace può essere bilaterale anche se è più spesso limitato al cavo pleurico **sinistro**.

Il chilotorace è in genere provocato dalla **rottura del dotto toracico** in seguito a traumi anche non gravi (incidenti stradali o esercizi ginnici esagerati) o da una ostruzione in genere neoplastica dei dotti linfatici maggiori che vanno incontro a rottura.

Dopo centrifugazione il liquido pleurico sedimenta formando 3 strati:

1. chilomicroni
2. trigliceridi
3. colesterolo

il versamento di vecchia data è molto ricco di colesterolo e non sedimenta formando i tipici 3 strati.

La diagnosi viene fatta dosando trigliceridi e colesterolo del liquido pleurico.

EMOTORACE

È caratterizzato dalla presenza di sangue nel cavo pleurico frammentato a numerosi coaguli che se di grave entità porta quasi invariabilmente a morte.

Talvolta sanguinamenti di grado minore possono non essere letali, il sangue viene riassorbito e i coaguli vanno incontro ad organizzazione con formazione di **aderenze pleuriche**.

La principale causa è un **trauma toracico o la rottura di un vaso**.

La diagnosi differenziale tra una pleurite emorragica e un emotorace viene fatta in base al valore dell'**ematocrito** del liquido pleurico: se l'ematocrito è maggiore del 50% di quello del sangue periferico si tratta di emotorace.

CARCINOMA DEL POLMONE

Con il termine carcinoma del polmone si intendono le neoplasie maligne a partenza dalle diverse componenti epiteliali del polmone.

epidemiologia

L'incidenza è di 60-80 su 100000 è maggiore nel sesso maschile (M:F = 2:1) e nella tarda età (40-70 anni).

È strettamente correlata al fumo di tabacco: il fumatore ha un rischio aumentato di 10 volte, il forte fumatore ha un rischio aumentato di 20 volte.

È al primo posto in quanto a cause di morte per neoplasia.

Eziopatogenesi

La patogenesi è multifattoriale legata all'iterazione tra fattori genetici e ambientali.

Esiste infatti una **predisposizione genetica** su base ereditaria probabilmente dovuta ad alterazione dei geni coinvolti nel controllo della crescita cellulare o nel metabolismo dei composti chimici ad attività mutagena.

Il principale fattore ambientale è il **fumo** di sigaretta.

Il carcinoma broncogeno infatti colpisce nell'85% dei casi fumatori e anche nei rimanenti casi è possibile che abbia un ruolo importante l'esposizione al fumo passivo.

Il fumo di sigaretta contiene numerose sostanze cancerogene tra cui **idrocarburi, nitrosamine e radicali dell'ossigeno**.

Inoltre il fumo di sigaretta agisce determinando una **metaplasia squamosa** dell'epitelio bronchiale che da cilindrico ciliato si trasforma in pavimentoso pluristratificato, la metaplasia poi tende ad evolvere in **displasia** che in base al numero di atipie cellulari può essere classificata in diversi gradi: lieve, moderata o severa.

La displasia in particolare severa può essere considerata una lesione precanceromatoso.

L'**inquinamento** ambientale e industriale probabilmente esercita un ruolo di concausa.

Anche le sostanze radioattive come l'uranio, o l'asbesto possono avere effetto cancerogeno.

Un altro importante fattore ambientale è il **radon** un gas radioattivo che in alcune zone geografiche è emesso dal suolo e dall'acqua oltre che da materiali di costruzione provenienti da zone di emissione.

Il radon è presente soprattutto nelle miniere di uranio ma anche in zone dove è presente il tufo che permette la filtrazione del gas dalla terra.

L'effetto cancerogeno è accertato nel caso di esposizioni più intense come nel caso dei lavoratori delle miniere mentre nell'ambiente domestico esso sembra esercitare un ruolo sinergico con il fumo di tabacco.

Il carcinoma broncogeno può anche insorgere in una **cicatrice** che in genere si trova alla periferia del polmone (apice del lobo superiore o del lobo inferiore), in questo caso in genere è un adenocarcinoma perchè c'è metaplasia.

Anatomia patologica

In base alla distribuzione topografica possiamo distinguere:

- **forma centrale** (75%) che interessa i bronchi di I II e III ordine (**endobronchiale**)
- **forma periferica** (25%) che interessa i bronchi > III ordine (**intraparenchimale o subpleurica**)

la sede determina la diffusione e l'evoluzione.

il tumore inoltre può essere diffuso o localizzato a forma di nodulo che può essere unico o multiplo.

Il carcinoma broncogeno può essere considerato come un tumore che si accresce all'interno di una cavità (il lume bronchiale) e quindi può essere distinto in:

- polipoide
- ulcerato
- stenosante

L'accrescimento può essere:

- **infiltrativo** verso la parete bronchiale e peribronchiale dando luogo ad una massa endoluminale
- **espansivo** verso il parenchima polmonare dando luogo ad una massa intraparenchimale

macroscopicamente il tumore appare di colore grigio-biancastro e di consistenza sostenuta o dura, all'interno della massa tumorale soprattutto se voluminosa possono comparire aree focali di emorragia e necrosi che conferiscono al tessuto un aspetto variegato e una consistenza molliccia.

Talvolta i focolai necrotici vanno in contro a cavitazione.

Istologicamente può essere suddiviso in base agli elementi cellulari da cui prende origine in:

- **carcinoma epidermoide o squamoso**

È l'istotipo più frequente, prende origine da una zona di **metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale** ed è correlato al **fumo** di tabacco.

Le cellule sono eosinofile.

In genere è **centrale** e origina presso l'ilo, presenta un **accrescimento lento** e una tendenza più tardiva all'invasione metastatica.

In base alla differenziazione si distinguono:

1. **forma scarsamente differenziata** in cui l'architettura cellulare appare disorganizzata
2. **forma moderatamente differenziata**
3. **forma ben differenziata** in cui si riconoscono evidenti ponti intercellulari (**spine**) e cheratinizzazione (**perle cornee**)

- **adenocarcinoma**

origina dalle cellule epiteliali o ghiandolari bronchiali spesso a livello di **cicatrici** dovute a pregressi processi patologici parenchimali (in particolare TBC).

È meno correlato al fumo di tabacco.

È più **aggressivo** del carcinoma epidermoide ed in genere la diagnosi è più tardiva.

È generalmente **periferico**.

Ha una notevole tendenza alla metastatizzazione.

In base all'architettura strutturale e alle capacità mucosecernenti si distinguono 4 varianti:

1. **forma acinosa** con architettura ghiandolare
2. **forma papillare**
3. **forma bronchioloalveolare** che origina dalle cellule dei bronchioli terminali o degli alveoli e tende ad accrescersi lungo le pareti bronchiali dando luogo a volte ad un consolidamento simile a quello della polmonite lobare.
4. **forma solida** in cui solo occasionalmente si ritrovano elementi ghiandolari

- **carcinoma a grandi cellule**

può essere sia centrale che periferico.

La neoformazione in genere presenta grandi dimensioni al momento della diagnosi con aree di necrosi ed è ben circoscritta.

Istologicamente sono presenti **cellule epiteliali atipiche e pleiomorfe** con grandi nuclei evidenti nucleoli e citoplasma abbondante.

È probabilmente una variante estremamente **indifferenziata** delle altre forme.

In base alla morfologia cellulare è possibile distinguere:

- carcinomi a cellule giganti caratterizzati da cellule di grandi dimensioni, polimorfe e multinucleate
- carcinomi a cellule chiare con cellule dotate di citoplasma chiaro
- carcinomi a cellule fuse
- **Carcinoma a piccole cellule o microcitoma**

È un apudoma, origina cioè dalle cellule neuroendocrine che contengono all'interno del loro citoplasma i tipici granuli di neurosecreto.

Nella forma classica denominata a chicchi d'avena le cellule sono di piccole dimensioni con scarso citoplasma, di forma rotondeggiante o ovalare e talvolta linfocito-simili.

Altri tipi hanno cellule fuse o poligonali (carcinomi a piccole cellule fuse o poligonali).

Le cellule sono aggregate in nodi senza una struttura ghiandolare o squamosa.

È in genere **centrale** e localizzato in sede ilare.

È fortemente associato al **fumo**.

È la neoplasia a più elevato carattere di malignità e dotata di maggiore capacità di diffusione a distanza per via linfatica o ematica.

È frequentemente associato a **sindromi paraneoplastiche**.

- Carcinoide (?)

È anche questo un apudoma ma a basso grado di malignità (è stato considerato come l'equivalente benigno del microcitoma).

- Carcinoma adenoide-cistico

Origina dalle ghiandole bronchiali e insorge a livello della trachea o dei bronchi principali.

- Carcinoma mucoepidermoide

Origina dalle ghiandole bronchiali.

I carcinomi broncogeni causano alterazioni secondarie del parenchima polmonare a valle del bronco interessato.

L'ostruzione parziale del bronco può determinare l'insorgenza di un enfisema localizzato (**enfisema a valvola**) mentre l'occlusione totale può provocare l'insorgenza di **atelettasia**.

L'atelettasia e l'**alterato drenaggio del muco** può creare le condizioni favorevoli per **bronchiti purulente o bronchiectasie tipicamente ricorrenti**.

Il carcinoma broncogeno può propagarsi per:

- **Contiguità** alla pleura ed al pericardio dando luogo a **pleuriti e pericarditi neoplastiche**
- **Via linfogenica** ai linfonodi bronchiali, tracheali e mediastinici
- **Via ematogena** a tutto l'organismo soprattutto ghiandole surrenali, fegato, encefalo e osso

Clinica

Segni e sintomi generali di neoplasia sono:

- **Astenia**
- **febbre**
- **Anorresia**
- **Calo ponderale**
- **Anemia**

Sono dovuti alla compromissione dello stato generale o della funzionalità ventilatoria.

Segni e sintomi locali della **forma endobronchiale**:

- **Tosse insistente e stizzosa** da stimolo irritativo
- **Emoftoe** (striatura di sangue nell'espettorato) o **emottisi** (abbondante quantità di sangue nell'espettorato: "boccata di sangue") dovuti ad ulcerazione del carcinoma
- **Episodi broncopneumonici recidivanti** dovuti al fatto che l'occlusione totale del bronco con al formazione di una zona atelettasica o la subocclusione con ristagno di secrezioni favoriscono l'insorgenza di infezioni
- **Wheezing** = sibilo inspiratorio e espiratorio dovuto a riduzione del lume ed aumento delle secrezioni, può essere scambiato per una crisi di broncospasmo (d.d. con asma in cui il sibilo è espiratorio e se trattato con cortisonici scompare)
- **Tirage** = retrazione della fossa sopraclaveare con evidenza dei muscoli accessori
- **Cornage** = rumore di imminente asfissia da ostruzione tracheobronchiale

La **forma intraparenchimale** e quella **subpleurica** sono nel 15% dei casi asintomatiche o danno luogo ad una sintomatologia legata al coinvolgimento di organi extrapolmonari.

La diffusione per contiguità al mediastino da luogo alla sindrome mediastinica:

- **Disfonia e voce bitonale** (alternativamente grave ed acuta) da alterazione del ricorrente
- **Disfagia** da compressione estrinseca sull'esofago
- **Sindrome della vena cava superiore** con turgore giugulare, cianosi ed edema del capo del collo e degli arti superiori (edema a mantellina)
- **Paralisi di un emidiaframma** per infiltrazione del frenico
- **Disturbi cardiaci** per interessamento del vago
- **Sindrome di Bernard-Horner** (ptosi palpebrale, enoftalmo, miosi, assenza di sudorazione e vampate) per paralisi del simpatico cervicale
- **Sindrome di Pantor-Ciuffini** = sindrome di Bernard-Horner + sintomi da compromissione del plesso brachiale (fenomeni paralitici a livello della mano con atrofia muscolare) tipica del tumore dell'apice polmonare

Il carcinoma broncogeno in particolare il microcitoma si può associare anche a **sindromi paraneoplastiche**:

- Ematologiche
- Endocrine e metaboliche
- Neuromuscolari
- Muscoloscheletriche
- Dermatologiche
- Cardiovascolari
- Sindrome da carcinoide

Diagnosi

L'**Rx torace** in anteroposteriore e laterale in genere permette di localizzare la neoplasia e può essere integrata dalla TC.

L'**esame citologico dell'espettorato** soprattutto nelle forme periferiche permette la caratterizzazione delle cellule neoplastiche che si sfaldano nel bronco, ma possono essere presenti numerosi falsi negativi se si ha l'ostruzione del bronco da parte della massa o di un tappo di muco.

La **broncoscopia** può fornire molteplici elementi diagnostici diretti (presenza di masse vegetanti o infiltrazione stenotomica della parete bronchiale) e indiretti (stenosi da compressione estrinseca, edema e iperemia della mucosa) e permette il prelievo di campioni biotici e di materiale citologico attraverso la broncoaspirazione, l'agoaspirazione, lo spazzolamento o il lavaggio broncoalveolare.

Nel caso in cui la broncoscopia non sia sufficiente alla diagnosi istologica può essere effettuata una agobiopsia polmonare TC-guidata o una toracoscopia o toracotomia esplorativa.

Per confermare il sospetto sui dati della TC di metastasi o infiltrazione linfonodale possono essere effettuate la mediastinoscopia cervicale o anteriore e la toracoscopia.

Possono essere dosati anche i **markers tumorali** di cui il più usato è il **CEA**.

I marker tumorali più che per la diagnosi vengono utilizzati per il follow-up del paziente dopo la terapia chirurgica soprattutto se questa ha comportato una normalizzazione dei livelli ematici del marker, in quanto un loro innalzamento è indice di recidiva o di metastasi.

Terapia

In caso di microcitoma vista la tendenza alla metastatizzazione l'unica prospettiva terapeutica è la **chemioterapia**.

Per gli altri istotipi il **trattamento chirurgico** viene fatto quando lo stadio del tumore non è avanzato e le condizioni generali (indice di Karnofsky) lo permettono.

AFFEZIONI DIFFUSE DEL PARENCHIMA POLMONARE

Comprendono un'ampia gamma di disordini che coinvolgono primariamente il parenchima polmonare in modo diffuso.

Vengono anche dette **interstiziopatie o fibrosi interstiziale**.

Comprendono il 15% delle pneumopatie.

Presentano diversa eziologia ed evoluzione ma danno luogo ad un quadro anatomopatologico e clinico simile.

Colpiscono il tessuto interstiziale parenchimale perilinfatico, perivascolare, peribronchiale e peribronchiolare e spazi ivi compresi e anche le strutture parenchimali: epitelio ed endotelio alveolare.

L'interstizio comprende:

- **Trama portante** che funziona da sostegno e contenimento di vasi e bronchi, forma i setti e costituisce il connettivo subpleurico, è costituito da grosse fibre collagene e poca matrice ed è in genere poco interessato
- **Interstizio iuxtalveolare** situato tra alveoli adiacenti in cui avvengono gli scambi gassosi e ionici, che è quello principalmente sede di fibrosi

Le interstiziopatie polmonari possono essere distinte in:

1. **Primitive o idiopatiche** quando ad eziologia sconosciuta:

- Sarcoidosi
- Associate a vasculiti o collagenopatie (AR,LES, granulomatosi di Wegener)
- Sindrome di Goodpasture
- Emosiderosi polmonare idiopatica
- Polmonite eosinofila
- Istiocitosi X
- Proteinosi alveolare
- Polmonite interstiziale desquamativa
- Fibrosi polmonare idiopatica (alveolite fibrosante criptogenetica)

2. **secondarie** quando ad eziologia nota

- **pneumoconiosi**
- **da farmaci**
- **da infezioni**

classificazione clinica:

- **acute**: infettive, allergiche, tossiche, emodinamiche, vasculitiche, emorragiche, ARDS, idiopatiche
- **episodiche**: polmonite eosinofila, vasculite emorragica, sindrome di Chung-Strauss, alveolite allergica eosinofila, polmonite criptogenetica organizzata
- **da agenti occupazionali e ambientali**: polveri organiche fibrosanti (silicosi, asbestosi) non fibrosanti (siderosi) con granulomatosi (berilliosi)
- **da farmaci**: antibiotici, droghe, bleomicina, amiodarone (farmaco antiaritmico di notevole efficacia)
- **cronica da cause sistemiche**: connettiviti, neoplasie, vasculiti, sarcoidosi, amiloidosi, TBC miliare
- **cronica senza cause sistemiche**: fibrosi polmonare idiopatica, neoplasie, proteinosi alveolare

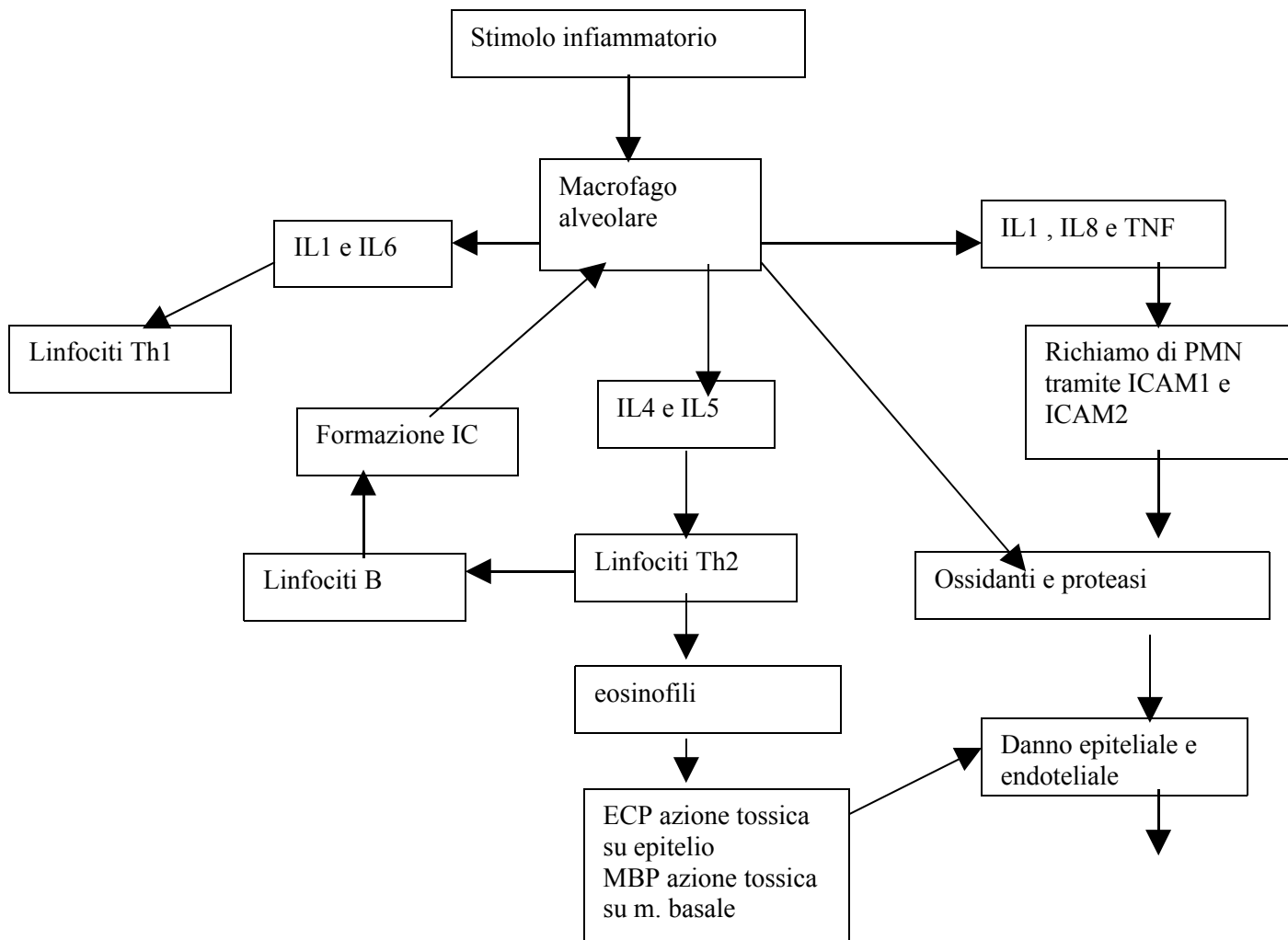
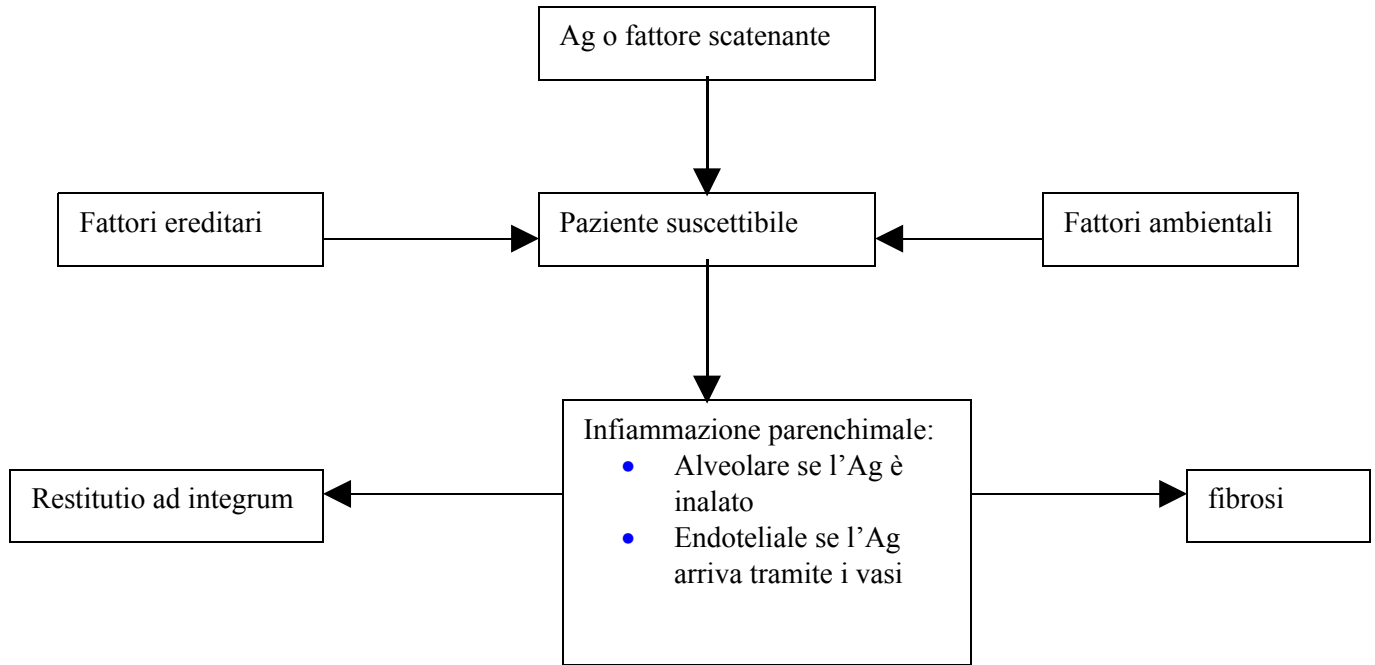
N.B: interstiziopatie che non hanno evoluzione fibrotica sono:

- proteinosi alveolare
- polmonite da P.Carinii (soprattutto in soggetti con AIDS)
- amiloidosi polmonare
- linfoangioliomiomi

eziopatogenesi

indipendentemente dall'eziologia le interstiziopatie condividono 2 fasi evolutive:

1. **fase parenchimale** precoce caratterizzata da infiammazione a livello alveolare (**alveolite**)
 2. **fase interstiziale** tardiva dovuta all'estensione del processo infiammatorio all'interstizio ed ai vasi che determina un quadro di **fibrosi interstiziale**
- anche le vie aeree possono essere interessate dal processo flogistico determinando una **bronchiolite obliterante** che interessa prevalentemente i bronchioli respiratori.



Rimodellamento fibrotico tramite attivazione di fibroblasti

Dal punto di vista istologico l'interstizio polmonare è costituito da:

- componente cellulare che comprende le cellule mesenchimali (fibroblasti, miofibroblasti, cellule muscolari lisce) e immunocompetenti (macrofagi, linfociti, mastociti)
- matrice extracellulare (collagene, fibre elastiche, fibronectina, proteoglicani) che viene prodotta dalle cellule mesenchimali e degradata ad opera delle metalloproteinasi o collagenasi

il **rimodellamento fibrotico** consiste nella proliferazione dei fibroblasti in risposta a fattori di crescita prodotti sia dalle cellule residenti sia dalle cellule infiammatorie:

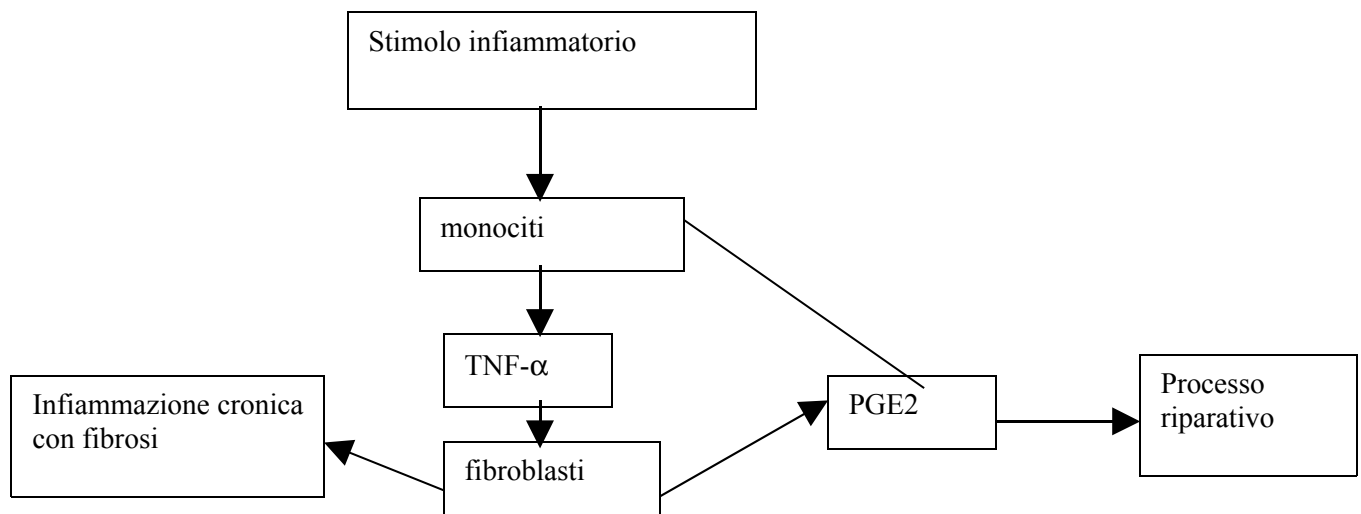
- **PDGF** = fattore di crescita di derivazione piastrinica
- **IGF** = fattore di crescita insulino-simile
- **TGF- β**
- **EGF** = fattore di crescita dell'epidermide
- **FGF** = fattore di crescita dei fibroblasti
- **IL1 e IL6**

La proliferazione e l'attivazione dei fibroblasti determina un incremento della sintesi di matrice extracellulare.

È molto importante il ruolo dei fibroblasti nell'evoluzione del processo infiammatorio.

Normalmente infatti si ha una autoregolazione da parte dei fibroblasti grazie alla produzione della prostaglandina E2 che svolge una azione inibitoria sui monociti e quindi indirettamente anche sull'attivazione dei fibroblasti stessi.

Se lo stimolo infiammatorio infatti è intenso non si ha questo feedback negativo e l'evoluzione è verso la fibrosi.



L'evoluzione dipende anche dalla differenziazione in senso Th1 o Th2 dei linfociti, in quanto in caso di differenziazione in senso Th2 si ha una risposta immune prevalentemente di tipo umorale con formazione di IC che legandosi all'FcR dei macrofagi funzionano da stimolo che perpetua il danno alveolare.

Inoltre l'attivazione delle cellule NK e dei linfociti CD8+ antagonizza la risposta Th1.

In base all'eziopatogenesi e all'evoluzione sono state fatte diverse classificazioni delle interstiziopatie. Classificazione delle polmoniti interstiziali secondo Liebow (1975):

- **UIP polmonite interstiziale usuale**
- **LIP polmonite interstiziale desquamativa**

- **DIP polmonite interstiziale linfoide** (associata ad infezione da HIV o ad AIDS conclamato)
- **GIP polmonite interstiziale a cellule giganti** (legata a metalli pesanti)
- **BIP bronchiolite obliterante con polmonite interstiziale**

Classificazione delle fibrosi idiopatiche:

- **UIP polmonite interstiziale usuale** o polmonite interstiziale idiopatica o alveolite fibrosante criptogenetica o sindrome di Hamman-Rich

È determinata da **stimoli multipli separati tra di loro e agenti in tempi successivi** in modo cronico intermittente che determinano **focolai multipli** di infiammazione e proliferazione fibroblastica con fibrosi.

Il decorso clinico è progressivo e può portare a morte per insufficienza respiratoria.

Colpisce prevalentemente il sesso maschile e in età 40-50 anni.

- **DIP e/o RBILD polmonite interstiziale desquamativa e/o bronchiolite interstiziale** (che riguarda i bronchioli respiratori)

È collegata al **fumo di tabacco** ed ha un andamento più favorevole in quanto se il soggetto smette di fumare si ha guarigione o comunque miglioramento del quadro clinico.

- **AIP polmonite interstiziale acuta**

È determinata da un **unico stimolo infiammatorio massiccio e prolungato** che determina infiammazione e proliferazione fibroblastica diffusa.

L'evoluzione può essere il ripristino delle condizioni funzionali precedenti se la fibrosi non è diffusa o la morte per insufficienza respiratoria.

- **NSIP polmonite interstiziale non specifica** (comprende tutte le forme rimaste)

È più benigna sia in termini di sopravvivenza che di evoluzione.

Anatomia patologica

Fibrosi polmonare idiopatica

Nella fase precoce (**alveolite**) i polmoni hanno consistenza aumentata e microscopicamente si ha **edema polmonare** (a causa del danno all'endotelio capillare), **essudato intralveolare** (a causa del danno all'epitelio alveolare), **membrane ialine** e infiltrato infiammatorio ricco di linfociti nei setti alveolari.

Lo **pneumocita di I tipo** è **particolarmente sensibile** all'azione tossica dei mediatori liberati dalle cellule infiammatorie (radicali dell'ossigeno e proteasi) e va in contro a necrosi.

Successivamente si ha **iperplasia degli pneumociti di II tipo** che tentano di ricostruire la continuità dell'epitelio alveolare con formazione di un epitelio cilindrico o cuboidale.

Con il progredire della patologia si verifica l'**organizzazione fibrosa dell'essudato** intralveolare con ispessimento dei setti e la fibrosi interstiziale per deposizione di collagene da parte dei fibroblasti attivati.

Negli stadi finali della malattia (fibrosi polmonare) il polmone appare costituito da spazi rivestiti da epitelio cubico o cilindrico separati da tessuto fibroso (**polmone a favo d'api**).

Polmonite interstiziale desquamativa

È caratterizzata dalla presenza a livello alveolare di numerosi macrofagi contenenti lipidi e granuli PAS+.

Alcuni macrofagi contengono all'interno dei vacuoli fagocitici corpi lamellari costituiti da surfactante derivato dagli pneumociti di tipo II necrotici.

È presente inoltre iperplasia delle cellule di rivestimento dei setti che desquamano a livello degli spazi aerei.

Questo aspetto istologico corrisponde all'aspetto radiologico a vetro smerigliato presente soprattutto a livello dei lobi inferiori.

Alcuni pazienti sviluppano successivamente un fibrosi interstiziale significativa, perciò secondo alcuni autori la DIP può essere considerata come uno stadio precoce della fibrosi interstiziale idiopatica.

Fisiopatologia

L'edema alveolare in corso di alveolite e poi la fibrosi determinano **ispessimento della barriera alveolocapillare** con conseguente riduzione degli scambi gassosi che coinvolge soprattutto l'ossigeno in quanto l'anidride carbonica possiede una maggiore capacità di diffusione.

Si ha quindi **ipossiemia** associata in genere a **ipocapnia** da iperventilazione compensatoria.

L'ipossia determina vasocostrizione dei capillari polmonari che sommandosi alle alterazioni fibrotiche del letto vascolare determina un incremento delle resistenze polmonari e quindi ipertensione polmonare che porta al **cuore polmonare cronico**.

Inoltre la ridotta perfusione determina un'alterazione del rapporto V/Q.

Clinica

Nelle forme acute è presente **dispnea** rapidamente ingravescente mentre nelle forme croniche si ha dispnea progressiva inizialmente da sforzo e poi anche a riposo.

È presente **tosse secca** persistente che successivamente diventa produttiva a causa della possibile concomitanza di alterazioni bronchitiche o bronchiectasiche.

Può essere presente **emottisi** (a causa delle anastomosi tra il circolo polmonare e quello generale?).

Sono presenti anche segni di coinvolgimento generale quali:

- Astenia
- Malessere generale
- Perdita di peso
- febbre

Nelle forme terminali della malattia è presente **insufficienza respiratoria** con **cianosi** e ippocratismo digitale e cuore polmonare cronico.

All'esame obiettivo sono presenti fini **rantoli crepitanti basali bilaterali teleinspiratori** che non si spostano con i colpi di tosse.

La diagnosi differenziale con gli sfregamenti pleurici si fa premendo sulla parete toracica con il fonendoscopio: mentre gli sfregamenti pleurici si riducono i crepitii in corso di interstiziopatia aumentano.

Possono essere presenti i segni obiettivi di ipertensione polmonare quali l'accentuazione della componente polmonare del II tono o lo sdoppiamento del II tono e i segni del cuore polmonare cronico (insufficienza ventricolare destra): turgore giugulare, epatosplenomegalia e edemi declivi.

Le cause di morte sono:

- **insufficienza respiratoria**
- **scompenso cardiaco dovuto a ipertensione polmonare**
- **carcinoma broncogeno** (dovuto all'alterazione immunologica)

laboratorio

vi possono essere segni sistemici di patologia infiammatoria:

- incremento della VES
- ipergammaglobulinemia policlonale
- IC circolanti

Diagnosi

È importante un'accurata **anamnesi** volta a cogliere:

- Durata e ricorrenza dei sintomi
- Lavoro, viaggi, ambiente (ex. esposizione ad aria condizionata), farmaci
- Fumo, abitudini

È importante anche l'anamnesi familiare perchè alcune forme hanno una certa familiarità e sono dunque legate ad una predisposizione genetica.

L'**Rx torace** rappresenta l'indagine di primo livello utile come orientamento ma raramente risolutiva.

Nelle fasi precoci in genere sono presenti infiltrati lineari o nodulari limitati alle basi polmonari, nelle fasi successive si ha una progressiva estensione a tutto il polmone con **aspetti di tipo reticolare o reticolo-nodulare** con aspetto cistico dovuto all'enfisema perisetale (aspetto a nido d'api).

Possono essere presenti i segni radiografici di ipertensione polmonare quali addensamento ilare per congestione delle arterie polmonari e cardiomegalia.

La **tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC)** consentendo una visione molto dettagliata del parenchima polmonare documenta l'estensione e l'attività della malattia e può indirizzare o evitare la biopsia.

L'attività della malattia dipende dal tipo di alterazione presente:

- **Aspetto a vetro smerigliato** è indice di intensa attività infiammatoria
- **Aspetto reticolonodulare** è indice di evoluzione del processo fibrotico

La **scintigrafia** con Gallio radioattivo non è molto sensibile e viene utilizzata solo in caso di sospetto di sarcoidosi (a causa della captazione da parte dei macrofagi).

La conferma diagnostica può essere ottenuta dalla **biopsia** tramite broncoscopia o microtoracotomia che può evidenziare le alterazioni istologiche tipiche di alcune malattie come ad esempio i granulomi in corso di sarcoidosi.

Una possibile complicanza della broncoscopia è il pneumotorace spontaneo.

Le prove di funzionalità respiratoria sono tipiche della **sindrome restrittiva**:

- **Riduzione dei volumi polmonari statici (CT, CFR, CV e VR)**
- **Riduzione della capacità di diffusione alveolocapillare del CO (DLCO)**

L'emogasanalisi rivela **ipossiemia** a riposo o in corso di test da sforzo.

Nel follow-up del paziente è importante la spirometria e la DLCO:

- VC > 10% giudizio favorevole
- VC = 0-5% stabile

L'esame del **BAL** può essere diagnostico in alcune circostanze: polveri inorganiche, infezioni opportunistiche, tumori.

Normalmente il BAL è costituito da:

- ⇒ 80% macrofagi alveolari
- ⇒ 10% linfociti T
- ⇒ 1-5% linfociti B o plasmacellule
- ⇒ 1-3% PMN
- ⇒ 0.5% eosinofili

il rapporto CD4/CD8 è 1.5.

- Predominanza di eosinofili e PMN: alveolite fibrosante, ARDS, asbestosi
- Predominanza di linfociti: granulomatosi, berilliosi, farmaci, sarcoidosi (CD4/ CD8 da 5:1 a 20:1)

La valutazione del BAL è importante anche per la prognosi e la terapia:

- Elevato numero di linfociti = buona risposta agli steroidi
- Elevato numero di PMN = risposta possibile a ciclofosfamide
- Elevato numero di PMN+eosinofili = difficile risposta ai farmaci (prognosi peggiore)

L'insieme di questi dati fornisce una indicazione riguardo alla severità della malattia.

Non è possibile stabilire il grado di fibrosi.

Elementi prognostici del grado di fibrosi:

- Elementi favorevoli:
 - ⇒ **Età <60 anni**
 - ⇒ **Sesso femminile**
 - ⇒ **Dispnea < 1 anno**
 - ⇒ **DIP/RBILD, NSLP**
 - ⇒ **Aspetto a vetro smerigliato** (indica forma alveolitica ipercellulare che risponde bene ai corticosteroidi)
 - ⇒ **DLCO >45%**
 - ⇒ **Linfocitosi del BAL**
- Elementi sfavorevoli:
 - ⇒ **Età > 60 anni**
 - ⇒ **Sesso maschile**
 - ⇒ **Dispnea > 1 anno**
 - ⇒ **Aspetto reticolare**
 - ⇒ **VC < 60%**
 - ⇒ **Eosinofili e PMN nel BAL**

Terapia

L'attenuazione della risposta infiammatoria e immunitaria polmonare viene fatta con:

- ⇒ **Cortisonici** (prednisone)
- ⇒ **Immunosoppressori** (azatioprina e ciclofosfamide)

CUORE POLMONARE

Per cuore polmonare o **cardiopatìa ipertensiva destra** si intende la risposta del cuore di destra ad un aumento acuto o cronico del postcarico cioè ad un aumento della pressione polmonare causata da **malattie dei vasi o del parenchima polmonare**.

Il cuore polmonare non va confuso con la ripercussione a livello polmonare di patologie del cuore sinistro sia acquisite (insufficienza ventricolare sinistra che determina ipertensione polmonare retrograda) che congenite (persistenza del dotto arterioso di Botallo difetti del setto che determinano incremento aumento del flusso nel circolo polmonare).

In base alla rapidità di insorgenza possiamo distinguere un cuore polmonare acuto ed un cuore polmonare cronico.

Cuore polmonare acuto

Si verifica in tutte le circostanze in cui si ha una brusca **riduzione del letto vascolare polmonare di almeno il 50%**.

Il cuore polmonare acuto è un evento improvviso e drammatico che esita nell'**insufficienza ventricolare destra** e non permette al cuore di adattarsi con meccanismi compensatori quali l'ipertrofia.

Si osserva una marcata **dilatazione** del ventricolo destro che assume una forma ovoidale a volte con assottigliamento della parete.

La principale causa è rappresentata dall'**embolia polmonare massiva**.

In genere si tratta di un embolo che si pone a cavallo del tronco polmonare (**embolo a sella**).

Gli emboli possono anche essere piccoli e multipli in quanto anche se non sono in grado di ostruire le arterie polmonari maggiori possono determinare un loro vasospasmo per liberazione di fattori vasocostrittivi (istamina o serotonina) da parte delle piastrine.

clinica

È presente **dolore toracico** simil-anginoso.

L'ipertensione polmonare determina dispnea, tachipnea e ipossiemia.

L'aumento improvviso del postcarico del ventricolo di destra determina un incremento della pressione ventricolare e ipertensione venosa centrale.

La riduzione del precarico del ventricolo di sinistra determina riduzione della portata cardiaca e attivazione ortosimpatica con pallore, sudorazione profusa.

Si può avere anche **sincope o shock cardiogeno**.

È presente ipotensione e polso accelerato di ampiezza ridotta.

È presente anche un ritmo di galoppo presistolico dovuto alla vigorosa contrazione atriale che deve pompare il sangue nella cavità ventricolare destra dove a causa dell'aumento del postcarico di ha un incremento di pressione.

Cuore polmonare cronico

È dovuto ad ipertensione polmonare che si instaura cronicamente e progressivamente permettendo al cuore di destra di operare meccanismi di adattamento quali l'**ipertrofia** e la **dilatazione**.

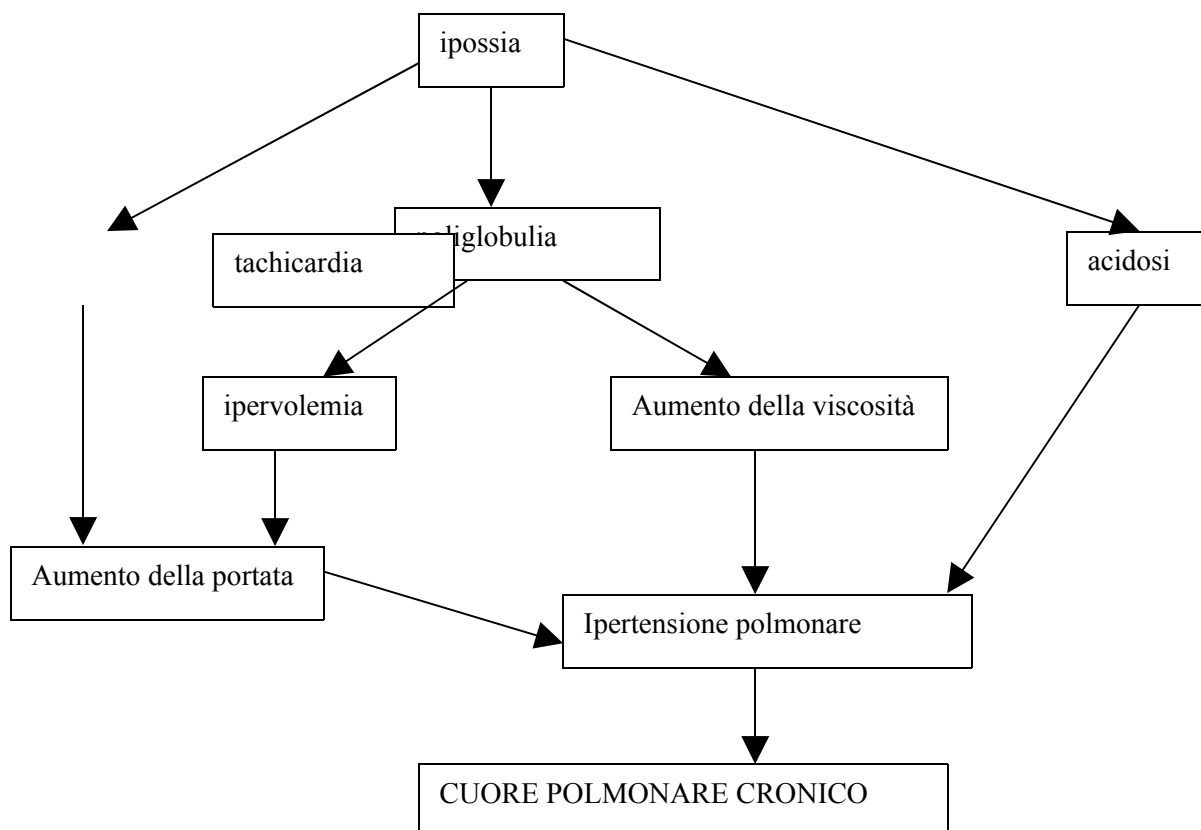
L'ipertensione è secondaria all'aumento delle resistenze vascolari da diverse cause:

1. **broncopatia cronica ostruttiva** (asma, bronchite cronica o enfisema) che si associano ad aumento del volume residuo con incarceramento dell'aria negli alveoli che schiaccia le pareti

alveolari ed i setti in cui decorrono i capillari che vengono quindi compressi (inoltre nell'enfisema si ha una distruzione dei setti), inoltre la pressione aerea determina una riduzione della pressione trasmurale dei vasi

2. **malattie polmonari interstiziali** come la pneumoconiosi, la sarcoidosi e la fibrosi cistica che determinano distruzione dei setti e ispessimento della barriera alveolo-capillare a causa della fibrosi, la quale causa **ipossia** con conseguente vasocostrizione
3. **anomalie della gabbia toracica** come cifoscoliosi o malattie neuromuscolari o obesità marcata (sindromi Pickwichiane) che alterano la dinamica respiratoria determinando **ipossia** cui segue vasocostrizione e riduzione della pompa toraco-addominale che facilita il ritorno venoso al ventricolo destro
4. **tromboembolismo ricorrente** in cui gli emboli si organizzano dando origine a trombi che riducono il calibro vasale
5. **malattie primitive che colpiscono le arterie** come le arteriti o sclerosi vascolare polmonare primitiva o sclerosi vascolare indotta da farmaci o tossine o radiazioni o secondarie a collagenopatie
6. **ipertensione polmonare primitiva**
7. **malattie che inducono costrizione delle arteriole polmonari** inducendo acidosi metabolica o ipossiemia (ipossia cronica delle alte quote, ostruzione delle vie aeree principali, ipoventilazione idiopatica alveolare)

meccanismi capaci di sviluppare un cuore polmonare cronico in corso di ipoventilazione cronica



anatomia patologica

è presente una notevole **ipertrofia del ventricolo destro** che può raddoppiare in sezione e raggiungere lo stesso spessore del ventricolo di sinistra.

All'ipertrofia fa seguito la **dilatazione**.

L'eccessiva dilatazione ventricolare destra porta ad **insufficienza funzionale della valvola tricuspide** con dilatazione atriale destra con stasi che facilita l'insorgenza di **trombosi**.

La stasi può essere facilitata anche dalla **fibrillazione**.

L'incremento della pressione ventricolare telesistolica determina anche incremento della pressione venosa centrale.

La stasi si trasmette in via retrograda al circolo venoso sistemico (**congestione venosa**) determinando epatosplenomegalia congestizia e quindi edemi declivi (fovea digitale persistente).

A livello epatico è presente pseudocirrosi cardiaca.

L'ipertensione polmonare cronica determina anche **aterosclerosi polmonare** con presenza di placche aterosclerotiche in particolare a livello del tronco polmonare.

Clinica

Lo scarso flusso di sangue nel piccolo circolo determina ipossia e quindi **ipossiemia** (riduzione della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso) con ischemia renale che stimola la produzione di eritropoietina la quale determina **poliglobulia** (aumento dell'ematocrito e della quantità di emoglobina nel sangue).

La poliglobulia determina incremento della viscosità del sangue con aumentata possibilità di trombosi, soprattutto di flebotrombosi favorita dalla stasi venosa che può determinare embolia polmonare.

L'ipossiemia determina anche **colorito cianotico**.

L'ipertensione polmonare determina **edema** con conseguente **dispnea da sforzo** che tipicamente non regredisce con la posizione seduta e respiro frequente e superficiale a riposo.

Possono essere presenti una **accentuazione della componente polmonare del II tono**, lo **sdoppiamento costante del secondo tono** (per aumento della durata della sistole del ventricolo di destra) ed un **ritmo di galoppo protodiastolico ventricolare** destro (a causa della dilatazione) che aumenta durante l'inspirazione che determina un incremento del riempimento ventricolare destro.

Può essere presente anche un **galoppo protosistolico atriale** determinato dall'incremento della pressione ventricolare destra.

Il polso giugulare evidenzia un **onda a** prominente.

È spesso rilevabile anche un soffio sistolico da **insufficienza tricuspide** che aumenta durante l'inspirazione.

La causa di morte più frequente è l'insufficienza ventricolare destra o infezioni polmonari ricorrenti che riducono ancora di più il parenchima polmonare funzionante.

diagnosi

L'ecocardiogramma rivela la dilatazione del ventricolo destro.

L'ECG rivela un onda P ad alto voltaggio ed una deviazione a destra del ventricologramma.

L'emogasanalisi rivela la presenza di ipossiemia.

L'arteriografia polmonare può rivelare la presenza di alterazioni delle arterie polmonari.

EMBOLIA POLMONARE

È una sindrome clinica caratterizzata dall'ostruzione al flusso sanguigno polmonare operata da uno o più emboli che si arrestano a livello della circolazione polmonare.

Rappresenta la terza causa di morte ed insorge nel 10-15% dei pazienti ospedalizzati (?).

Eziopatogenesi

Nel 99% dei casi la causa è una **tromboembolia** cioè l'embolo si distacca da un trombo.

Il trombo può avere partenza da:

- **trombosi venosa profonda** degli arti inferiori: surali profonde, poplitee, iliache, femorali (70-80% dei casi)
- trombosi in altri distretti venosi sistemici (in particolare plesso periprostatico, periuterino e vene ovariche)
- ventricolo e atrio destro (soprattutto in condizione di dilatazione o di fibrillazione atriale)
- endocardite tromboembolica
- ventricolo e atrio di sinistra in presenza di una comunicazione anomala (embolia paradossa)

L'embolia polmonare può far parte della malattia tromboembolica venosa che si manifesta ora con sintomi e segni di tromboembolia polmonare ora con sintomi e segni di trombosi venosa profonda ricorrente, la quale è caratterizzata da uno stato di ipercoagulabilità ematica.

L'embolia primitiva dell'arteria polmonare è estremamente rara (meno dell'1% dei casi).

La **trombosi polmonare** si verifica solo in caso di aterosclerosi polmonare che fa seguito a ipertensione polmonare.

I fattori che favoriscono la trombosi venosa sono il trauma della parete vascolare, l'ipercoagulabilità ematica e la stasi ematica (triade di Virchow).

Fattori di rischio per la tromboembolia quindi sono:

- ⇒ alterazioni congenite che determinano **ipercoagulabilità ematica** (deficit di antitrombina III, proteina C, proteina S, attivatore tissutale del plasminogeno t-PA o eccesso dell'inibitore tissutale del plasminogeno PAI)
- ⇒ **immobilità prolungata** (fratture ossee, operazioni chirurgiche, età avanzata)
- ⇒ **patologia neoplastica**
- ⇒ **obesità** spesso associata a stasi venosa
- ⇒ **uso di contraccettivi orali e gravidanza**
- ⇒ **scompenso cardiaco con stasi venosa** soprattutto se complicata da fibrillazione atriale che predispone alla trombosi atriale
- ⇒ cateteri venosi a permanenza

fratture, traumi, interventi chirurgici e ustioni si associano oltre a immobilità anche a danno vascolare, liberazione di fattori procoagulanti e riduzione dell'attività del t-PA.

Il post-partum e il puerperio si possono associare a traumi vasali.

la trombosi venosa profonda comporta un rischio elevato di embolia polmonare al contrario della trombosi venosa superficiale poiché il movimento muscolare facilita il distacco degli emboli.

altre cause di embolia possono essere:

- **emboli solidi di grasso o midollo osseo** da fratture ossee
- **emboli di liquido amniotico** durante il parto
- **emboli gassosi**
- **emboli settici** o particelle di talco soprattutto in tossicodipendenti

in tutti questi casi la fisiopatologia ed il quadro clinico sono prevalentemente riconducibili all'**ARDS** in quanto gli emboli sono spesso di piccole dimensioni (microemboli) e determinano una reazione infiammatoria che è predominante sugli effetti dell'ostruzione vascolare.

Fisiopatologia

Le conseguenze dell'ostruzione dipendono dalle dimensioni dell'embolo:

- **emboli di grandi dimensioni** possono occludere l'arteria polmonare principale o uno dei suoi rami maggiori o disporsi a cavallo della biforcazione del tronco polmonare (embolo a sella)
- **emboli di piccole dimensioni** ostruiscono ramificazioni dell'arteria polmonare

e dalle condizioni della circolazione bronchiale che dipende dalla capacità di pompa del ventricolo sinistro che può essere ridotta soprattutto in individui anziani.

La circolazione polmonare ha un carattere terminale cioè zone di parenchima contigue perfuse da rami vascolari diversi non sono collegate da rami collaterali.

Perciò l'ostruzione di un vaso polmonare determina la scomparsa della perfusione del segmento polmonare corrispondente.

Ciò sta alla base del criterio di diagnosi della scintigrafia perfusionale: la zona colpita è ben ventilata ma poco perfusa.

Nonostante ciò quando la circolazione bronchiale è normale difficilmente si instaura un **infarto polmonare** in quanto oltre al fatto che difficilmente l'embolo occlude totalmente il lume si ha la presenza di anastomosi tra i vasi polmonari e le arterie bronchiali che insieme agli stessi bronchi riescono a mantenere tramite un adeguato apporto di ossigeno la vitalità del tessuto polmonare.

Di conseguenza:

- se la circolazione bronchiale non è compromessa si ha **emorragia polmonare** che si manifesta come un'area rossastra priva di necrosi con spazi alveolari allagati senza compromissione dell'architettura alveolare
- se la circolazione bronchiale è compromessa si ha **infarto**, che colpisce in genere i lobi inferiori e tende ad essere multiplo

L'infarto polmonare è **emorragico**, è caratterizzato da necrosi ischemica, ha la forma di un cuneo con l'apice rivolto verso l'ilo che corrisponde in genere alla sede dell'ostruzione.

L'area infartuata è leggermente rilevata rispetto al parenchima circostante al contrario dell'atelettasia che appare depressa.

La superficie di taglio ha consistenza aumentata.

Negli stadi precoci l'area infartuata appare rosso-bluastro (per riduzione di Hb) e la superficie pleurica sovrastante è spesso ricoperta da essudato fibrinoso.

Successivamente i globuli rossi vanno incontro a lisi, l'area infartuata diventa pallida e man mano che si produce emosiderina il colore diventa rosso-bruno.

Alla periferia dell'area si sviluppa un processo infiammatorio con successiva invasione del tessuto di granulazione che poi diventa tessuto fibroso dando luogo ad una cicatrice retraente grigio-biancastra.

Se l'embolo è settico si ha la presenza di una marcata reazione infiammatoria con numerosi PMN, che può determinare la formazione di un ascesso (infarto settico).

Poiché il flusso polmonare è distribuito nel polmone in base al gradiente idrostatico cioè è maggiore all'apice e minore alla base, gli emboli polmonari occludono preferenzialmente le arterie dei lobi inferiori.

Ciò ha come conseguenza la redistribuzione del flusso polmonare verso i segmenti non occlusi, prevalenti nella metà superiore del polmone.

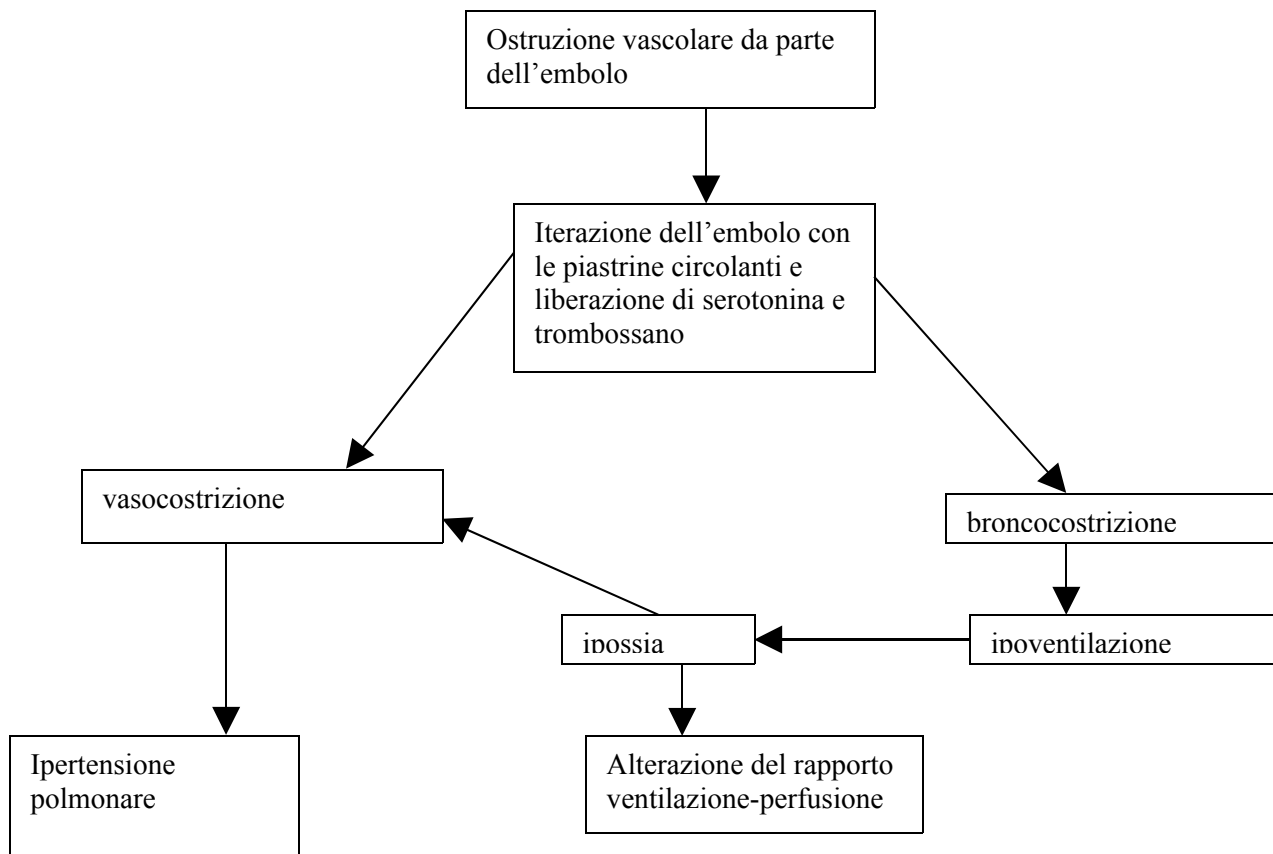
La riduzione della perfusione polmonare determina **aumento del rapporto V/Q** con **ipossiemia** associata a **ipocapnia** secondaria a iperventilazione.

Gli emboli normalmente vanno incontro a risoluzione attraverso la retrazione e la fibrinolisi.

Quando ciò non si verifica e si ha organizzazione degli emboli con formazione di placche fibrose.

Se si verificano episodi ricorrenti di tromboembolia la progressiva ostruzione arteriosa determina aumento della pressione polmonare con conseguente cuore polmonare cronico (**ipertensione polmonare postembolica**).

L'ostruzione del circolo polmonare causa alterazione della dinamica degli scambi gassosi tramite diversi meccanismi:



Clinica

L'embolia polmonare può dare luogo a diversi quadri clinici.

1) dispnea acuta

quando la compromissione del letto vascolare polmonare è inferiore al 50% (**embolia polmonare submassiva**).

L'esordio è generalmente improvviso con **dispnea**, **tachipnea** (iperventilazione compensatoria), **dolore toracico** di tipo pleurico cioè che si accentua con il respiro e spesso **iipossiemia** con **iipocapnia** da iperventilazione.

L'iipossiemia determina **tachicardia** riflessa.

All'esame obiettivo può essere presente **cianosi** dovuta all'iipossiemia e si possono avere rantoli crepitanti dovuti all'edema.

2) infarto polmonare

quando la circolazione bronchiale è compromessa.

Si manifesta con **emottisi** (l'infarto è di tipo emorragico) **tosse**, **pleurite**, **febbre**, **leucocitosi**, infiltrato polmonare e versamento, di solito si associa anche a iipossiemia.

3) cuore polmonare acuto

quando la compromissione del letto vascolare polmonare è superiore al 50% (**embolia polmonare massiva**).

Si manifesta con dolore toracico similanginoso, dispnea, tachipnea, iipossiemia, ipertensione venosa centrale, sincope o shock cardiogeno.

4) cuore polmonare cronico

quando si hanno frequenti episodi di embolia che determinano una compromissione cronica del letto vascolare polmonare a causa dell'organizzazione degli emboli che determinano una riduzione del lume dei vasi polmonari (**ipertensione polmonare postembolica**).

Si manifesta con dispnea cronica, astenia, ipossiemia, ipertensione polmonare severa fino allo scompenso cardiaco destro.

Diagnosi

ECCG

Rivela anomalie dell'onda P, deviazione assiale sinistra o destra, segni di ipertrofia ventricolare destra, tachicardia sinusale.

Sono infrequenti ma altamente specifici onde S in I derivazione e onde Q e T invertite in III derivazione.

Ecocardiogramma

Evidenzia la presenza di dilatazione ventricolare destra in caso di cuore polmonare acuto e può visualizzare la presenza degli emboli.

Emogasanalisi

Evidenzia **ipossiemia** ($PO_2 < 80 \text{ mmHg}$) e **ipocapnia** ($PCO_2 < 40 \text{ mmHg}$) determinate dalla ridotta perfusione polmonare e dalla iperventilazione compensatoria.

Rx torace

Mette in evidenza:

- ingrandimento dell'arteria polmonare discendente (a salsicciotto)
- **innalzamento del diaframma** per la riduzione del volume toracico e della ventilazione causata dal dolore toracico e per la perdita del surfactante nelle zone ipoperfuse che determina atelettasia
- comparsa di una o più **zone iperdiafane a valle di ostruzioni vascolari** (segno di Westermark) che è l'equivalente radiologico dell'ipoperfusione evidenziata dalla scintigrafia
- comparsa di infarto polmonare come opacità a forma di cuneo con apice all'ilo e base verso il margine polmonare o come **opacità convessa verso l'apice polmonare** (gobba di Hampton)
- strie lamellari che corrispondono a zone di atelettasia in genere nei lobi inferiori (rare)
- **versamento pleurico** spesso di modesta entità e monolaterale (presente nel 50% dei pazienti)

Scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale

Permette di documentare la distribuzione del flusso polmonare tramite la radioattività di aggregati di albumina marcati con un isotopo radioattivo iniettato per via endovenosa.

Identifica la presenza di **zone ipoperfuse ma ben ventilate** (difetto di perfusione a distribuzione segmentaria)

Inoltre è tipicamente presente una **ridistribuzione della perfusione** verso i segmenti non ostruiti che risultano iperperfusi, con alterazione del normale gradiente apice-base.

Ha una elevata sensibilità perciò la sua negatività esclude l'ipotesi di embolia polmonare, ma ha una minore specificità perciò vi possono essere falsi positivi, in caso di quadro clinico e radiografico compatibile si procede allora all'angiografia.

Angiografia polmonare (angiopneumografia)

È un esame invasivo che si esegue durante cateterismo destro, consente la visualizzazione dei vasi polmonari tramite iniezione del mezzo di contrasto nell'arteria polmonare.

Evidenzia l'ostruzione del circolo polmonare che si manifesta come un difetto di riempimento a margine convesso, con passaggio di una scarsa quantità di mezzo di contrasto a valle dell'occlusione (immagine a coda di topo).

Terapia

Viene praticata **terapia anticoagulante** (eparina poi dicumarolici) e fibrinolitica (streptochinasi, urochinasi o attivatore tissutale del plasminogeno).

È indicata anche l'**ossigenoterapia** per correggere l'ipossiemia e prevenire la vasocostrizione ipossica polmonare.

POLMONITE

È una infiammazione acuta o subacuta del parenchima polmonare che interessa l'alveolo e/ o l'interstizio.

Classificazione epidemiologica:

- **polmonite acquisita in comunità CAP**
- **polmonite nosocomiale o ospedaliera** acquisita da pazienti entrati in ospedale per altri motivi, con permanenza di almeno 72 ore (periodo di latenza) provoca in genere da agenti aggressivi e invasivi che hanno una forte resistenza agli antibiotici

classificazione clinica-eziologica:

- **polmonite tipica**
- **polmonite atipica** sostenuta da germi non comuni (intracellulari) che non rispondono ai comuni antibiotici come penicillina e derivati (ma rispondono ai macrolidi)

classificazione anatomopatologica in base alla sede:

- **polmonite alveolare** prevalentemente batterica o micotica
- **polmonite interstiziale** da Micoplasma, Clamidia, Legionella, Rickettsia, virus
- **polmonite necrotizzante ascessuale** che è caratterizzata da necrosi parenchimale e formazione di ascessi, causata da piogeni o anaerobi soprattutto saprofiti della cavità orale, in genere associata a condizioni favorevoli locali o sistemiche

in base all'estensione:

- **polmonite lobare o franca** = coinvolge un'ampia porzione di un lobo polmonare o un intero lobo, soprattutto i lobi inferiori
- **polmonite lobulare o broncopolmonite** = coinvolge uno o più lobuli, in genere è caratterizzata da focolai multipli e sparsi che possono confluire interessando un intero lobo (**polmonite pseudolobulare**)
- **polmonite segmentaria** che colpisce un segmento in particolare la lingula (segmento anteriore)

in generale sono più colpiti i **lobi inferiori e la lingula** perché sono poco ventilati e quindi i germi sono eliminati con maggiore difficoltà.

in base alla risposta dell'ospite:

- **fibrinosa**
- **purulenta**
- **emorragica**

epidemiologia

In Italia c'è stata una riduzione di incidenza.

Incidenza attuale **4-12 per 100000**.

In USA prima causa di morte.

Eziopatogenesi

Modalità di trasmissione:

- **aspirazione dei microrganismi che colonizzano normalmente l'orofaringe** (soprattutto in caso di polmonite ab ingestis)
- **inalazione** di particelle aerosolizzate infette
- **disseminazione ematica o linfemica** da una sede extrapolmonare di infezione
- **inoculazione diretta** (ferita o intubazione)
- **diffusione per contiguità** da una sede adiacente di infezione; transtoracica (ex. ferita settica) o trasdiaphragmatica (ex. flora batterica intestinale)

fisiopatologia

il polmone in condizioni di normalità è sterile.

L'infezione polmonare si manifesta quando i meccanismi di difesa sono deficitari o le resistenze dell'ospite si abbassano.

Anche l'entità e l'evoluzione dell'infezione dipende dal bilancio tra virulenza dell'agente patogeno e difese dell'ospite.

Meccanismi di difesa delle vie aeree e del parenchima polmonare sono rappresentati da:

- **filtro naso-faringeo** che assicura la depurazione dell'aria inspirata tramite l'arresto delle particelle di diametro superiore a 2-4 μ e tramite una azione di spazzolamento operata dall'epitelio mucoso ciliato che spinge il muco verso il faringe dove viene inghiottito
- **clearance mucociliare tracheobronchiale**, l'epitelio cilindrico pseudostratificato è provvisto di ciglia che si muovono in maniera ritmica e coordinata determinando un movimento del muco verso l'orofaringe da cui esso viene inghiottito o espettorato
- **fagocitosi ad opera dei macrofagi alveolari**
- **Ab soprattutto IgA** ma anche IgG o IgM
- **Linfociti T**

Fattori predisponenti alle infezioni polmonari sono dunque:

- **Perdita o soppressione del riflesso della tosse**: coma, anestesia, alterazioni neuromuscolari, farmaci (sedativi e oppiacei), dolore toracico (di tipo pleurico accentuato dalla tosse), tutte queste condizioni possono anche portare ad aspirazione del contenuto gastrico
- **Alterazione dell'apparato muco-ciliare**: fumo di sigaretta, inalazione di gas caldo o corrosivo, malattie virali e disturbi di origine genetica (sindrome delle ciglia immobili)
- **Riduzione di attività fagocitica e battericida dei macrofagi**: alcol, fumo, anossia, intossicazione da O₂
- **Congestione ed edema polmonare (polmonite epostatica)**
- **Accumulo di secrezioni**: fibrosi cistica e occlusione bronchiale (BPCO o carcinoma endobronchiale)

Fattori predisponenti sono anche connessi ad una riduzione generale delle resistenze dell'ospite di tipo immunologico:

- **Immunodeficienze**
- **Periodo neo-perinatale o senile**
- **Scompenso**
- **Vasculocerebropatie**
- **Neuropatie**
- **BPCO**
- **Malattie croniche debilitanti**
- **Neoplasie** (riduzione delle difese immunitarie)
- **Diabete** (riduzione delle difese immunitarie)
- **Farmaci immunosoppressori o citostatici**
- **Trapianto d'organo** (terapia immunosoppressiva)
- **Alcol** colonizzazione facilitata dell'orofaringe, riduzione di difese meccaniche ed umorali (gram- e Legionella)
- **Malnutrizione**
- **Fumo** aumento dei fattori di adesione agli alveoli

In particolare fattori di rischio per le polmoniti nosocomiali sono:

- Tecniche diagnostiche invasive con strumenti non sterili (broncoscopia, pleuroscopia)
- endoscopia
- Trattamento immunodepressivo o citostatico
- Antibiotico terapia indiscriminata o cronica che determina chemioresistenza
- Terapia cortisonica protratta (asma, sarcoidosi)
- Spostamento dei malati
- Edifici ospedalieri malsani

Anche l'istituzionalizzazione (ricovero per anziani) determina un fattore di rischio dovuto all'età e alla comunità chiusa.

Diagnosi

Nel 30-50% dei casi non si riesce a fare una diagnosi eziologica.

Si può tenere conto della stagionalità:

- Inverno: Streptococco
- Postinfluenzali: Pneumococco e Stafilococco

Se sono colpiti più membri della famiglia in genere si tratta di agenti atipici in particolare Clamidia.

Spesso sono presenti forme miste causate da agenti tipici e atipici.

La BPCO si associa frequentemente a infezioni da Haemophilus, Pneumococco o germi gram- della flora batterica intestinale.

I gram- colpiscono soprattutto anziani, etilisti e ospedalizzati.

Nell'anziano sono frequenti infezioni da Enterobatteri, Haemophilus, Pneumococco e Pseudomonas.

	Polmonite interstiziale		Polmonite alveolare	
	virus	micoplasma	Gram+	Gram-
Bambini	80	0	10-20	0-5
Adulti	5	60	30	
Malati cronici	5	5	40	50
anziani	5	0	35	60

La diagnosi batteriologica viene normalmente effettuata sull'**espettorato** raccolto con paziente in decubito opposto rispetto alla lesione e testa in basso.

L'espettorato però può essere contaminato da **germi commensali dell'orofaringe**:

- Streptococcus Pneumoniae
- Staphylococcus Aureus
- Haemophilus Influenzae
- Branhamella Catarrhalis
- Alcuni bacilli gram-

Non sono mai commensali Legionella e Mycobacterium Tuberculosis.

Per evitare la contaminazione viene fatto prima del prelievo uno sciacquo con soluzione fisiologica.

Il campione deve essere portato in laboratorio entro 2 ore altrimenti la flora commensale elimina quella patogena.

Per definire la validità di un campione di espettorato è necessario far precedere ad un esame colturale un esame citologico dell'espettorato: la prevalenza di cellule squamose (più di 10 per campo) indica che il materia le proviene in buona parte dal cavo orale e quindi vi è contaminazione mentre la prevalenza di PMN (più di 10 per campo) depone per la validità del campione (**criteri di Barlet** per il giudizio di idoneità di un espettorato per l'esame batteriologico).

Alternativamente si può fare la coltura sul materiale proveniente da agoaspirazione in corso di broncoscopia o sul BAL.

In caso di polmoniti con intrattabilità terapeutica in cui è necessario fare diagnosi eziologica si può ricorrere alla puntura transcrocoridea, puntura transtoracica o biopsia a torace aperto.

Indagini sierologiche si basano sul confronto tra titolo anticorpale del siero di fase acuta e del siero convalescente o su unico campione di siero.

In questo caso la diagnosi viene formulata solo a posteriori e non è quindi utile nell'immediato per la scelta terapeutica.

Clamidia Pneumoniae:

- IgG > 512
- IgM > 16
- IgA > 512

La discrepanza tra i valori diagnostici di IgM e IgG è dovuta al fatto che IgG basse indicano infezione progressa.

Mycoplasma:

- IgG > 160

Legionella:

- IgM > 64 (la sierconversione è tardiva)

- Dosaggio di Ag in urine (metodo molto sensibile ma poco specifico)

clinica

la sintomatologia è diversa nell'anziano rispetto all'adulto.

	adulto	Anziano
Tosse	+	+ -
Dolore pleurico	+	-
Compromissione psichica	-	+
Addensamenti polmonari	+	-
Estensione del danno vascolare stabilizzato	-	+
Tachipnea	-	+
Scompenso cardiaco	-	+
febbre	+	+ -

Fattori prognostici sfavorevoli:

- Bassa temperatura
- Tachipnea (>20 min)
- Insuff. Respiratoria (pO₂ = 55 mmHg)
- Batteriemia
- Leucopenia < 10000

Terapia

La scelta terapeutica è spesso empirica e basata sulle condizioni in cui è stata acquisita l'infezione, sulla presentazione clinica, sulle alterazioni radiografiche, sull'analisi dell'espettorato.

Polmonite batterica o tipica

È una polmonite **alveolare e purulenta**.

Si può manifestare come polmonite lobare o broncopolmonite in base alla quantità dei microrganismi e alle resistenze dell'organismo:

- Una carica elevata di microrganismi tende a dare una polmonite lobare
- una carica bassa una broncopolmonite

la polmonite lobare difficilmente colpisce vecchi e bambini ed è rara, mentre la broncopolmonite è più frequente negli anziani.

Ci potrebbe anche essere una sensibilizzazione allergica:

- Primo contatto nel bambino non sensibilizzato
- Secondo contatto nell'adulto sensibilizzato o nell'anziano che ha perso la memoria immunologica

Se la reazione allergica è localizzata si ha la broncopolmonite se è diffusa la polmonite lobare.

L'agente eziologico nel 95% dei casi è rappresentato dallo **Pneumococco**, nel 5% da altri agenti:

- **Haemophilus Influenzae**
- **Stafilococcus Aureus**
- **Klebsiella Pneumoniae**
- **Pseudomonas**

L'ingresso avviene attraverso le vie aeree.

Fattori predisponenti sono:

- Disturbi circolatori in particolare stasi del circolo polmonare che determina edema polmonare cronico basale che rappresenta un ottimo terreno di coltura per i batteri (**polmonite da epostasi**)
- Disturbi ventilatori (broncopneumopatia atelettasica)
- Aspirazione di materiali: muco, sangue, vomito (broncopolmonite ab ingestis)

Anatomia patologica

La **polmonite lobare** non trattata evolve attraverso i 4 stadi classici:

1. congestione

si nelle prime 24-48 ore e corrisponde alla colonizzazione batterica del parenchima polmonare che coinvolge soprattutto il **lobo medio ed i lobi inferiori**.

é dovuto a iperemia vascolare e formazione di essudato intralveolare in cui sono presenti PMN e batteri (**edema infiammatorio**).

Il processo infiammatorio si svolge a livello **subpleurico**.

Macroscopicamente l'accumulo di essudato determina un incremento di volume peso e consistenza del polmone.

Al taglio il colore è rossastro a causa della congestione, la superficie di taglio è liscia e umida e lascia fuoriuscire un liquido rossastro dovuto all'edema infiammatorio (d.d. l'edema infiammatorio è circoscritto al contrario dell'edema polmonare che è diffuso).

Vi è una riduzione della crepitazione (**subcrepitazione**).

La pleura è liscia o appena opacata in quanto ancora l'interessamento pleurico è modesto.

Microscopicamente è presente essudato intralveolare ricco di batteri con materiale proteinaceo e rari eritrociti e PMN (alveolite sierosa).

L'iperemia determina dilatazione dei capillari del setto alveolare.

2. epatizzazione rossa

macroscopicamente si ha accentuazione delle modificazioni della prima fase cioè ulteriore incremento di volume, peso e consistenza (simile a quella del parenchima epatico).

È presente una **pleurite fibrinosa o fibrinopurulenta** dovuta alla diffusione del processo infiammatorio per contiguità alla superficie pleurica.

N.B. la pleurite purulenta viceversa è una complicanza della polmonite lobare dovuta all'impianto dei batteri nel cavo pleurico.

La pleurite fibrinosa determina un opacamento della sierosa che non è più lucida (viene perso il riflesso alla luce), successivamente si ha la comparsa di una membrana biancastra ben visibile sulla superficie esterna che si stacca abbastanza facilmente.

La fibrina può venire riassorbita o essere organizzata dando origine ad aderenza pleuriche.

La pleurite fibrinosa è responsabile di **dolore puntorio e sfregamenti pleurici**.

Il crepitio è assente.

La superficie di taglio appare asciutta (non si ha più il "liquame rossastro"), granulosa e rossa.

Il colore diventa più rosso perchè si ha ulteriore dilatazione dei capillari e passaggio dei **globuli rossi** all'interno dell'alveolo.

Microscopicamente visto che il processo infiammatorio determina incremento di permeabilità capillare e diapedesi si ha presenza all'interno dell'alveolo di numerosi PMN, eritrociti e formazione di fibrina.

Spesso si forma un coagulo endoalveolare che offusca la normale architettura alveolare.

Questa fase corrisponde clinicamente all'emissione di **espettorato di colore roseo**.

3. epatizzazione grigia

macroscopicamente si ha un ulteriore incremento di volume, peso e consistenza del polmone.

Il colorito è grigio, la crepitazione assente.

La superficie di taglio appare grigia, granulosa e asciutta.

Microscopicamente l'alveolo è ripieno di macrofagi e PMN che fagocitano i batteri.

Si verifica la degradazione di PMN e emazie e continua la formazione di fibrina.

L'**essudato purulento e fibrina** comprimono la parete settale dell'alveolo schiacciando i capillari alveolari.

Verso la fine di questa fase il coagulo endoalveolare si retrae e si stacca, si ha così la cessazione della compressione sui capillari e il ripristino della vascolarizzazione.

4. risoluzione

macroscopicamente permane l'incremento di volume e peso ma la consistenza diventa più flaccida.

Ricompare il crepitio (**subcrepitazione**).

Il colore è grigio-giallastro.

La superficie di taglio è umida e vi fuoriesce un liquido grigio-giallastro.

Microscopicamente i neutrofili e i macrofagi vanno incontro a lisi e liberano enzimi che digeriscono la fibrina (digestione del coagulo endoalveolare).

La ricomparsa della vascolarizzazione fa in modo che arrivino dal sangue enzimi fibrinolitici che digeriscono ulteriormente la fibrina.

L'essudato alveolare da denso diventa sempre più liquido di cui una parte viene riassorbita tramite i linfatici ed il sangue e una parte viene eliminata tramite l'espettorazione.

L'espettorato è purulento fluido e abbondante.

Si arriva in genere alla restitutio ad integrum resa possibile dal fatto che l'infiammazione alveolare (alveolite) non altera in genere le pareti alveolari ma rimane confinata all'interno del lume alveolare. attualmente l'osservazione di queste fasi è diventata sempre meno frequente a causa del precoce intervento della terapia antibiotica.

complicanze

- **carnificazione** polmonare che consiste nell'organizzazione dell'essudato con esito in fibrosi (si associa a organizzazione della fibrina a livello pleurico con formazione di aderenze pleuriche)
- **ascesso** polmonare a causa della distruzione del parenchima e necrosi tissutale (soprattutto in caso di Pneumococco di tipo 3 o Klebsiella)
- **empiema** per diffusione dei batteri al cavo pleurico
- **risoluzione ritardata** se c'è un preesistente difetto del setto per cui il coagulo non viene rapidamente allontanato
- disseminazione batterica (**batteriemia**) con meningite, endocardite e artrite (in epoca preantibiotica era frequente la triade del Marchiofava: polmonite, endocardite, meningite)

NB: la polmonite da Stafilococco (che è facilmente chemioresistente) tende ad essere necrotica con formazione di microascessi.

Nel bambino non si verifica necrosi tissutale ma si hanno delle formazioni cistiche che possono venire insufflate di aria con formazione di **pneumotoceli** che si manifestano come bolle (l'aria costringe in basso il liquido).

la **broncopolmonite** è preceduta sempre da una **bronchite o bronchiolite**.

Possiamo distinguere 2 forme:

- **forma endobronchiale** = bronchiolo o bronco + parenchima a valle
- **forma peribronchiale** = bronco + parenchima adiacente (coinvolgimento per via linfatica o per contiguità)

Macroscopicamente è caratterizzata da **focolai di consolidamento disseminati o confluenti** che interessano soprattutto i **lobi inferiori**, dove più facilmente tendono a ristagnare i secreti.

Le aree di consolidamento più spesso sono multilobari e frequentemente bilaterali.

I focolai hanno in genere un diametro di 3-4 cm, sono lievemente rilevati asciutti, granulosi di colore da grigio-rossastro a giallastro ed hanno margini scarsamente delimitati.

Istologicamente è presente un essudato purulento ricco di PMN che riempie bronchi, bronchioli e spazi alveolari adiacenti.

Le lesioni elementari sono analoghe a quelle della polmonite lobare ma sono **asincrone** cioè sfalsate nel tempo poiché i germi arrivano in tempi diversi.

La lesione è in genere profonda e raramente subpleurica.

Solo nel caso in cui la lesione è subpleurica si ha la pleurite fibrinosa.

Esistono 2 forme:

- **a focolai disseminati in cui non c'è mai interessamento pleurico**
- **a focolai confluenti (pseudolobare) in cui ci può essere interessamento pleurico**

In genere la broncopolmonite guarisce spontaneamente ma può dare luogo ad ascesso polmonare o rarissimamente a carnificazione polmonare con fibrosi polmonare circoscritta.

fisiopatologia

l'essudato infiammatorio determina **ispessimento della barriera alveolocapillare** con riduzione degli scambi gassosi che determina **ipossia** che non si associa a ipercapnia a causa dell'iperventilazione compensatoria.

L'ipossia si manifesta con **cianosi e dispnea**.

La cianosi è massima nell'epatizzazione rossa quando la presenza dell'essudato riduce l'ossigenazione del sangue senza impedirne il circolo con aumento del rapporto V/Q, mentre nello stadio di epatizzazione grigia la cianosi si riduce perchè la compressione dei capillari determina l'esclusione delle zone interessate dalla circolazione polmonare (rapporto V/Q normale).

In questa fase inoltre la polmonite lobare non trae giovamento dall'ossigenoterapia perchè le zone colpite sono escluse sia dalla ventilazione che dalla perfusione.

clinica

L'esordio è in genere brusco con **febbre alta** (39-41°) e **brividi improvvisi**.

Il paziente accusa malessere generale ed è presente **cianosi** e **tachicardia**.

Spesso è presente un **dolore toracico di origine pleurica** puntorio accentuato dalla tosse e dalla respirazione che determinando l'interruzione del respiro profondo determina **tachipnea** e **polipnea** (respiro superficiale).

La **tosse** dapprima secca diventa **produttiva** con **espettorato mucopurulento** e talvolta croceo, soprattutto nelle fasi finali.

Diagnosi

All'esame obiettivo è presente **ottusità** dovuta al **consolidamento polmonare**, **aumento del FVT**, **rantoli crepitanti** soprattutto nel periodo iniziale (**crepitatio index**) e nella fase di risoluzione (**crepitatio redux**) e eventualmente un **soffio bronchiale**.

La pleurite parapneumonica determina **sfregamenti pleurici** e il **soffio pleurico**.

L'**Rx torace** mostra un **addensamento** piuttosto **omogeneo** a estensione lobare o sublobare.

È spesso presente un broncogramma aereo cioè la proiezione dell'immagine iperchiarata del bronco pervio sullo sfondo di del parenchima opaco.

È in genere presente una spiccata **leucocitosi neutrofila**.

L'**esame colturale dell'espettorato** permette di giungere alla diagnosi eziologica.

Terapia

Di solito la polmonite lobare si risolve spontaneamente dopo 7-10 giorni, ma se va in contro a complicazioni può anche portare a morte.

La terapia antibiotica si basa sulla **penicillina**.

Ascesso polmonare

È un **processo necroticosuppurativo** del parenchima polmonare (polmonite purulenta necrotizzante).

In era preantibiotica l'agente eziologico più frequente era lo Pneumococco, oggi è più frequente una eziologia polimicrobica.

Sono frequentemente interessati **Stafilococcus Aureus** e **Streptococchi** e **germi anaerobi** normalmente localizzati nel cavo orale.

Il meccanismo patogenetico più importante è rappresentato dall'evoluzione di una **polmonite da aspirazione** per cui fattori predisponenti sono:

- **infezioni del cavo orale**
- **alterazione della deglutizione** (coma, anestesia)
- **ostruzione delle vie aeree di tipo meccanico da corpi estranei o neoplasie**
- **ostruzione delle vie aeree di tipo funzionale da BPCO**

particolarmente seria è l'aspirazione di contenuto gastrico poiché contribuiscono all'infiammazione anche l'azione irritante del cibo e l'azione lesiva del succo gastrico.

Altre cause di ascesso polmonare sono:

- **complicazione di infezioni batteriche** soprattutto in pazienti immunodepressi
- **embolie settiche** soprattutto da tromboflebiti e endocarditi batteriche vegetanti che determinano infarto settico
- **carcinoma endobronchiale** che determina ostruzione con atelettasia o subocclusione con ristagno di secrezioni che favoriscono episodi broncopneumonici ricorrenti
- **diffusione da focolai di infezione in organi contigui**: esofago, cavo pleurico, spazio subfrenico, colonna vertebrale
- **ferita penetrante**
- **disseminazione ematogena** (a differenza dell' impianto di un embolo settico si ha la presenza solo dei germi senza materiale trombotico e sono presenti tanti piccoli ascessi multipli, foruncolosi, anziché solo alcuni più grandi)

anatomia patologica

i focolai ascessuali hanno dimensioni variabili da pochi millimetri ad ampie cavità di 5-6 cm, possono interessare qualsiasi parte del polmone ed essere singoli o multipli.

Gli ascessi da aspirazione sono molto più frequenti nel **polmone di destra** poiché il bronco principale di destra forma un angolo rispetto alla trachea che è meno marcato rispetto a quello del bronco di sinistra e sono in genere singoli.

La localizzazione inoltre è in rapporto alla posizione del paziente:

- paziente in piedi: segmenti basali del lobo inferiore di destra
- paziente in decubito laterale destro: segmento apicale del lobo inferiore, segmento basale del lobo superiore
- paziente in decubito laterale sinistro: segmento superiore del lobo inferiore

Gli ascessi che si hanno come complicanza di polmoniti o bronchiectasie sono invece multipli diffusi e a localizzazione basale.

Gli ascessi conseguenti a batteriemia o emboli settici sono multipli e possono colpire qualsiasi regione del polmone (più frequenti in lobi superiori che sono più colpiti da infarto polmonare)

L'ascesso è costituito da una cavità che deriva dalla necrosi del parenchima polmonare.

La cavità contiene pus se è prodotta da piogeni o materiale pus-simile maleodorante se è prodotta da batteri anaerobi.

Nel suo processo di crescita l'ascesso tende a distruggere la parete di un bronco svuotandosi al suo interno.

Se il bronco drena tutto il contenuto dell'ascesso questo appare vuoto se invece ne drena una parte si ha presenza di materiale necrotico pus e aria che da origine a livelli idroaerei.

In caso in cui non ci sia comunicazione con il bronco se l'ascesso è da piogeni non sono presenti livelli idroaerei mentre se l'ascesso è da anaerobi possono comunque essere presenti livelli idroaerei dovuti alla produzione di gas da parte dei batteri stessi.

Quando avviene lo svuotamento il contenuto dell'ascesso viene eliminato all'esterno tramite espettorato purulento che se caratterizzato da abbondanza di materiale da luogo alla cosiddetta vomica. Istologicamente all'interno dell'ascesso c'è materiale necrotico e pus circondati da infiltrato infiammatorio costituito da PMN e macrofagi e da tessuto di granulazione.

In periferia è presente una reazione connettivale che tende a portare alla riparazione tramite cicatrice fibrosa (il parenchima polmonare distrutto non ha capacità di rigenerare) che può operare trazione sul parenchima circostante determinando enfisema.

Le pareti della cavità ascessuale sono:

- soffici ed irregolari se si è svuotato parzialmente e da poco
- di consistenza fibrosa e grigiastra quando si è svuotato da molto ed evolve verso la guarigione

Se l'ascesso è di piccole dimensioni tende alla guarigione che è accelerata dalla terapia antibiotica, se invece diventa di grandi dimensioni difficilmente tende a guarire ed è necessaria la terapia chirurgica che evita l'insorgenza di complicazioni.

Complicazioni

- quando l'ascesso è subpleurico tende a determinare, analogamente alla polmonite, una pleurite fibrinosa circoscritta, se però l'ascesso si apre nel cavo pleurico si ha la diffusione dei microrganismi nel cavo pleurico con formazione di una **pleurite purulenta** fino all'**empiema**
- se si forma una fistola tra ascesso e cavo pleurico e c'è comunicazione tra l'ascesso ed un bronco si realizza una **fistola broncopleurica** che provoca un pneumotorace detto **piopneumotorace**
- l'apertura dell'ascesso nel mediastino da origine a **mediastinite**
- dall'ascesso possono partire **emboli settici** che determinano ascessi a distanza in particolare l'ascesso cerebrale
- quando un ascesso (primario) si apre in un bronco durante la espulsione parte del suo contenuto (pus o materiale necrotico contenente batteri) viene diffuso nelle parti declivi rispetto al bronco drenante con formazione di **ascessi secondari** che a differenza degli ascessi multipli sono asincroni
- il materiale necrotico della cavità ascessuale non drenata diventa facilmente sede di infezioni sovrapposte da parte di saprofiti e lo stato di infezione continua porta alla **gangrena polmonare** con formazione di ampie cavità

clinica

l'esordio può essere acuto con sintomatologia simile a quella di una polmonite: **febbre, brividi, dolore toracico, tosse con escreato purulento di odore fetido in caso di infezione da anaerobi.**

A volte invece se l'ascesso è la complicanza di un episodio infettivo la sintomatologia è più sfumata.

Può anche essere presente tosse senza espettorato.

Quando un ascesso di dimensioni grandi si svuota in un bronco si può avere la **vomica** rappresentata da emissione di abbondante quantità di espettorato purulento e emorragico.

Se alla vomica segue il totale svuotamento dell'ascesso si può assistere al miglioramento del quadro clinico.

All'esame obiettivo è presente ottusità, riduzione del murmure e crepitii circoscritti.

Diagnosi

All'Rx torace è presente un **addensamento omogeneo** nel cui contesto appare precocemente un'area più chiara segno dell'escavazione.

La presenza di un'immagine escavata con all'interno **livelli idroaerei** è indice di svuotamento dell'ascesso in un bronco.

La broncoscopia permette il prelievo del materiale purulento dal bronco di drenaggio su cui può essere fatto l'esame microbiologico.

I dati di laboratorio evidenziano **leucocitosi neutrofila** ed incremento della VES.

Polmonite atipica

È così chiamata per differenziarla da quella tipica cioè quella lobare.

Viene infatti definita come infiammazione acuta con caratteristiche cliniche e radiologiche diverse dalla polmonite Pneumococcica.

Al contrario della polmonite tipica infatti si ha mancanza di essudato alveolare e alterazioni infiammatorie a focolai limitate al setto alveolare e all'interstizio (polmonite interstiziale).

È causata da vari microrganismi:

- **Mycoplasma Pneumoniae**
- **Clamidia Pneumoniae**
- **Rickettsie**
- **Virus influenzali tipo A e B**
- **Virus respiratorio sinciziale**
- **Adenovirus**
- **Rhinovirus**
- **Virus parainfluenzale**
- **Virus della varicella**
- **Virus della rosolia**

Ciascuno di questi agenti può causare una semplice infezione delle vie aeree superiori (raffreddore) o una infezione più grave delle basse vie respiratorie che è associata a elementi favorenti:

- Bambini o anziani
- Malnutrizione
- Alcolismo
- Malattie debilitanti

La gravità della polmonite può dipendere anche da una superinfezione batterica.

Il coinvolgimento bronchiale infatti può determinare necrosi dell'epitelio ciliato con riduzione della clearance muco-ciliare e quindi aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche.

La polmonite atipica a volte inizia come polmonite interstiziale e poi evolve in broncopolmonite.

Anatomia patologica

La morfologia è indipendente dall'agente eziologico.

L'estensione può essere:

- Lobare
- Zonale
- Unilaterale
- Bilaterale

Macroscopicamente sono presenti aree congeste di colorito rossastro o rosso-bruno, subcrepitanti.

Il peso è moderatamente aumentato.

La pleura è liscia, **raramente si instaura pleurite** (altra differenza con la polmonite tipica).

Al taglio si ha fuoriuscita di liquido sieroso-ematico.

A differenza della polmonite tipica **non si ha consolidamento polmonare**.

Microscopicamente si ha dilatazione dei capillari e essudato ed infiltrato che determinano l'ispessimento del setto alveolare.

Al contrario della polmonite tipica la **cavità alveolare non è estesamente interessata**, soltanto parzialmente.

L'elemento fondamentale infatti è la natura interstiziale del processo infiammatorio virtualmente limitato alle pareti alveolari.

La risposta è prevalentemente di tipo linfocitario a livello interstiziale perivascolare, perilinfatico e peribronchiale (al contrario della polmonite lobare in cui sono prevalentemente interessati i PMN).

Talvolta la necrosi degli pneumociti e la trasudazione di fibrina determina la formazione di membrane ialine che riflettono quindi l'esistenza di un danno alveolare.

Quando si ha danno alveolare grave e diffuso si determina l'ARDS che porta ad insufficienza respiratoria (polmonite fulminante).

Clinica

L'**esordio** è in genere graduale e non associato a **febbre e brividi**.

In genere si ha **tosse secca insistente** anche se questa può essere anche assente.

L'escreato è scarso.

È presente bruciore retrosternale.

Si ha **febbre, cefalea, astenia e mialgia**.

Difficilmente si hanno sintomi pleurici.

All'esame obiettivo non sono presenti particolari reperti.

L'edema determina ispessimento della barriera alveolocapillare con riduzione degli scambi gassosi e quindi iperventilazione compensatoria che determina **dispnea** talvolta grave.

In genere si ha **ipossiemia** con **ipocapnia**.

diagnosi

All'Rx sono presenti ombre tenui.

Alla spirometria nelle forme lobari o interstiziali si possono avere dei **quadri di tipo restrittivo** con riduzione dei volumi statici e dinamici.

Gli esami di laboratorio evidenziano una **linfocitosi** con incremento relativo di monociti e linfociti.

Malattia dei legionari"

È così chiamata una forma di polmonite atipica (?) causata da **Legionella Pneumophila** un batterio che si trova a livello di acque stagnanti e condizionatori di aria.

Colpisce soprattutto bambini, anziani e pazienti immunodepressi o debilitati.

Si trasmette tramite l'inalazione di aerosol contaminato.

Anatomia patologica

È una broncopolmonite a focolai diffusi confluenti o non confluenti.

Frequentemente tende a complicarsi con **microascessi**.

Negli immunodepressi in particolare sono presenti ascessi con ampie aree di colliquazione.

Spesso i focolai sono subpleurici e danno luogo ad una **pleurite** sierofibrinosa o fibrinoemorragica.

Microscopicamente sono presenti numerosi macrofagi distrutti al centro delle lesioni (leucocitoclasia) circondati da leucociti intatti.

Sono presenti Legionelle libere all'interno dei granuli dei macrofagi, la legionella infatti è un germe intracellulare che parassita i macrofagi, inibisce la fusione del fagosoma con il lisosoma e si moltiplica all'interno del macrofago per poi lisciarlo alla fine.

Le lesioni hanno carattere distruttivo con tendenza all'organizzazione ed alla formazione di cicatrici.

Clinica

È presente **febbre elevata con brividi, tosse, dispnea, dolore pleurico e sputo striato di sangue** (per rottura di piccoli vasi durante l'ascensualizzazione).

Sono presenti anche sintomi generali come malessere, cefalea, mialgie, anorresia, diarrea, nausea, vomito.

Sono presenti anche **manifestazioni extrapolmonari** quali anomalie neurologiche, pericardite, endocardite e insufficienza renale.

Queste sembrano essere dovute alla produzione di numerose esotossine e di una endotossina.

Diagnosi

All'Rx è presente addensamento polmonare e versamento pleurico.

La diagnosi eziologica viene fatta tramite indagini sierologiche o immunofluorescenza indiretta su espettorato o aspirato transtracheale o biopsia polmonare.

È possibile anche la ricerca dell'Ag **urinario** della Legionella.

EDEMA POLMONARE

Si definisce edema polmonare l'accumulo di liquido a livello del parenchima polmonare.

L'edema può essere di natura essudatizia se è associato ad incremento della permeabilità capillare o di natura trasudatizia se non è associato a incremento di permeabilità capillare.

L'incremento di permeabilità capillare può essere dovuto all'inflammazione (edema infiammatorio) o a danno alveolare diffuso (ARDS) o localizzato (broncopolmonite).

1. **incremento della pressione idrostatica capillare polmonare**

- insufficienza cardiaca
- ostruzione delle vene polmonari
- ipertensione polmonare
- ipervolemia con ipertensione generalizzata

2. **riduzione della pressione oncotica**

- insufficienza epatica
- sindrome nefrosica
- enteropatia protidodisperdente

3. **ostruzione linfatica**

- flogistica
- neoplastica

il genere l'edeme di tipo trasudatizio si associa

dal punto di vista clinico in base alla velocità di insorgenza possiamo distinguere un edema polmonare acuto e cronico.

Edema polmonare cardiogeno

In corso di scompenso cardiaco l'insufficienza retrograda determina un aumento di pressione a livello atriale che si trasmette alle vene polmonari e quindi a livello dei capillari determinando **ipertensione polmonare** con congestione ed edema.

La pressione idrostatica del polmone è mediamente di 10 mmHg quando raddoppia si ha la comparsa di edema polmonare.

Anatomia patologica

Macroscopicamente i polmoni presentano forma normale, peso e volume aumentato e consistenza pastosa.

Sono congesti ed umidi, dalla superficie di taglio esce un liquido schiumoso caratterizzato da liquido trasudatizio + surfactante alveolare che si accumula inizialmente alle basi per poi risalire verso gli apici in virtù del gradiente gravitazionale (marea montante), è infatti un edema da stasi.

Il crepitio è scomparso e la docimasia idrostatica è positiva.

I capillari si presentano dilatati e si ha aumento dello spessore dei setti interstiziali.

Il colorito è inizialmente rosso bluastrò dovuto alla stasi poi diventa pallido perchè la compressione dei setti schiaccia i capillari riducendo la vascolarizzazione.

L'edema ha le caratteristiche di un trasudato che si accumula inizialmente a livello dell'interstizio (**edema interstiziale**) nel momento in cui vengono superate le capacità di pompa del sistema linfatico. Il sistema linfatico del polmone è molto sviluppato tanto che è capace di riassorbire un aumento di trasudato fino a 9 volte.

Il liquido tende a raccogliersi in particolare a livello del connettivo lasso peribronchiale e perivascolare formando i cosiddetti **manicotti di edema**.

L'imbibizione dell'interstizio non si associa ancora ad alterazione degli scambi ma determina una riduzione della compliance polmonare che sta alla base della dispnea e un'iperventilazione determinata dall'attivazione riflessa dei recettori J.

Una parte del trasudato inoltre diffonde dall'interstizio attraverso la sottosierosa nel cavo pleurico determinando **idrotorace**.

Successivamente il liquido si riversa nella parete alveolare e da qui nell'alveolo (**edema alveolare**) dove si mescola al surfactante dando il liquido schiumoso a causa delle proprietà tensioattive del surfactante.

Istologicamente le cavità alveolari sono occupate da trasudato e materiale eosinofilo.

L'edema determina ispessimento della barriera alveolo-capillare con conseguente deficit di ossigenazione del sangue e tendenza alla cianosi.

L'ipossiemia determina come risposta riflessa una tachipnea.

L'edema si forma soprattutto alle basi polmonari dove la pressione idrostatica è maggiore e tende a progredire verso gli apici.

L'incremento della pressione idrostatica capillare determina lo stiramento e l'allargamento delle giunzioni endoteliali con conseguente filtrazione degli eritrociti.

La transferrina presente nel liquido edematoso e l'emoglobina contenuta negli eritrociti filtrati vengono fagocitate dai macrofagi e trasformate in emosiderina.

I macrofagi contenenti emosiderina vengono chiamati cellule dell'insufficienza cardiaca.

L'escreato assume colore giallo-rossastro (escreato croceo).

L'**edema polmonare acuto** è diffuso a tutto il polmone non soltanto alle basi ed è caratterizzato dall'emissione di un escreato roseo e schiumoso dalla bocca.

Se si ha entro breve la risoluzione del movente patogenetico cioè l'ipertensione polmonare, l'edema risulta reversibile in quanto viene riassorbito e non determina alterazione della struttura del polmone.

L'edema interstiziale viene riassorbito per inversione del gradiente di filtrazione a livello dell'interstizio e tramite i linfatici, l'edema alveolare viene in parte eliminato con l'espettorato e in parte riassorbito nell'interstizio e il versamento pleurico viene riassorbito tramite i linfatici che vanno in contro a ipertrofia.

Nell'**edema polmonare cronico** invece stimola la proliferazione dei fibroblasti con deposizione di fibre collagene che determina la fibrosi polmonare (**indurimento bruno del polmone**) con incremento della consistenza del polmone.

Il colore bruno è dovuto all'accumulo di pigmento (emosiderina) derivato dalla degradazione degli eritrociti.

clinica

se l'edema è esclusivamente interstiziale sono presenti dispnea e tachipnea con rantoli a piccole bolle prevalenti nei campi polmonari inferiori.

Compare **ortopnea** = dispnea che insorge solo quando il paziente si trova in posizione supina e scompare nella posizione eretta poichè la posizione clinostatica favorisce il ritorno venoso e **asma bronchiale o asma cardiaco** = spasmo bronchiale riflesso causato dal fatto che il trasudato passa dall'interstizio ai bronchi (edema bronchiale), si manifesta anche con la presenza di sibili associato a **dispnea parossistica notturna** = brusco risveglio caratterizzato da difficoltà respiratoria e tosse che costringe il paziente ad alzarsi o a mettersi seduto, dovuto al fatto che durante il sonno si ha una riduzione del tono ortosimpatico.

L'**edema alveolare** è una emergenza medica che se non trattata tempestivamente può portare ad insufficienza respiratoria acuta.

Si manifesta prima con tosse secca dovuta all'imbibizione della membrana alveolocapillare e poi con espettorato schiumoso e roseo (dovuto alla presenza di surfactante ed eritrociti) e rantoli crepitanti che iniziano alle basi e salgono quindi verso gli apici polmonari nei casi più gravi.

Il paziente si presenta ansioso, molto dispnoico, non tollera la posizione supina (posizione ortopnoica obbligatoria) ed è cianotico poiché l'edema alveolare determina ispessimento della barriera alveolocapillare con riduzione degli scambi gassosi e conseguente ipossiemia.

La riduzione della compliance polmonare determina incremento del lavoro cardiaco con uso dei muscoli accessori della respirazione.

Il riflesso chemiocettivo da ipossia e ipercapnia determina iperventilazione con tachipnea e attivazione ortosimpatica con tachicardia e cute fredda e sudata.

All'esame obiettivo sono presenti rantoli grossolani e gorgoglii.

Diagnosi

L'emogasanalisi evidenzia ipossiemia in genere accompagnata da ipocapnia determinata dall'iperventilazione compensatoria, ma se si ha anche compromissione della ventilazione, nei casi più gravi, si ha ipercapnia con acidosi respiratoria.

All'Rx torace:

- l'edema interstiziale comporta perdita di nettezza dei contorni degli ili e dei grandi vasi, presenza di manicotti peribronchiali ben definiti e riduzione della trasparenza del parenchima bronchiale
- l'edema polmonare è caratterizzato dalla progressiva scomparsa dei margini delle strutture ilari, dall'aspetto biancastro del parenchima e dall'impossibilità di riconoscere i vasi polmonari più piccoli

inoltre altri segni radiografici sono la presenza di versamento pleurico, l'ispessimento delle scissure (edema sottopleurico), le strie settali di Kerley corrispondenti all'edema dei setti interlobulari.

PS. Normalmente i vasi polmonari dei lobi inferiori hanno un maggiore diametro rispetto a quelli dei lobi superiori in virtù del fattore idrostatico.

In corso di ipertensione polmonare venosa cronica si ha una ridistribuzione del flusso polmonare per vasocostrizione riflessa della vene polmonari dei lobi inferiori che tende a limitare la trasmissione dell'elevata pressione al distretto capillare basale.

La ridistribuzione determina un incremento delle dimensioni dei vasi superiori che diventano maggiori di quelle dei vasi inferiori.

Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)

Consiste in un **edema polmonare acuto da aumentata permeabilità della barriera alveolocapillare**.

Viene anche denominata **danno alveolare diffuso o polmone da shock**.

In genere rappresenta la componente polmonare di una complessa sindrome sistemica in cui sono compromessi numerosi organi: **sindrome da insufficienza multiorgano (MOF)**.

Le cause sono svariate:

- **shock**
- **sepsi**
- **traumi**
- **inalazione di sostanze irritanti**
- **farmaci**
- **droghe**
- **affezioni ematologiche**
- **pancreatiti acute**

se il fattore scatenante raggiunge il polmone per via ematogena (endotossine, frazioni del complemento, farmaci, sostanze vasoattive) si ha inizialmente danno endoteliale, mentre se raggiunge il polmone per via aerogena (materiale aspirato acido o settico, gas irritanti o tossici) il danno è primitivamente alveolare, in ogni caso alla fine si ha un **danno sia alveolare che endoteliale**.

Eziopatogenesi

Le alterazioni che si osservano in corso di ARDS sono dovute fondamentalmente ad una **esagerata risposta infiammatoria** ad uno stimolo di natura tossica o infettiva.

Un ruolo centrale nella patogenesi dell'ARDS è svolto dai **PMN** che raggiungono l'alveolo tramite i capillari e liberano fattori chemiotattici, enzimi proteolitici, radicali dell'ossigeno e derivati dell'acido arachidonico come trombossani e leucotrieni.

Anche i macrofagi alveolari rilasciano fattori infiammatori che insieme ai mediatori rilasciati dai PMN determinano un incremento della permeabilità capillare con edema.

L'edema che si ha in corso di ARDS è di tipo essudativo e viene anche detto edema a bassa pressione in quanto non è dovuto all'incremento della pressione idrostatica che può comunque contribuire a accentuarlo, infatti le lesioni in corso di ARDS sono più marcate a livello basale dove la pressione capillare è massima in virtù del fattore gravitazionale.

L'essudato si accumula prima nell'interstizio e poi passa rapidamente nell'alveolo in quanto vi è anche un danno dell'epitelio alveolare (**edema alveolare**).

Il liquido edemigeno contiene numerose proteine (perché è un essudato) e cellule di sfaldamento (dovute al danno alveolare) che determinano la formazione di **membrane ialine**.

Il rilascio di TNF stimola la coagulazione e l'aggregazione piastrinica contribuendo alla **trombosi** dei piccoli vasi che determina ischemia cui può seguire una riperfusione con produzione di radicali dell'ossigeno che aggravano e perpetuano il danno tissutale.

I mediatori infiammatori in particolare leucotrieni inoltre determinano broncocostrizione.

Anatomia patologica

Macroscopicamente i polmoni appaiono di forma normale, con volume e peso maggiori e consistenza aumentata (polmone compatto e omogeneo).

È assente il crepitio e il colore è rosso scuro a causa della congestione.

Istologicamente si possono distinguere 2 fasi:

- **fase essudativa acuta**

è presente congestione capillare e edema sia interstiziale che alveolare.

Sono presenti numerosi **infiltrati infiammatori** costituiti soprattutto da **PMN** (in particolare in caso di infezioni da gram-).

Il danno endoteliale determina anche fuoriuscita di eritrociti ed emorragie sia interstiziali che alveolari.

La necrosi alveolare determina **riduzione del surfactante** con conseguente presenza di aree di **atelettasia**.

Le pareti alveolari si presentano rivestite di membrane ialine di aspetto omogeneo e vitreo simili a quelle della malattia a membrane ialine del neonato.

Le membrane ialine sono formate da liquido edemigeno ricco di fibrina, proteine e materiale citoplasmatico e lipidico che deriva dalle cellule di sfaldamento.

All'interno dei capillari sono presenti trombi di fibrina.

- **fase proliferativa**

inizia il 3° giorno ed ha il massimo il 10° giorno.

gli pneumociti di tipo II vanno incontro ad iperplasia nel tentativo di rigenerare l'epitelio di rivestimento alveolare, ma la completa riepitelizzazione è un evento raro mentre comunemente si ha l'**organizzazione dell'essudato con fibrosi intralveolare**.

Si ha infatti proliferazione dei fibroblasti con deposizione di collagene che determina distorsione dell'architettura alveolare e incremento dello spessore della membrana alveolocapillare con riduzione degli scambi.

L'esito finale è la **fibrosi interstiziale** con un quadro di **patologia restrittiva**.

Raramente quando il danno tissutale non è marcato si può avere una restitutio ad integrum.

clinica

l'**ispessimento della membrana alveolocapillare** dovuto all'edema determina una riduzione degli scambi gassosi con **ipossiemia** che determina iperventilazione riflessa.

Le regioni scarsamente ventilate continuano ad essere perfuse contribuendo all'alterato rapporto ventilazione perfusione e all'ipossiemia.

Il primo segno clinico è dunque rappresentato da una tachicardia seguito a breve termine da **dispnea** dovuta alla riduzione della compliance polmone dovuta all'edema diffuso.

In questo stadio iniziale l'**ossigenoterapia** determina un incremento della pO₂.

Con il progredire della patologia il paziente diventa sempre più dispnoico e presenta **cianosi e rantoli crepitanti**.

La necrosi alveolare determina perdita del surfactante con conseguente **atelettasia** polmonare che compromette la ventilazione.

A questo punto il paziente è refrattario all'ossigenoterapia e si deve iniziare un supporto ventilatorio meccanico.

Le cause più frequenti di morte sono rappresentate dall'**insufficienza respiratoria acuta** o dalla disfunzione multiorgano dovuta anche agli effetti sistemici dei mediatori prodotti dal polmone stesso.

La **mortalità** è assai elevata, **60-70%**, della piccola percentuale che sopravvive sono una piccola parte va in contro a guarigione, la maggior parte presenta fibrosi polmonare con un quadro di tipo restrittivo.

Diagnosi

L'**Rx torace** mostra **infiltrati multipli diffusi** a distribuzione prevalentemente periferica.

In genere nei polmoni coesistono aree infiltrate, consolidate o collassate ed aree con livelli quasi normali di elasticità e di ventilazione.

L'**emogasanalisi** evidenzia **ipossiemia** con **ipocapnia** secondaria a iperventilazione.

Se il quadro progredisce verso l'insufficienza respiratoria si osserva ipossiemia con **ipercapnia e acidosi respiratoria**.

Terapia

Si basa sull'**ossigenoterapia** continua associata ad una **respirazione a pressione positiva** volta ad impedire il collasso degli alveoli (**CPAP**).

Molto spesso viene applicata una **pressione positiva di fine espirazione (PEEP)** allo scopo di aumentare la capacità funzionale residua.

Promettente sembra essere la terapia sostitutiva con tensioattivi.

TUBERCOLOSI

È una **malattia infettiva cronica** a prevalente localizzazione polmonare causata dal **Mycobacterium Tuberculosis**.

L'infezione da parte del germe costituisce la condizione necessaria ma non sufficiente perchè si instauri la malattia che si verifica infatti solo nel caso in cui si creino particolari rapporti tra il germe e l'ospite.

Infezione = condizione che consegue al contatto con il M.T. , viene espressa dall'ipersensibilità tubercolinica

Malattia = processo morboso secondario all'infezione caratterizzato da segni e sintomi clinici.

Epidemiologia

1/3 della popolazione mondiale presenta l'infezione (90-98% nei paesi in via di sviluppo, 60% di individui in età lavorativa).

L'incidenza della malattia è di 8 milioni l'anno con una mortalità di 2.8 milioni.

In Italia fino al 1989-90 c'è stato un declino dell'incidenza poi c'è stata un'inversione di tendenza dovuta all'incremento di condizioni predisponenti quali HIV e immunodepressione.

Altri fattori predisponenti sono:

- **malnutrizione** (anche in corso di malattia peptica o malassorbimento)
- **alcolismo**
- **cirrosi**
- **malattie croniche debilitanti**
- **diabete**
- **linfoma di Hodgkin**
- **trattamento con corticosteroidi o immunosoppressori**
- **malattie croniche polmonari**
- **età avanzata** (il soggetto con età > 65 è più suscettibile in particolare alla riattivazione)

in generale tutte queste condizioni determinano una incapacità di sviluppare e mantenere una immunità di tipo cellulomediato.

La coinfezione con l'HIV in particolare determina una deplezione di linfociti T CD4+ molto grave (la TBC d'altra parte può determinare la riattivazione del virus: effetto sinergico).

Sono molto importanti anche fattori genetici che determinano l'intensità della risposta immune (controllo genetico della risposta immune):

- HLA-DR2 è associato alle forme più gravi
- HLA-DR3 causa risposte modeste
- HLA-DR4 causa risposte energiche
- I geni di classe II determinano la differenziazione dei linfociti nei 2 sottotipi Th1 e Th2 : una prevalenza della differenziazione in senso Th1 si associa ad una buona resistenza alla TBC ma anche ad una maggiore tendenza alle allergie

- Nel topo il gene BCG conferisce la resistenza

Fattori che determinano una maggiore incidenza nei paesi in via di sviluppo sono:

- affollamento
- cattive condizioni igieniche
- povertà
- guerre civili
- scarso impegno governativo
- condizioni economiche scadenti

in passato venivano colpiti soprattutto bambini e giovani adulti, ultimamente si è avuto uno spostamento dell'età in avanti.

Eziopatogenesi

La TBC viene contratta per infezione da parte di:

1. **Mycobacterium Tuberculosis**
2. **Mycobacterium Bovis** che viene ingerito tramite il latte non pastorizzato e determina TBC intestinale

il Mycobacterium Tuberculosis o bacillo di Koch ha particolari caratteristiche:

- Gram+, asporigeno, **acido alcol resistente** ciò ne permette l'identificazione con particolari tecniche di colorazione (**metodo di Ziehl-Nielsen**)
- **aerobio stretto**, per questo motivo infetta soprattutto le **zone apicali del polmone** ben ventilate e si accresce più rapidamente nelle caverne, mentre non sopravvive in condizioni di necrosi caseosa
- **l'accrescimento è ritardato da PH acido (< 6.5), anaerobiosi, acidi grassi a lunga catena**, condizioni che si hanno in corso di necrosi caseosa
- **lenta moltiplicazione** (circa 20 ore) e metabolismo ciò è legato al lento esordio e progressione della malattia
- presenza di **mutanti primitivamente chemioresistenti**
- presenza di lipidi di superficie che conferiscono **resistenza alla disidratazione e agli agenti chimici**, per questo motivo i bacilli possono sopravvivere a lungo nell'ambiente esterno senza tuttavia moltiplicarsi
- **sensibilità ai raggi ultravioletti** che determina l'inattivazione del batterio alla luce solare

i micobatteri inoltre sono in grado di sopravvivere all'interno dei macrofagi tramite l'inibizione della fusione tra fagosoma e lisosoma.

Sono inoltre capaci di inibire in diversi modi la risposta immune.

Il M.T. possiede 2 principali tipi di polisaccaridi della parete cellulare:

- **arabinogalactano** che induce la formazione di Ab
- **lipoarabinomannano** che inibisce la distruzione intracellulare e la produzione di INF γ e quindi induce la produzione della DTH

vi sono inoltre 3 tipi di Ag proteici maggiori:

- A Ag da shock calorico
- B Ag specie specifico
- C

Vi sono 2 sorgenti di infezione:

- Uomo: tramite **espettorato** emesso con la fonazione, lo starnuto o la tosse, ma anche tramite le altre **secrezioni biologiche, le urine e le feci** (in corso di TBC miliare)
- Bovini: tramite il **latte infetto**

Le vie di infezione principale sono:

- **Respiratoria**
- **Intestinale**
- **Cutanea** tramite l'infezione di ferite (TBC cutanea)

Si può anche avere infezione durante il passaggio nel canale del parto (cheratocongiuntivite).

Il rischio di trasmissione è in funzione di diversi fattori:

- **carica batterica emessa:** dipende dal tasso di produzione e eliminazione da parte del soggetto contagioso, un paziente infetto può anche non essere infettante, la capacità di produzione dipende da gravità e stadio di TBC, il maggiore pericolo è costituito dai pazienti portatori di caverne, in quanto essendo queste lesioni comunicanti con l'albero bronchiale sono caratterizzate da un'alta pO₂ che favorisce la proliferazione batterica
- **Frequenza e durata di esposizione al contagio:** il rischio è maggiore per soggetti conviventi in ambienti ristretti con pazienti che eliminano i bacilli con l'espettorato (ex. familiari)
- **Condizioni dell'ambiente:** gli ambienti chiusi, poco illuminati e scarsamente areati aumentano la concentrazione dei bacilli nell'aria
- **Condizioni di recettività dell'ospite:** condizioni generali e immunitarie

I micobatteri si trovano nell'ambiente all'interno dei cosiddetti **nuclei bacilliferi** che vengono trasportati dai flussi d'aria anche a notevoli distanze.

Essi hanno dimensioni di 1-3 μ e contengono 1-3 bacilli vivi e vitali.

Una volta inalati i nuclei bacilliferi di maggiori dimensioni vengono intrappolati nello strato mucoso delle vie aeree e drenati all'esterno tramite la clearance mucociliare, le particelle più piccole (circa 50%) invece penetrano fino a livello alveolare dove determinano una flogosi (**alveolite**) del tutto aspecifica con essudato e numerosi PMN.

Successivamente subentrano i **macrofagi alveolari** che fagocitano attivamente i microrganismi.

Nei macrofagi non attivati i micobatteri sono in grado di sopravvivere e moltiplicarsi grazie al cosiddetto fattore cordale che inibisce la fusione tra fagosoma e lisosoma.

I macrofagi attivati invece sono in grado di indurre il killing intracellulare dei bacilli tramite soprattutto la produzione di enzimi lisosomali e radicali dell'ossigeno.

Qualora i batteri sopravvivano alla fagocitosi vengono trasportati dai fagociti ai linfonodi satelliti dove si sviluppa una reazione infiammatoria simile a quella parenchimale che determina la tumefazione ghiandolare (**linfadenopatia satellite**).

L'insieme del focolaio di flogosi parenchimale e della linfadenopatia collegati da fenomeni linfoangitici prende il nome di complesso primario.

I macrofagi inoltre funzionano anche da APC presentando gli Ag batterici processati tramite l'MHC II ai linfociti T CD4⁺ che si differenziano nei 2 sottotipi:

- **Th2** che determinano l'attivazione dei linfociti B con produzione di Ab che svolgono la funzione di opsonizzazione (non è ancora chiaro se questi Ab esercitino una funzione protettiva, anzi secondo alcuni la presenza di elevati titoli anticorpali è associata a prognosi sfavorevole in quanto si associa ad una riduzione della ICM)
- **Th1** che rilasciano IL2, CSF-GM e INF γ stimolano la risposta di tipo cellulomediato dando luogo ad una risposta di **ipersensibilità di tipo ritardato (DTH)** (l'INF determina la produzione di idrossilasi I che interagisce con la vitamina D che diventa calcitriolo che attiva il killing intracellulare dei macrofagi)

L'ipersensibilità di tipo ritardato si manifesta in genere dopo 4 settimane dall'infezione e determina una reazione di tipo specifico nei confronti del batterio rappresentata dalla formazione del **granuloma tubercolare o tubercolo**.

Un ruolo chiave nella formazione del granuloma è svolto dal TNF e dal CSF-GM che determina il richiamo di monociti dal circolo i quali si trasformano in macrofagi che a loro volta danno origine alle cosiddette cellule epitelioidi che sono elementi altamente attivati a funzione secretoria (enzimi, citochine, radicali ossidanti) e microbicida.

Il tubercolo risulta formato da:

- **Cellule epitelioidi** disposte a palizzata e in parte fuse tra di loro a formare cellule giganti multinucleate chiamate **cellule di Langhans**
- **Manicotto periferico di linfociti, plasmacellule e fibroblasti**

In genere il granuloma viene incapsulato da un processo di **fibrosi** cui può seguire la deposizione di sali di calcio che dà il caratteristico aspetto agli esiti radiologici della lesione (**evoluzione fibrocalcifica**).

All'interno del focolaio può anche crearsi una zona di necrosi tessutale (**necrosi caseosa**) in cui si crea un ambiente ostile alla sopravvivenza dei micobatteri.

Ciò avviene in condizioni in cui la carica microbica è elevata e si ha una maggiore produzione di TNF da parte dei macrofagi che vengono attivati dal lipoarabinomannano.

Il TNF determina l'esplosione ossidativa dei macrofagi che vanno in contro a necrosi e liberano enzimi litici e radicali dell'ossigeno che determinano la necrosi del tessuto parenchimale polmonare.

La formazione del granuloma con necrosi caseosa dipende da:

- Tossicità diretta di M.T.
- Citotossicità dei linfociti T CD8+ nei confronti dei macrofagi infettati
- Enzimi litici prodotti dalle cellule epitelioidei

La necrosi caseosa determina delle condizioni di riduzione del metabolismo dei bacilli (PH acido, acidi grassi a lunga catena, anaerobiosi) ed ha perciò lo scopo di distruggere il bacillo, ma determina anche delle lesioni parenchimali.

In queste condizioni i micobatteri possono soccombere dando origine ad una lesione sterile o possono crearsi delle condizioni di equilibrio per cui i batteri sopravvivono in condizioni di metabolismo molto torpido (murati vivi) anche per tutta la durata della vita del paziente e possono riattivarsi in particolari condizioni favorevoli.

La riattivazione delle lesioni quiescenti sta alla base del fenomeno di riattivazione endogena.

In una minoranza dei casi la capacità aggressiva dei batteri supera le capacità di difesa immunologiche e le lesioni non vengono circoscritte ma il materiale caseoso va in contro a **colliquazione** formando un materiale fluido che costituisce un ottimo materiale di coltura per M.T. che vi si moltiplica attivamente cosicché quando questo viene espulso attraverso le vie aeree si ha facilmente la diffusione dell'infezione nelle vie aeree e il contagio tramite l'espettorato.

Mentre la caseosi è un meccanismo di difesa che ha effetti positivi la colliquazione rappresenta un evento sfavorevole per il paziente in quanto con la formazione della caverna si modificano le condizioni di ossigenazione a livello del focolaio e si creano le condizioni favorevoli per la proliferazione dei batteri, inoltre tramite il drenaggio nel bronco si può avere la disseminazione ematogena.

Il materiale colliquato è più altamente infettivo ma viene anche più facilmente eliminato all'esterno tramite i bronchi.

In sostanza quindi il tipo di risposta dipende dal bilancio tra la produzione di TNF e INF γ :

- INF γ è fondamentale perché determina l'attivazione macrofagica e stimola l'immunità cellulare mediata (aspetto produttivo)
- TNF sta invece alla base della formazione della necrosi caseosa e quindi delle lesioni parenchimali (aspetto distruttivo)

la produzione di TNF dipende dalla carica bacillare:

- bassa carica bacillare: scarsa produzione di TNF e quindi assenza di lesioni polmonari
- elevata carica bacillare: alta produzione di TNF e quindi danno polmonare

il quadro clinico dipende dal bilancio tra:

- fattori negativi : necrosi caseosa che determina lesioni parenchimali
- fattori positivi: acquisizione di resistenza ed immunità

il determinarsi dell'ipersensibilità determina lo spartiacque tra 2 condizioni:

- condizione di recettività naturale (periodo primario) in cui la risposta M.T. è aspecifica
- condizione di ipersensibilità (periodo postprimario) in cui la risposta al M.T. è specifica e caratterizzata dalla DTH

clinica

il 90% dei soggetti che va in contro a infezione non presenta malattia, si instaura l'ipersensibilità tubercolinica e le lesioni decorrono in maniera asintomatica e si risolvono con un esito fibroso o fibrocalcifico che spesso costituisce un reperto radiografico accidentale.

Nel 5% dei casi si sviluppa la malattia nel periodo immediatamente successivo al contagio cioè nel periodo primario (**TBC primaria**) che generalmente si risolve spontaneamente.

Raramente la TBC primaria va in contro a complicazioni o a disseminazione per via broncogenica o ematogena dando luogo alla TBC miliare.

Nel restante 5% dei casi la malattia si manifesta nel periodo postprimario (**TBC postprimaria**) cioè a distanza di tempo anche molto lunga dal contagio.

La TBC postprimaria può derivare da una riattivazione delle lesioni in cui i bacilli sono rimasti in condizioni di latenza biologica (**riattivazione endogena**) o molto più raramente per una seconda infezione da parte di batteri provenienti dall'esterno (**reinfezione esogena**).

Le lesioni del periodo postprimario sono di tipo specifico, cioè non si ha la ripetizione del complesso primario, poiché i linfociti T sono già stati sensibilizzati al M.T. ma si forma subito il tubercoloma espressione della DTH.

In base al potere di resistenza acquisito l'organismo risponde con 2 forme diverse:

- **forma produttiva o miliatica** in caso di forte resistenza

è caratterizzata dalla formazione di un tubercoloma compatto che può presentare un centro caseoso ma che non ha alcuna tendenza ad espandersi ed è circoscritto da un vallo linfocitario e da una reazione fibroblastica che dà luogo ad una **evoluzione fibrosa o fibrocalcifica**.

- **forma essudativa** in caso di scarsa resistenza

è caratterizzata da tubercolomi ampi con tendenza all'estensione ed alla confluenza che presentano un'estesa area centrale di **necrosi caseosa** che non è circondata da una reazione fibrotica.

L'evoluzione non è verso la fibrosi ma verso la **colliquazione**.

Se l'estensione della necrosi determina l'erosione di un bronco, il materiale colliquato si fa strada verso l'esterno e si viene a creare una soluzione di continuo del parenchima polmonare denominata **caverna**.

Il transito del materiale caseoso attraverso i bronchi può dare luogo a **disseminazione broncogenica** dei bacilli nel parenchima polmonare.

Altre vie di disseminazione sono:

- **per continuità o contiguità** (a livello di sierose: pleura, pericardio e peritoneo)
- **per via linfatica**
- **per via ematica**

la disseminazione da origine alla **tubercolosi miliare** che è caratterizzata da lesioni di tipo tubercolare diffuse a tutto l'organismo e che coinvolgono soprattutto cervello, polmone, fegato, milza, reni, midollo osseo, ossa, pleura, pericardio e peritoneo.

I batteri provocano lesioni soprattutto in organi che presentano una elevata pressione parziale di ossigeno e quindi in particolare gli apici polmonari.

I quadri di presentazione clinica della malattia sono notevoli ed eterogenei in quanto condizionati dalla reattività del soggetto e dall'entità della carica infettante.

Sono presenti sintomi sistemici rappresentati da:

- **febbricola**
- **sudorazioni notturne**
- **anorresia**
- **perdita di peso**
- **mialgia**
- **astenia**

sintomi locali sono:

- **tosse secca e stizzosa** in caso di lesioni chiuse o **produttiva** in caso di lesioni aperte (caverne in fase di attività) con espettorato che può essere più o meno infettante
- **emoftoe o emottisi**, in condizioni di malattia avanzata in cui si ha erosione dei vasi bronchiali
- **dolore toracico di tipo pleurico** accentuato dal respiro profondo e dalla tosse (dovuto a pleurite tubercolare)
- **dispnea** anche in rapporto al dolore toracico che limita i movimenti respiratori

nella forma miliare sono presenti segni di insufficienza respiratoria acuta e di coinvolgimento extrapolmonare:

- irritazione meningea (cefalea e rigidità nucale)
- epatosplenomegalia
- ascite
- alterazioni renali

l'esame obiettivo nella forma primaria è negativo se il focolaio primario è piccolo e situato in periferia, se invece è superficiale e associato a notevole adenopatia si ha:

- **segno di Kramer** = ipofonesi interscapolovertebrale a livello C2-C4
- **segno di De La Camp** = ipofonesi sulle prime vertebre dorsali

nella tubercolosi postprimaria si ha nella fase iniziale una modesta **ipofonesi sottoclaveare** e **rantoli crepitanti** mentre nella fase avanzata si ha **ottusità**, **soffio bronchiale** e **rantoli bollosi o cavitari**.

Diagnosi

All'anamnesi va indagata la sede di provenienza del soggetto, le fonte eventuale di contatto e la frequenza di contatto, la presenza di eventuali malattie che possono aver portato ad un deficit di ICM, la eventuale terapia con immunosoppressori.

È molto importante indagare la presenza di infezione da HIV e la tossicodipendenza.

Di fronte ad un sospetto clinico vengono fatte indagini di I livello:

- test con tubercolina
- esame di espettorato (almeno 3 campioni al mattino a digiuno)
- Rx torace

La diagnosi di infezione viene fatta in base al **test alla tubercolina** che valuta la presenza di ipersensibilità verso derivati proteici purificati del batterio (**PPD**) attraverso iniezione intradermica (**test di Mantoux**).

La risposta viene valutata misurando il diametro maggiore dell'area di indurimento della cute che si sviluppa entro 48-72 ore:

- test positivo = diametro maggiore di 10 mm
- test negativo = diametro minore di 5 mm
- test dubbio = diametro compreso tra 5 e 10 mm

in quest'ultimo caso si procede all'allergometria tubercolinica che si basa sulla ricerca della reattività all'inoculo di dosi crescenti.

Si può avere la presenza di falsi negativi in condizioni di depressione dell'ICM o in alcune forme di TBC attiva in cui c'è un esaurimento di cellule infiammatorie.

Falsi negativi si possono avere anche in condizioni di anergia (perdita della memoria immunologica?) in particolare nell'anziano, in questo caso il test va ripetuto dopo 1-4 settimane in cui si può avere positivizzazione (conversione per effetto Pasteur di richiamo immunologico).

Vi possono anche essere reazioni positive di intensità abnormemente marcata sino al prodursi di un'escara nella sede di inoculo accompagnata da una adenopatia dei linfonodi satelliti, solo in questi casi particolari il test tubercolinico assume un valore diagnostico di malattia.

In genere infatti la positività al test tubercolinico indica l'infezione (pregressa o in atto) e non lo stato di malattia.

La diagnosi di malattia tubercolare viene fatta tramite la dimostrazione di M.T. nei fluidi biologici, in primo luogo l'espettorato, alternativamente il broncoaspirato, l'aspirato gastrico e il liquido pleurico.

Il liquido pleurico inoltre presenta linfocitosi e vi si può dosare l'adenosildeaminasi.

In caso di TBC miliare possono essere analizzati altri materiali come le urine in caso di interessamento renale.

È importante che non sia stata fatta una chemioterapia per escludere cause infettive diverse dalla TBC con antibiotici che hanno effetto anche sul M.T. perchè questo può condizionare la diagnosi.

Inizialmente viene fatto un **esame microscopico diretto** del materiale dopo colorazione con Ziehl-Neelsen che può dare origine a falsi negativi pertanto fatta la coltura.

La crescita lenta dei batteri rende necessario aspettare almeno 4 settimane prima di ottenere la risposta colturale che può comunque essere negativa anche in caso di malattia in atto in caso di lesioni tubercolari chiuse.

La dimostrazione del M.T. in coltura è importante perchè ne dimostra la vitalità e permette la diagnosi differenziale con micobatteri apici che possono dare un quadro simile.

In attesa della risposta dell'esame colturale viene intrapresa comunque la terapia.

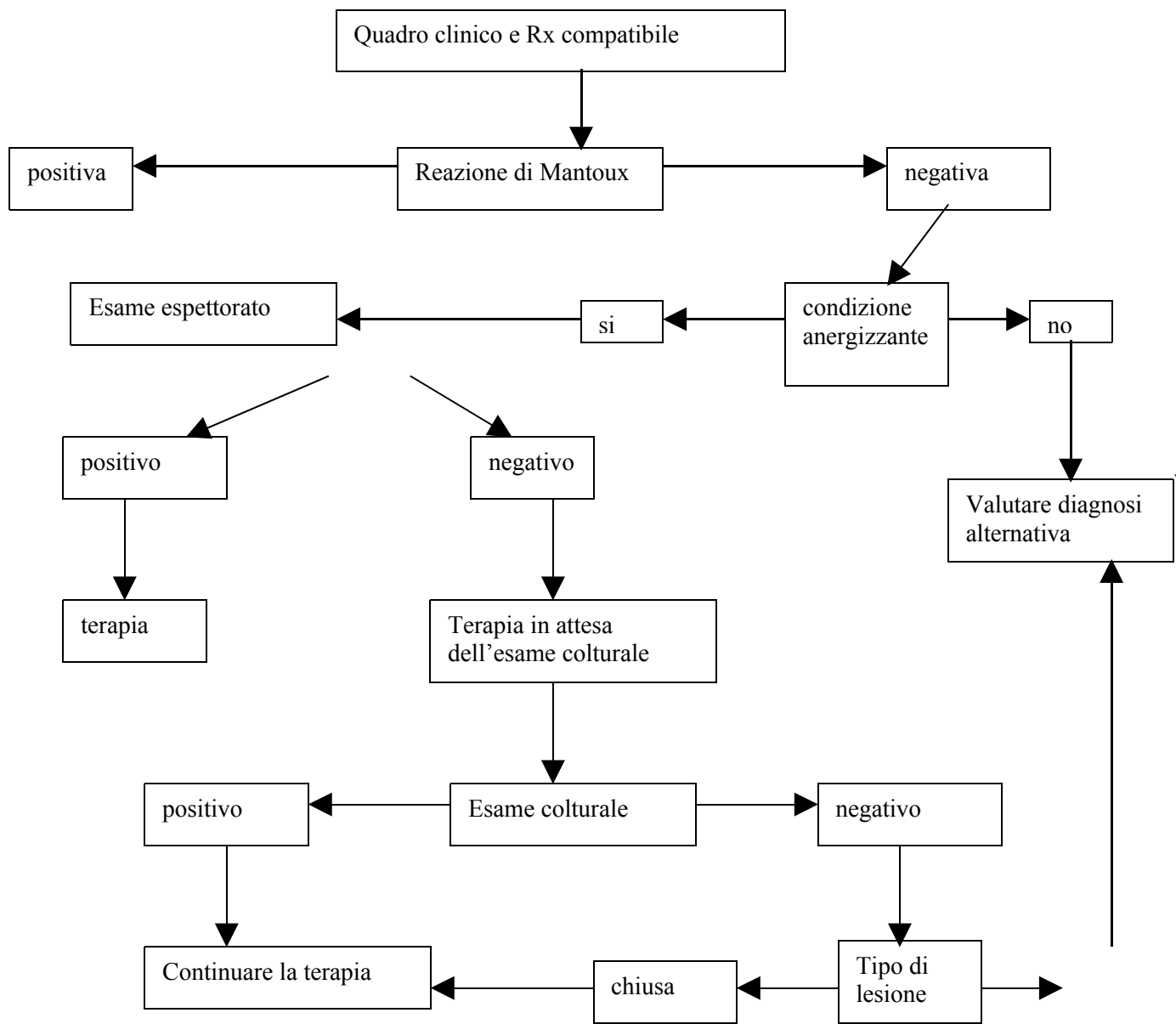
All'**Rx torace** la TBC primaria è caratterizzata dal corrispettivo radiologico del complesso primario:

- **opacità polmonare** dovuta al focolaio essudativo
- **ingrandimento dell'ombra ilare omolaterale** dovuta alla linfoadenopatia satellite
- **strie a partenza ilare** che si dirigono verso il focolaio corrispondenti alla linfoangite consensuale

nella TBC secondaria non sono presenti i segni del complesso primario e il quadro radiologico delle fasi iniziali può essere poco significativo.

Nelle forme circoscritte sono presenti **ombre micronodulari** soprattutto in regione apicale con gradi diversi di radiopacità in base alla componente necrotica e al grado di fibrosi.

Nelle forma miliari disseminate le ombre micronodulari sono diffuse a tutti i campi polmonari.



Indagini di II livello sono rappresentate da:

- **metodiche colturali rapide**
- **PCR su RNA** (non DNA che è presente anche nei bacilli morti)
- **TAC** che completa l'Rx torace

Terapia

In alcune categorie a rischio in caso di negatività alla tubercolina viene fatta la **vaccinazione** tramite inoculazione di ceppi attenuati di *M.bovis* (bacillo di Calmette e Guerin **BCG**) che induce lo stato di ipersensibilità.

Nei soggetti tubercolinopositivi a rischio può essere fatta un **chemiopprofilassi** con **isoniazide** per 6 mesi:

- familiari di pazienti con TBC
- soggetti immunodepressi per varie cause
- soggetti HIV positivi

l'isoniazide possiede però epatotossicità.

Il trattamento della TBC viene fatto con una combinazione di farmaci in genere:

- risoniazina
- pirazinamide
- streptomina
- rifampicina

la polichemioterapia serve a evitare la chemioresistenza cioè la selezione di ceppi resistenti ad un determinato farmaco data la frequenza di insorgenza di ceppi mutageni.

La terapia viene protratta per 9 mesi a causa della crescita lenta del batterio in modo da essere sicuri di avere sterilizzato tutte le lesioni.