



Primo nucleo tematico: Le patologie croniche polmonari e l'asma

Percorso di potenziamento-orientamento

“BIOLOGIA CON CURVATURA BIOMEDICA”

Dr. Domenico Marra

Specialista in Anestesia e rianimazione

Dr. Arnaldo Marra

Specializzando in Pneumologia e malattie dell'app. respiratorio

L'ASMA

L'Asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree, molto diffusa e con caratteristiche cliniche altamente variabili.

Interessa **circa 100-300 milioni** di persone nel mondo.

In Italia c'è una prevalenza del **4,5%** (**2,6 milioni** di persone) con una tendenza al progressivo incremento nel corso degli anni.

Può manifestarsi a qualsiasi età, ma ha maggiore frequenza in bambini e adolescenti.

Vista l'eterogeneità della patologia, viene effettuata una suddivisione in **"fenotipi d'asma"**:

- asma allergica
- asma non allergica
- asma ad esordio tardivo
- asma con ostruzione al flusso non reversibile
- asma correlato all'obesità



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



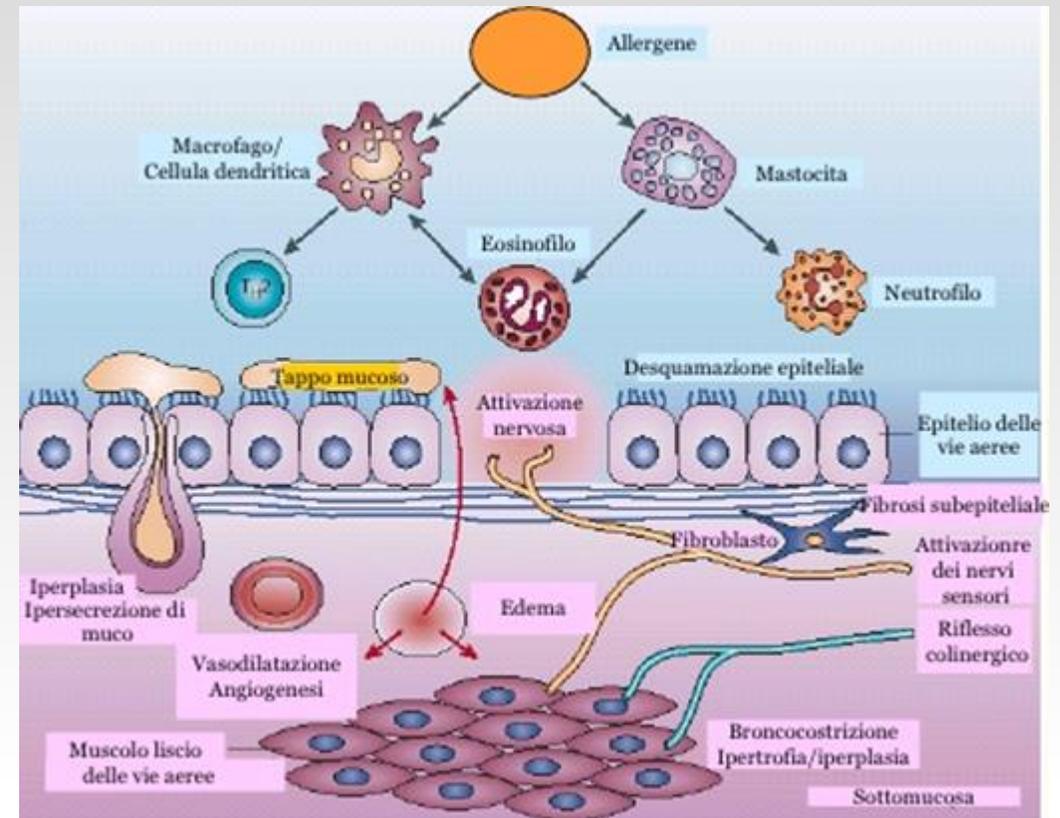
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Patogenesi

I meccanismi patogenetici sono molto complessi e comprendono l'interazione di varie cellule e strutture anatomiche, tra cui:

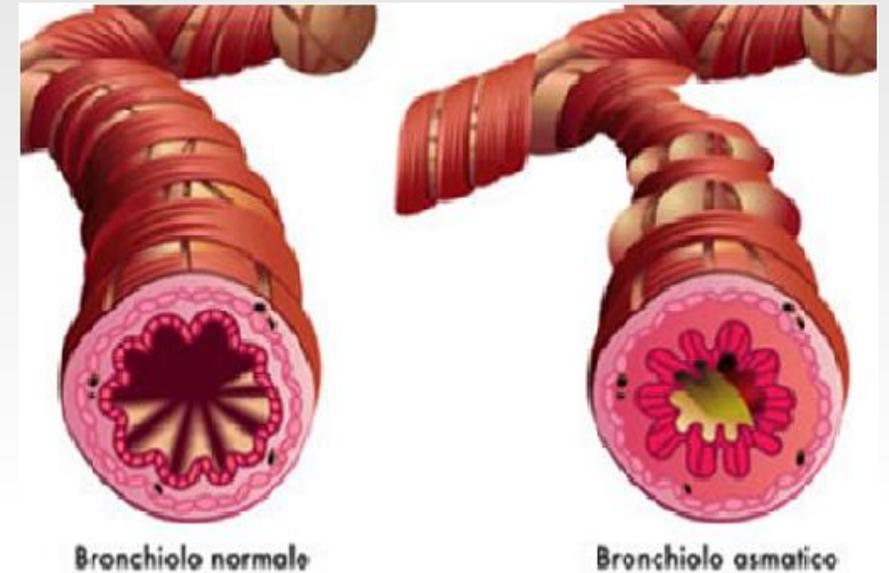
- **cellule infiammatorie** (eosinofili, neutrofilo, macrofagi, linfociti e mastociti) e **mediatori infiammatori** (citochine, chemochine, istamina)
- **epitelio e muscolatura bronchiale**
- **ghiandole mucipare**
- **vasi sanguigni**
- **nervi sensoriali e motori**



Patogenesi

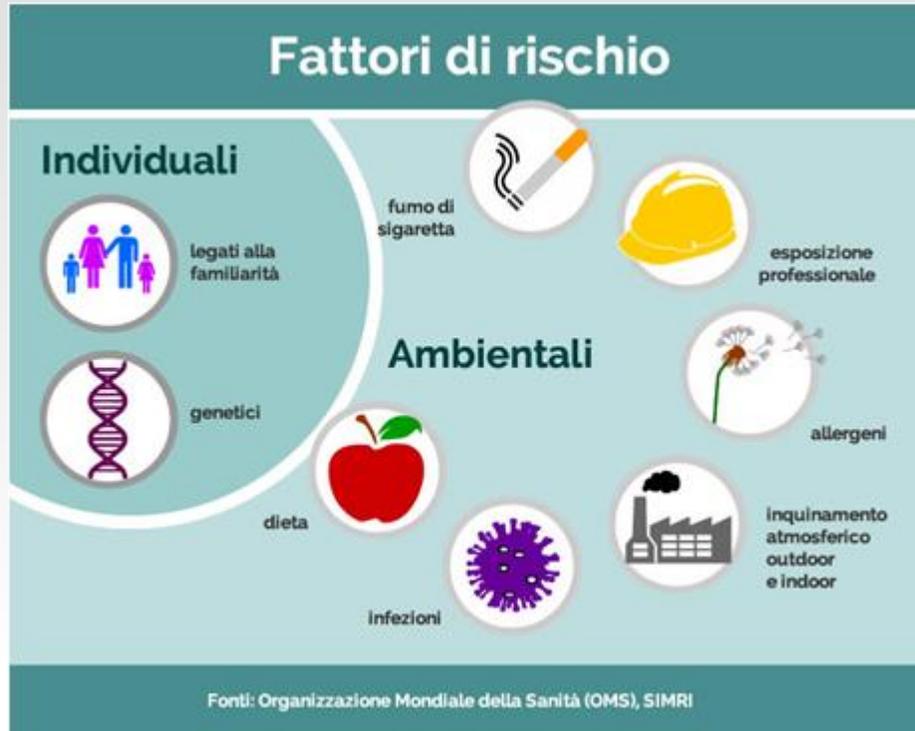
I bronchi dei pazienti asmatici, come effetto dell'inflammazione cronica, presentano un insieme di **alterazioni fisiopatologiche**:

- Iperplasia delle ghiandole mucipare e ipersecrezione di muco
- Fibrosi della membrana basale
- Iperplasia e ipertrofia della muscolatura bronchiale
- Sfaldamento dell'epitelio delle vie aeree
- Aumentato flusso ematico
- Sensibilizzazione delle terminazioni nervose



Patogenesi

Fattori individuali e ambientali si intrecciano tra loro. Esiste infatti una predisposizione familiare o genetica a sviluppare la patologia, ma è necessaria anche l'esposizione a fattori ambientali.



L'asma allergica (o atopica) spesso si associa ad altre patologie come la **rinite allergica** e la dermatite atopica (**eczema**) a causa di un'aumentata produzione di immunoglobuline di classe E (**IgE**) specifiche verso un determinato allergene.

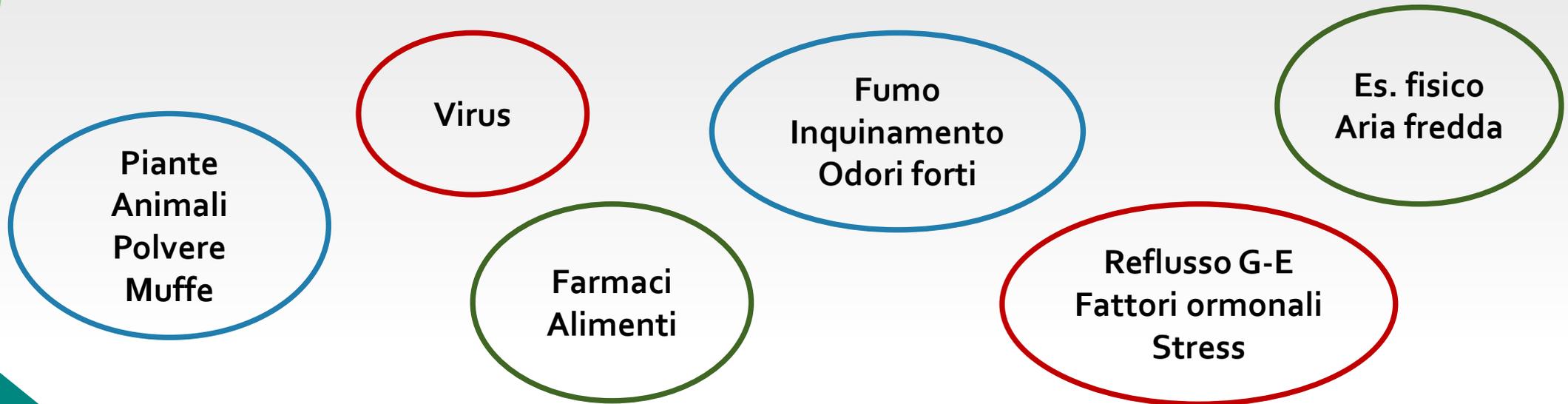
Piante e pollini
Acarì della polvere
Animali domestici
Spore fungine



Fattori scatenanti

A causa dell'inflammatione cronica si viene a creare uno stato di **iperreattività** bronchiale, cioè una maggiore predisposizione dei bronchi a contrarsi in seguito all'esposizione a vari stimoli, con conseguente **ostruzione** al flusso di aria. Alla broncocostrizione si aggiungono anche l'edema, la congestione vascolare e l'occlusione delle vie aeree dovuta alle secrezioni.

Sono molti gli agenti in grado di scatenare una riacutizzazione o crisi asmatica:



Sintomi

La tipologia di sintomi che può colpire i soggetti è altamente eterogenea, così come la durata che può variare da pochi minuti a diversi giorni. La risoluzione può avvenire dopo l'assunzione della terapia o spontaneamente.

Tra i più frequenti:

TOSSE: con o senza espettorato, che spesso peggiora nelle ore notturne o dopo attività fisica.

DISPNEA: riferita come respiro corto, difficoltà o fatica respiratoria.

RESPIRO SIBILANTE: rumore generato dal passaggio di aria attraverso le vie bronchiali ristrette.

COSTRIZIONE TORACICA: intesa come un senso di peso sul petto.



Diagnosi

Dopo un'accurata **anamnesi personale e familiare** e un attento **esame obiettivo**, nel sospetto di asma è indispensabile eseguire la spirometria.

La **SPIROMETRIA** è una prova di funzionalità respiratoria che misura i flussi e i volumi polmonari durante l'inspirazione e l'espiazione, sia durante la respirazione normale sia effettuando il massimo sforzo.

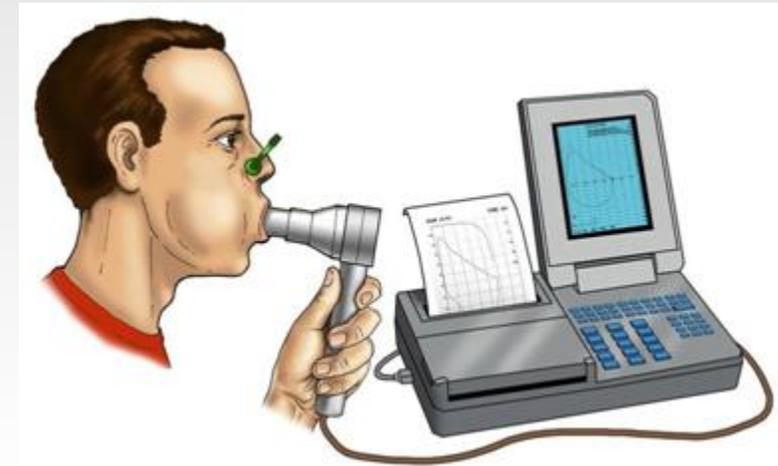
I seguenti indici risultano solitamente ridotti:

FEV₁ : massimo volume di aria emesso nel primo secondo durante una espirazione forzata

FVC (capacità vitale forzata): massimo volume di aria che può essere soffiato durante un'intera espirazione forzata

FEV₁/FVC (indice di Tiffeneau): rapporto tra i precedenti volumi

PEF: massimo picco di flusso espiratorio

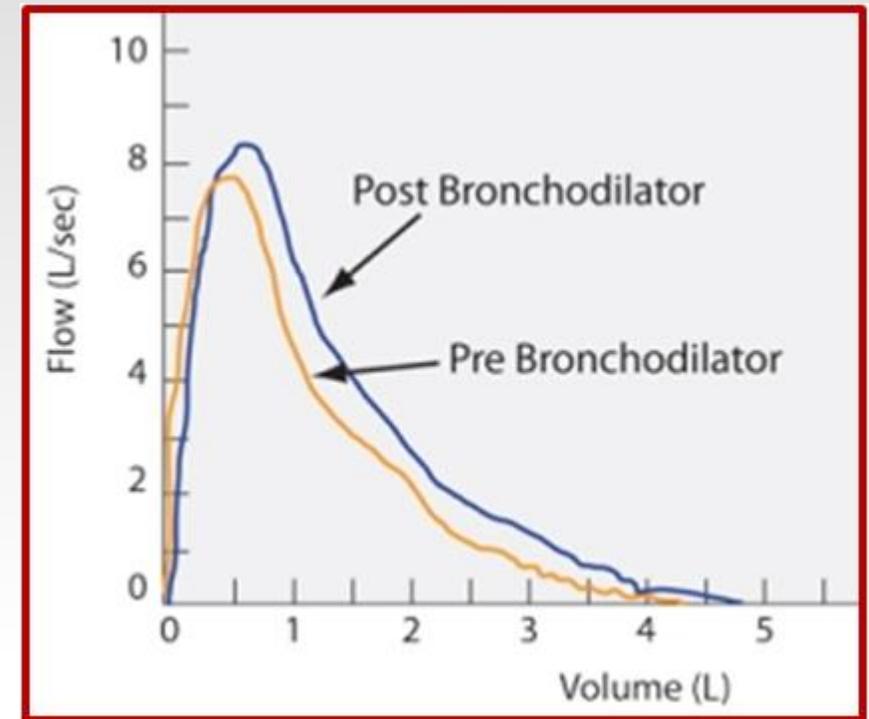


Diagnosi

Negli asmatici si riscontra frequentemente un deficit ventilatorio **ostruttivo** dovuto all'aumento delle resistenze al flusso d'aria attraverso i bronchi. Più le vie aeree sono ristrette, minori saranno i flussi e i volumi di aria che il paziente riesce ad espirare.

È molto utile ai fini della diagnosi effettuare il **test di reversibilità**, ovvero ripetere la spirometria dopo circa 15 minuti dall'inalazione di un farmaco broncodilatatore.

Se il **FEV₁** aumenta di almeno 200 ml e del **12%** rispetto al valore precedente, il test si considera positivo e questo miglioramento è altamente suggestivo di asma.



Diagnosi

Nelle fasi stabili di malattia, la spirometria può presentarsi perfettamente normale pertanto potrebbe essere necessario eseguire il **test alla metacolina**. L'inalazione di questa sostanza a dosi crescenti determina, negli asmatici, una risposta contrattile dei bronchi precoce e amplificata rispetto ai sani.



Nelle forme di asma allergica i **prick test** mettono in evidenza le reazioni di ipersensibilità immediata ad uno o più allergeni.

L'aumentata produzione di immunoglobuline di classe E specifiche, legandosi con l'allergene posto sulla superficie cutanea, stimola entro 15-20 minuti il rilascio di istamina con conseguente formazione di un **pomfo**.

Questo test può essere utile ad evitare, quando possibile, l'esposizione agli allergeni in questione.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Dentisti
Reggio Calabria

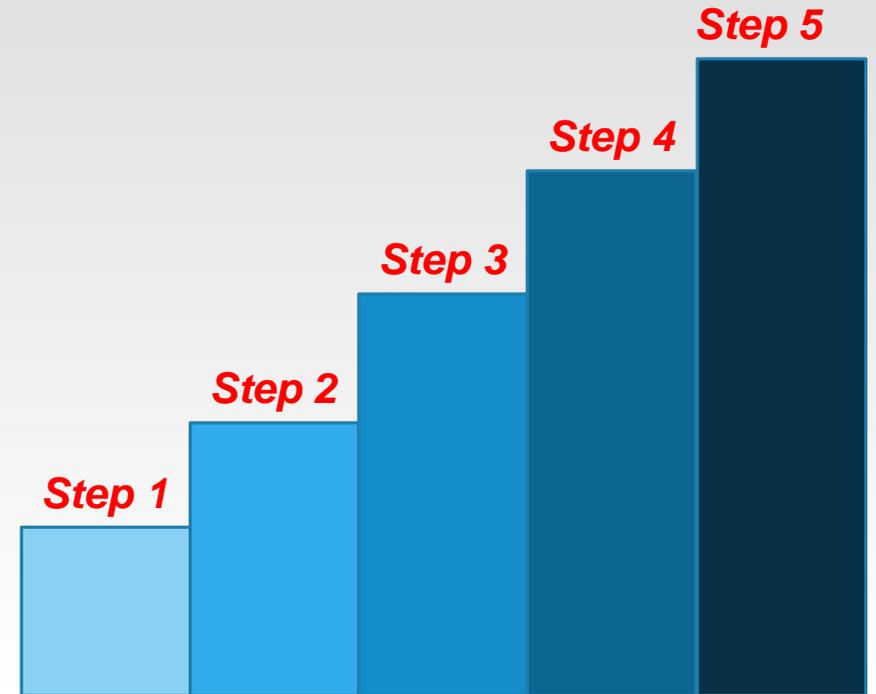
Terapia

I farmaci a disposizione permettono, nella maggior parte dei casi, di raggiungere gli **obiettivi** terapeutici:

- ottenere un buon controllo dei **sintomi**
- ridurre il rischio di **riacutizzazioni** future
- prevenire l'insorgenza di **ostruzione irreversibile**
- minimizzare gli **effetti collaterali** dei farmaci
- migliorare la **qualità della vita**

Sono previste **5 classi** (o step) di gravità che prevedono diversi tipi di trattamento.

Nel corso del tempo è possibile il passaggio da uno step all'altro di terapia, sia in un senso che nell'altro, in base allo stato della patologia.



Terapia

Esistono varie classi di farmaci molto spesso utilizzati in associazione:

- **broncodilatatori inalatori (β_2 -agonisti, antimuscarinici):** agiscono stimolando il rilassamento della muscolatura bronchiale, migliorando il flusso di aria e quindi i sintomi. Nelle crisi asmatiche gravi rappresentano dei farmaci salvavita.
- **corticosteroidi (inalatori o sistemici):** riducono il numero e l'attivazione delle cellule infiammatorie, agendo quindi sulla patogenesi e rappresentando dei farmaci fondamentali nel controllo della malattia.
- **antileucotrienici:** essendo i leucotrieni dei mediatori che promuovono l'infiammazione, questi farmaci, bloccando il loro recettore d'azione, determinano un beneficio clinico.
- **farmaci biologici:** anticorpi bloccanti un bersaglio specifico. Sono molto costosi e si utilizzano in gruppi selezionati di pazienti che non rispondono alle terapie classiche.



Terapia

Consigli “non farmacologici” per i pazienti:

- evitare l’esposizione, se possibile, a fattori scatenanti (tra cui il fumo di sigaretta)
- praticare una regolare attività fisica
- perdere peso, laddove necessario
- annotare i sintomi e la loro variabilità nel tempo in un “diario personale”
- effettuare periodici controlli per eventuali modifiche terapeutiche (*step up* o *step down*)

Talvolta le **comorbilità** contribuiscono ai sintomi respiratori, pertanto è fondamentale individuarle e trattarle.

Tra le più frequenti si sottolineano **la rinosinusite, l’obesità, il reflusso gastroesofageo e i disturbi dell’umore.**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



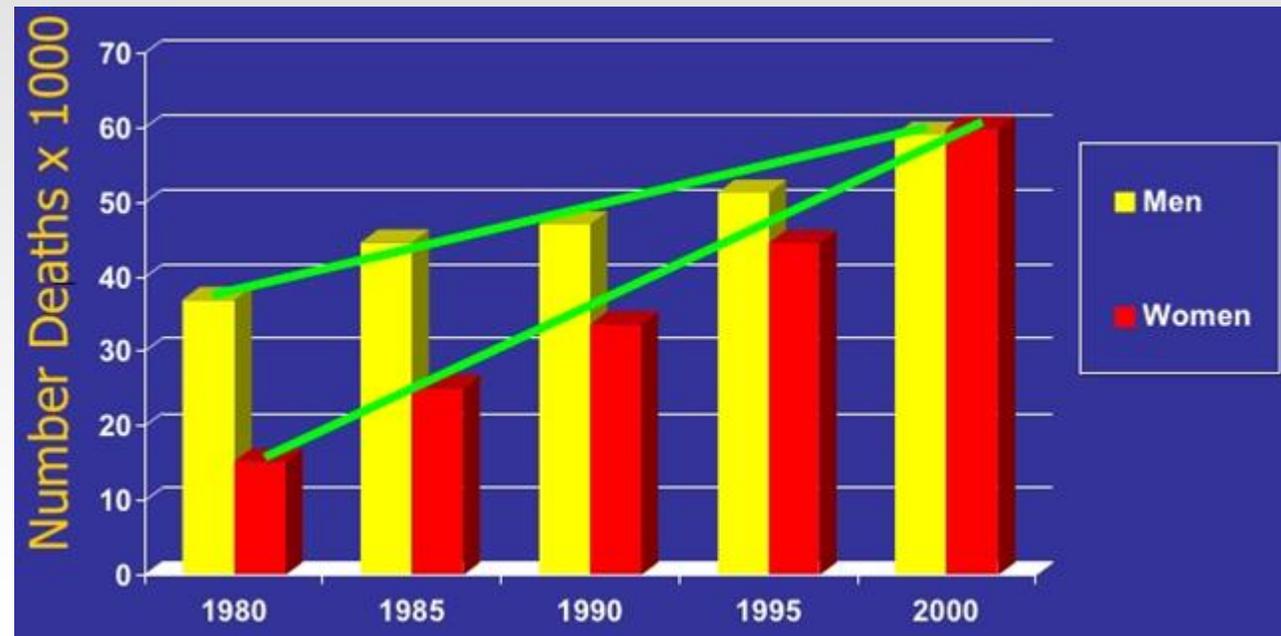
LA BPCO

La **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** è una patologia diffusa caratterizzata dalla persistenza di sintomi respiratori e di ostruzione al flusso a causa di alterazioni bronchiali e/o polmonari.

Si calcola che nel mondo colpisce quasi **400 milioni** di persone, rappresentando la **quarta causa di morte** nei paesi industrializzati.

È altamente più frequente in **fumatori ed ex-fumatori** e in persone con **più di 40 anni**.

Si stima che la mortalità tenderà ad aumentare nei prossimi anni a causa degli effetti del fumo di sigaretta, dell'inquinamento e dell'aumento della vita media.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Patogenesi

Il principale fattore responsabile della BPCO è il **fumo di sigaretta** e, in misura minore, **l'inquinamento ambientale** e **l'esposizione occupazionale**.

Vi è un'influenza anche della **predisposizione genetica** che modula la reazione dell'apparato respiratorio in seguito all'esposizione a questi agenti.

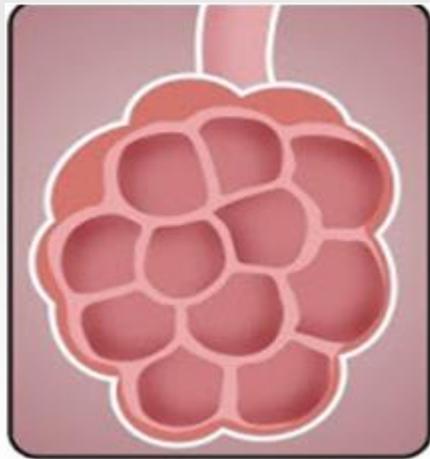
A livello anatomico-patologico si verificano vari meccanismi come:

- **attivazione cellule e mediatori infiammatori:** soprattutto macrofagi, neutrofili e linfociti e, meno frequentemente eosinofili.
- **stress ossidativo:** le sostanze ossidanti vengono sia prodotte direttamente dall'inalazione di agenti nocivi, sia dalle cellule infiammatorie attivate.
- **disequilibrio proteasi-antiproteasi:** le proteasi, e la loro azione di degradazione del tessuto connettivo polmonare, prevalgono sul sistema difensivo rappresentato dalle antiproteasi.
- **fibrosi peribronchiale e interstiziale:** queste alterazioni sono state riscontrate in fumatori ancora prima dell'insorgenza di sintomi.

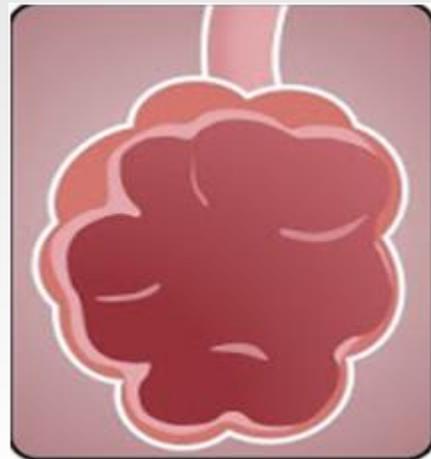


Patogenesi

L'enfisema e la bronchite cronica rappresentano il risultato fisiopatologico di queste alterazioni. Per definire la **BPCO** però devono sempre essere associate ad una **limitazione del flusso aereo**, dimostrata con la spirometria. La prevalenza dell'uno o dell'altro aspetto è altamente variabile nei pazienti con BPCO.



normale



patologico

Per **ENFISEMA** si intende la dilatazione irreversibile degli spazi alveolari per distruzione del **parenchima polmonare** con perdita dell'elasticità e conseguente intrappolamento di aria all'interno degli alveoli.

Oltre all'ostruzione al flusso questo determina anche la perdita di vasi sanguigni, essenziali per gli scambi dei gas.

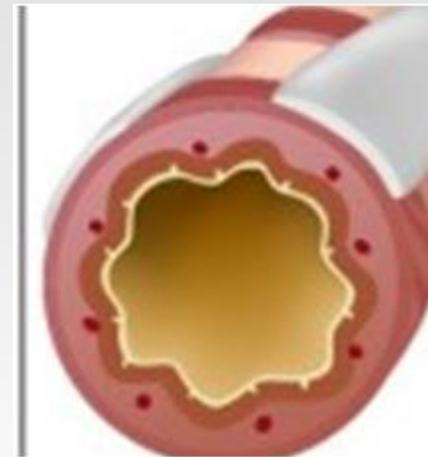


Patogenesi

Per **BRONCHITE CRONICA** si intende la presenza di tosse ed espettorato per la maggior parte del giorno, per almeno 3 mesi l'anno e per 2 anni consecutivi.

Nei **bronchi e bronchioli** l'ipertrofia della muscolatura, l'aumentata produzione di muco, l'edema e la fibrosi peribronchiale sono alterazioni strutturali che determinano la sintomatologia e contribuiscono, soprattutto a livello delle vie aeree più distali (bronchioli con diametro < 2 mm), all'ostruzione al flusso d'aria.

Sono inoltre fattori predisponenti allo sviluppo di infezioni respiratorie.



normale



patologico



Sintomi

L'insorgenza dei sintomi è solitamente subdola e spesso porta tardivamente i pazienti a rivolgersi al medico. Ciò è dovuto sia all'attribuzione dei sintomi all'effetto del fumo di sigaretta, sia alle caratteristiche **lentamente progressive** della patologia stessa. In certi casi è invece un improvviso peggioramento del quadro clinico, chiamato **riacutizzazione**, a destare preoccupazione.

I sintomi più frequenti sono:

TOSSE: inizialmente può essere intermittente, poi presente per la maggior parte del giorno

DISPNEA: inizialmente insorge per sforzi intesi, poi per sforzi lievi o a riposo

ESPETTORATO: di quantità e caratteristiche variabili, talvolta denso e di difficile emissione

ASTENIA, PERDITA DI PESO E INAPPETENZA: comuni nelle fasi più avanzate della patologia

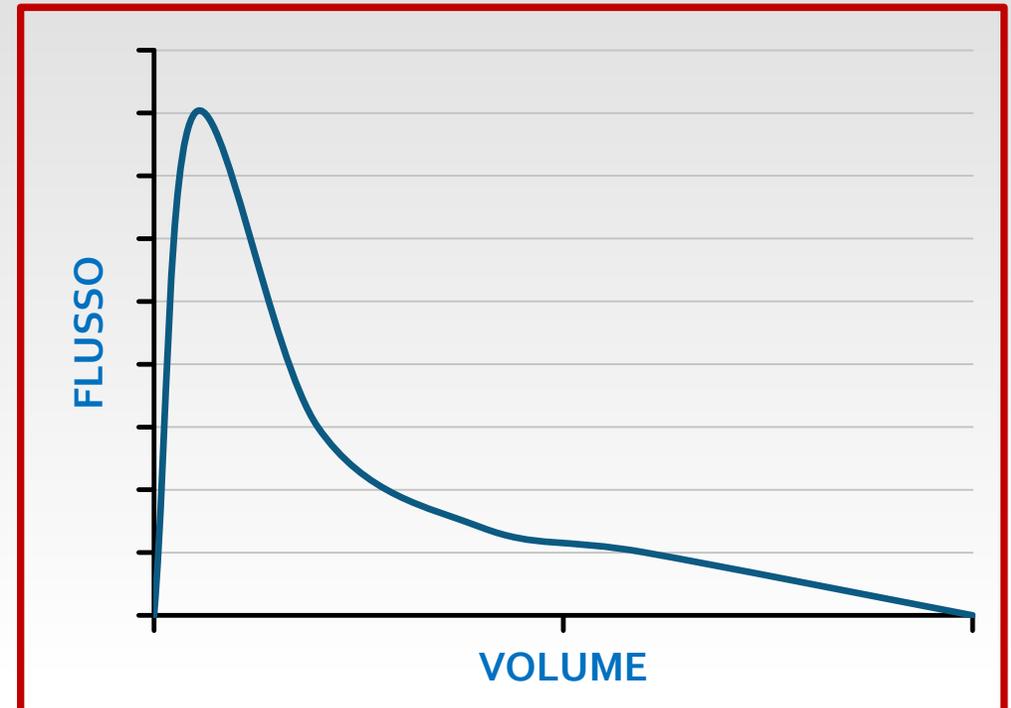


Diagnosi

Nei pazienti che riferiscono una forte abitudine al fumo, attuale o pregressa, che manifestano dei sintomi respiratori cronici, è opportuno sospettare la BPCO.

La spirometria è indispensabile per individuare un'ostruzione al flusso e quindi fare la diagnosi. In questi casi l'indice di Tiffeneau, cioè il rapporto tra il volume di aria eliminato nel primo secondo di un'espirazione forzata (FEV_1) e il volume totale espirato (FVC), è sempre inferiore a 0,7.

La concavità rivolta verso l'alto della curva flusso-volume durante l'espirazione forzata è tipico delle sindromi ostruttive.



Diagnosi

Il test di reversibilità nella BPCO non mostra variazioni significative e **l'ostruzione persiste anche dopo l'inalazione del broncodilatatore.**

Si ha inoltre un aumento del **volume residuo (VR)**, cioè di quella quota di aria che rimane "intrappolata" all'interno dei polmoni al termine di un'espirazione massimale. Per misurare questo indice però non è sufficiente la spirometria ma bisogna ricorrere ad altre metodiche (pletismografia, wash out dell'azoto o diluizione dell'elio) che quantificano i volumi non mobilizzabili.

Quando la patologia progredisce e l'apparato respiratorio non è più in grado di garantire un adeguato apporto di ossigeno, si instaura la condizione di **insufficienza respiratoria** (all'emogasanalisi arteriosa la $pO_2 < 60$ mmHg).

emogasanalisi arteriosa

Parametro	Valori normali
pH	7,35 - 7,45
pO_2	80 - 100 mmHg
pCO_2	35 - 45 mmHg
HCO_3^-	22 - 26 mmol/L



Classificazione

Una volta stabilita la presenza spirometrica di ostruzione, si stima la sua gravità sulla base del valore del **FEV₁**.

Tale volume va considerato dopo l'inalazione del broncodilatatore.

Grado di ostruzione	FEV ₁
lieve	≥ 80%
moderato	tra 50% e 79%
severo	tra 30% e 49%
molto severo	< 30%

Rispetto allo stato basale della patologia, possono presentarsi delle **riacutizzazioni**, ovvero dei peggioramenti acuti dei sintomi respiratori, causati da infezioni virali o batteriche, da inquinamento o da fattori sconosciuti.

In corso di tali eventi la funzione respiratoria si riduce e, dopo la risoluzione, non sempre torna al valore di partenza.



Classificazione

Secondo le linee guida GOLD è prevista una suddivisione in **4 classi** (A, B, C e D) sulla base della combinazione di due fattori: il numero di **riacutizzazioni** nell'ultimo anno e l'entità dei **sintomi**.

L'**mMRC** e il **CAT** sono due questionari che permettono sia di quantificare i sintomi del paziente, attribuendo ad essi un punteggio, sia di valutare l'effetto di una terapia.

L'utilità clinica di questa classificazione sta nella possibilità di orientare il trattamento medico sulla base della classe in cui rientra la BPCO.

Riacutizzazioni > 1
(o 1 con ricovero)

Riacutizzazioni 0-1
(senza ricovero)

C	D
A	B

mMRC 0-1
CAT < 10

mMRC > 1
CAT ≥ 10



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Dentisti
REGGIO CALABRIA

Terapia

Effettuata la diagnosi e la classificazione della patologia si decide la tipologia di trattamento ponendo i seguenti **obiettivi**:

- migliorare i **sintomi** e la **tolleranza all'esercizio fisico**
- ridurre il numero e la gravità delle **riacutizzazioni**
- migliorare la **qualità della vita**

Indipendentemente dalla terapia farmacologica scelta e visti i numerosi **dispositivi inalatori** disponibili, è essenziale che il paziente abbia ben compreso la corretta tecnica di assunzione del farmaco per garantire la migliore efficacia del trattamento e ridurre gli effetti collaterali.



Terapia

Il primo provvedimento essenziale è quello di **smettere di fumare** in modo da rallentare precocemente il decorso della patologia. Su tossicità e sicurezza delle sigarette elettroniche non ci sono ancora dei dati sufficienti.



Le classi farmacologiche più utilizzate nella BPCO sono:

- **broncodilatatori inalatori** (β_2 -agonisti e antimuscarinici): spesso usati in associazione, riducono le resistenze al flusso, migliorano i sintomi e la tolleranza all'esercizio fisico e riducono il rischio di riacutizzazioni.
- **corticosteroidi inalatori**: utilizzati in associazione ai broncodilatatori, sono più indicati nei pazienti maggiormente sintomatici e con frequenti riacutizzazioni.
- **corticosteroidi sistemici e antibiotici**: indicati in corso di riacutizzazioni soprattutto se severe e accompagnate da segni indicativi di infezione batterica (es. espettorato purulento).
- **mucolitici e antiossidanti**: possono contribuire a ridurre le riacutizzazioni.



Terapia

- nei pazienti con insufficienza respiratoria è indispensabile l'**ossigenoterapia** a lungo termine. In pazienti con grave ipercapnia (cioè aumento dell'anidride carbonica) può essere necessaria la **ventilazione meccanica non invasiva**. Questi due trattamenti sono in grado di ridurre la mortalità.
- le **vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica** sono raccomandate in quanto riducono l'incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie.
- la **riabilitazione respiratoria** riduce i sintomi, migliora la tolleranza all'esercizio fisico e riduce il rischio di ospedalizzazione. Comprende un insieme di vari interventi tra cui l'allenamento all'esercizio, il drenaggio delle secrezioni, la coordinazione respiratoria, le informazioni sulla patologia e sull'autogestione.
- **supporto nutrizionale** in pazienti malnutriti.
- **intervento chirurgico o endoscopico** in pazienti selezionati.



ASMA

BPCO

Solitamente in infanzia e adolescenza	Età di insorgenza	Solitamente dopo i 40 anni
Variabili nel tempo	Sintomi	Cronici e progressivi
Principalmente i bronchi	Sede della patologia	Bronchi, bronchioli e parenchima polmonare
Eosinofili, mastociti e linfociti	Cellule infiammatorie più frequenti	Neutrofili e macrofagi
Storia familiare o personale di allergia	Fattori anamnestici più rilevanti	Abitudine al fumo
Variabile e reversibile	Ostruzione alla spirometria	Persistente e non completamente reversibile
Tipicamente stabile se ben trattata	Decorso	Progressivo

