

Comprende versione

**ebook**



# Manuale di **Pneumologia**

A cura di

Enrico Maria **Clini**

Girolamo **Pelaia**





# Manuale di Pneumologia

a cura di  
Enrico Maria **Clini**  
Girolamo **Pelaia**



Manuale di Pneumologia  
*A cura di*  
E.M. Clini, G. Pelaia  
Copyright © 2017, EdiSES S.r.l. – Napoli

*Edizione estratta, rivista e aggiornata sulla base di*  
Trattato di Malattie Respiratorie  
*A cura di*  
L.M. Fabbri, S.A. Marsico  
Copyright © 2013, EdiSES S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2021 2020 2019 2018 2017

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale,  
del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*  
L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere  
il permesso di riproduzione del materiale di cui non è tito-  
lare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti  
gli eventuali aventi diritto*

*Fotocomposizione*  
ProMediaStudio di A. Leano

*Fotoincisione e stampa*  
Petruzzi S.r.l.  
Via Venturelli, 7/B – 06012 – Città di Castello (PG)

*Per conto della*  
EdiSES S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli  
Tel. 081/7441706-07 Fax 081/7441705

www.edises.it                      info@edises.it

ISBN 978 88 7959 952 8

# Prefazione

La nascita di un nuovo libro di testo di Medicina Generale o Specialistica rappresenta sempre un momento magico di sintesi di una materia che è in continua evoluzione. Richiede, quindi, un grande lavoro di studio e selezione critica della letteratura da parte dei singoli Autori e dei Curatori, che devono dare omogeneità al testo, e il difficile filtro delle conoscenze scientifiche con l'esperienza acquisita nella pratica clinica quotidiana.

I nostri Allievi Professori Enrico Clini e Girolamo Pelaia hanno preso e portato a termine l'impegno di curare l'aggiornamento e la revisione del Trattato di Malattie Respiratorie da noi pubblicato nel 2013, cooptando nell'opera la crema della pneumologia italiana e delle discipline affini. Il testo è completo, ben organizzato e copre gli argomenti essenziali inerenti la clinica di malattie respiratorie, i loro rapporti con le malattie concomitanti e i relativi aspetti organizzativi e normativi.

Il duro lavoro ha portato ad un testo decisamente più moderno, più fruibile da parte non solo degli studenti dei Corsi di Laurea di Medicina e Chirurgia e Scienze infermieristiche, ma anche dei medici in formazioni afferenti alle Scuole di Specializzazione, in particolare di Malattie Respiratorie, Chirurgia Toracica, Medicina Interna e Cardiologia.

Il sogno di ogni maestro universitario è di essere superato dal proprio allievo. Siamo grati ai Professori Enrico Clini e Girolamo Pelaia per aver realizzato questo sogno non solo aggiornando ma anche revisionando il Trattato da noi pubblicato nel 2013.

Questo Manuale comprende sia tutto quello che il discente di malattie respiratorie deve sapere sia spunti di metodologia scientifica, per esempio su come mantenersi aggiornato, consultare le biblioteche elettroniche, utilizzare i motori di ricerca online. Porgiamo le nostre congratulazioni per l'eccellente lavoro svolto ai Curatori e agli Autori e rivolgiamo un caloroso augurio di buoni lettura e studio ai lettori.



Leonardo M. Fabbri



Serafino Marsico

## ► Materiale di supporto per i docenti

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito [www.edises.it](http://www.edises.it), previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato Power Point.

# Autori

## Carlo Agostini

Dipartimento di Medicina - DIMED  
Università degli Studi di Padova

## Carlo Albera

Dipartimento di Scienze cliniche e biologiche  
SSD - Interstiziopatie e Malattie rare del Polmone  
Università degli Studi di Torino

## Raffaele Antonelli Incalzi

Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Centro Integrato di Ricerca - CIR  
Università "Campus Bio-Medico" di Roma

## Elena Bacci

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Critica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
Università degli Studi di Pisa

## Lorenzo Ball

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e  
Diagnostiche Integrate -DISC  
Università degli Studi di Genova

## Simonetta Baraldo

Dipartimento di Scienze Cardiologiche,  
Toraciche e Vascolari  
Azienda Ospedaliera di Padova  
Università degli Studi di Padova

## Bianca Beghé

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Materno-Infantili e dell'Adulto  
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena,  
Policlinico  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

## Andrea Bianco

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e  
Respiratorie  
Università degli Studi della Campania

## Francesca Bigazzi

Dipartimento di Medicina Interna  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Università degli Studi di Firenze

## Matteo Bonini

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"  
National Heart and Lung Institute  
Imperial College London

## Maria Rosaria Bonsignore

Dipartimento Biomedico, Medicina Interna e  
Specialistica - DIBIMIS  
Università degli Studi di Palermo

## Piera Boschetto

Dipartimento di Scienze Mediche  
Università degli Studi di Ferrara

## Cesare Braggion

Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica  
Dipartimento Specialistico Interdisciplinare  
Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer

## Silvia Bresci

Unità Adulti Fibrosi Cistica  
SOD di Malattie Infettive e Tropicali  
AOU Careggi, Firenze

**Caterina Bucca**

Dipartimento di Scienze Mediche  
SC Pneumologia  
Città della Salute e della Scienza, Torino  
Università degli Studi di Torino

**Giorgio Walter Canonica**

Centro Medicina Personalizzata: Asma e Allergologia  
Humanitas Research Hospital  
Rozzano, Milano

**Paolo Carlucci**

UO Pneumologia  
Ospedale San Paolo, Milano  
ASST Santi Paolo e Carlo di Milano  
Clinica di Malattie Respiratorie  
Università degli Studi di Milano

**Laura Carrozzi**

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Critica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
Università degli Studi di Pisa

**Lucio Casali**

Già Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato  
Respiratorio presso l'Università degli Studi di  
Perugia, sede di Terni

**Mario Cazzola**

Dipartimento di Medicina dei Sistemi  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

**Alessandro Celi**

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Critica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
Università degli Studi di Pisa

**Stefano Centanni**

UOC di Pneumologia, Ospedale San Paolo  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Milano

**Stefania Cerri**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Materno-Infantili e dell'Adulto  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena,  
Policlinico  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Matteo Cesari**

Institut du Vieillissement, Université de Toulouse III  
Paul Sabatier, Gérontopôle Centre Hospitalier  
Universitaire de Toulouse  
INSERM UMR 1027, Toulouse

**Lucia Cestelli**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Firenze

**Alfredo Chetta**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma  
Università degli Studi di Parma

**Enrico Maria Clini**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Materno-Infantili e dell'Adulto  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena,  
Policlinico  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Marco Contoli**

Dipartimento di Scienze Mediche  
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara

**Lorenzo Corbetta**

SOD di Broncologia diagnostico-interventistica  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Università degli Studi di Firenze

**Angelo Guido Corsico**

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica  
Università di Pavia - SC Pneumologia  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

**Mariano Edoardo Crapa**

Specialista in Medicina dello Sport e dell'esercizio  
fisico  
Federazione Italiana Scherma  
Federazione Medico Sportiva Italiana

**George Cremona**

Unità Funzionale di Pneumologia e Fisiopatologia  
Respiratoria  
Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano

**Naile De Almeida Neves**

UO Medicina Generale-Pneumologia  
Policlinico di Abano Terme, Padova

**Giuseppe Di Maria**

Dipartimento di Biomedicina  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Catania

**Leonardo Michele Fabbri**

Già Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio e di Medicina Interna presso l'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Giovanni Ferrara**

Dipartimento di Medicina Respiratoria ed Allergologia  
Ospedale Universitario Karolinska  
Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia

**Alessandro Maria Ferrazza**

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**Alessandro Giuseppe Fois**

Dipartimento di Medicina Clinica, Sperimentale e Oncologica  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

**Maria Pia Foschino Barbaro**

Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Foggia

**Stefano Gasparini**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti"  
Università Politecnica delle Marche

**Giuseppe Girbino**

Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali  
Sezione di Malattie Respiratorie  
Università degli Studi di Messina

**Fabrizio Luppi**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Policlinico  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Sveva Maggiolini**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Clinica Pneumologica  
Ospedale San Gerardo di Monza  
Università degli Studi di Milano-Bicocca

**Mario Malerba**

Dipartimento di Medicina Traslazionale  
Università degli Studi del Piemonte Orientale,  
Novara

**Emilio Marangio**

Già Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli Studi di Parma

**Letizia Marconi**

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica  
Università degli Studi di Pisa

**Brunilda Marku**

Dipartimento di Scienze Mediche  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara

**Serafino Antonio Marsico**

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie  
Reparto di Pneumologia, Ospedale "V. Monaldi"  
Seconda Università degli Studi di Napoli

**Dario Martolini**

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**Giuseppe Marulli**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari  
Università degli Studi di Padova

**Gennaro Mazzarella**

Dipartimento di Pneumologia e Oncologia  
Azienda Ospedaliera dei Colli  
Università degli Studi della Campania

**Federica Meloni**

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica  
Università degli Studi di Pavia

**Stefano Nava**

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale  
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi di Bologna  
Università degli Studi di Bologna

**Pierluigi Paggiaro**

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
Università degli Studi di Pisa

**Paolo Palange**

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"  
Fondazione Eleonora Lorrillard Spencer Cenci

**Antonio Palla**

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Critica  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
Università degli Studi di Pisa

**Alberto Papi**

Dipartimento di Scienze Mediche  
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara

**Giovanni Passalacqua**

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità  
Mediche  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e  
Allergologia  
IRCCS San Martino - IST  
Università degli Studi di Genova

**Alessia Pauletti**

Dipartimento di Scienze Mediche  
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Ferrara

**Claudio Pedone**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Centro Integrato di Ricerca - CIR  
Università "Campus Bio-Medico" di Roma

**Girolamo Pelaia**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

**Paolo Pelosi**

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche  
Integrate - DISC  
Università degli Studi di Genova

**Alberto Pesci**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Clinica Pneumologica  
Ospedale San Gerardo di Monza  
Università degli Studi di Milano-Bicocca

**Pietro Pirina**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

**Francesco Pistelli**

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Critica  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
Università degli Studi di Pisa

**Riccardo Pistelli**

Dipartimento di Medicina Interna e Geriatria  
Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro  
Cuore, sede di Roma

**Massimo Pistolesi**

Dipartimento di Medicina Interna  
Sezione di Medicina Respiratoria  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
Università degli Studi di Firenze

**Guido Polese**

UOC di Pneumologia  
Ospedale di Bussolengo  
Azienda ULSS 9 di Verona

**Venerino Poletti**

Laerestolsprofessor Aarhus University Hospital,  
Danimarca  
Dipartimento Toracico  
Azienda USL Romagna

**Alfredo Potena**

Reparto di Pneumologia-Medicina Interna e  
Lungodegenza Post-acuzie  
Casa di Cura Salus  
Ospedale Privato Accreditato- Ferrara

**Federico Rea**

Sezione di Chirurgia Toracica e Centro Trapianto di  
Polmone  
Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova

**Onofrio Resta**

Dipartimento di Scienze Mediche di Base,  
Neuroscienze ed Organi di senso  
UOC di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Universitaria  
Dipartimento Assistenziale Integrato  
Cardio-Chirurgico  
Università degli Studi di Bari

**Fabio Luigi Massimo Ricciardolo**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche  
Università degli Studi di Torino

**Luca Richeldi**

UOC di Pneumologia  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma  
Università Cattolica del Sacro Cuore

**Paola Rogliani**

Dipartimento di Medicina dei Sistemi  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

**Andrea Rossi**

Già Professore Straordinario in Malattie  
dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli  
Studi di Verona

**Pietro Roversi**

Già Direttore Struttura Complessa di Malattie  
dell'Apparato Respiratorio presso l'Azienda  
Ospedaliero-Universitaria di Modena, Policlinico

**Sara Roversi**

Scuola di Dottorato in Medicina Clinica e  
Sperimentale  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Paolo Ruggeri**

UOS di Fisiopatologia Respiratorie e Tecniche di  
Trattamento Insufficienza Respiratoria  
Policlinico G. Martino, Messina  
Università degli Studi di Messina

**Marina Saetta**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche,  
Toraciche e Vascolari  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedale-Università  
Università degli Studi di Padova

**Alessandro Sanduzzi Zamparelli**

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgica  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**Giorgio Vittorio Scagliotti**

Dipartimento di Oncologia  
SCDU Oncologia Medica  
Università degli Studi di Torino

**Marco Schiavon**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche,  
Toraciche e Vascolari  
Sezione di Chirurgia Toracica  
Università degli Studi di Padova

**Nicola Scichilone**

Dipartimento Biomedico, Medicina Interna  
e Specialistica - DIBIMIS  
Università degli Studi di Palermo

**Gaetano Siscaro**

Avvocato, già magistrato di Cassazione,  
in pensione con la qualifica di Presidente  
di sezione della Corte di Cassazione

**Gherardo Siscaro**

Istituti Clinici Scientifici Maugeri  
Sciaccia (Ag)

**Paolo Spagnolo**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche,  
Toraciche e Vascolari  
Università degli Studi di Padova

**Antonio Spanevello**

UOC di Pneumologia Riabilitativa  
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri  
Istituto Scientifico di Tradate (VA)  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università dell'Insubria, Varese

**Mario Spatafora**

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna  
e Specialistica - DIBMIS  
Università degli Studi di Palermo

**Claudio Tantucci**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Brescia

**Paolo Tarsia**

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica  
e dei Trapianti  
IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore  
Policlinico  
UO Broncopneumologia  
Università degli Studi di Milano

**Graziella Turato**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche,  
Toraciche e Vascolari  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Azienda Ospedale-Università  
Università degli Studi di Padova

**Carlo Vancheri**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Catania

**Alessandro Vatrella**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Salerno

**Alessia Verduri**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Materno-Infantili e dell'Adulto  
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena,  
Policlinico  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia



# Indice generale

## Sezione I • Introduzione generale alle malattie respiratorie

Capitolo 1 - Epidemiologia delle malattie respiratorie .....	3
➤ Epidemiologia del tumore del polmone.....	3
➤ Epidemiologia delle patologie ostruttive bronchiali.....	4
➤ Epidemiologia delle patologie infettive polmonari.....	6
➤ Epidemiologia della tubercolosi.....	7
➤ Epidemiologia delle patologie polmonari interstiziali.....	7
Capitolo 2 - Genetica delle malattie respiratorie .....	9
➤ Introduzione.....	9
➤ Patologie specifiche.....	9
➤ Conclusioni e prospettive future.....	13
Capitolo 3 - Struttura, funzione e fisiopatologia polmonare ...	14
➤ Struttura e funzione dell'apparato respiratorio.....	14
➤ Fisiopatologia dell'apparato respiratorio.....	19
Capitolo 4 - Semeiotica clinica, funzionalità respiratoria e cardiopolmonare .....	30
➤ Semeiotica clinica.....	30
➤ Prove di funzionalità respiratoria.....	38
➤ Test da sforzo cardiopolmonare .....	42
Capitolo 5 - Diagnostica per immagini delle malattie respiratorie .....	48
➤ Radiografia del torace .....	48
➤ TC del torace.....	50
➤ Risonanza magnetica nucleare (RMN) .....	51
➤ Metodiche di medicina nucleare .....	52
➤ Ecografia toracica .....	54
Capitolo 6 - Pneumologia interventistica .....	58
➤ Introduzione.....	58

➤ Strumenti.....	58
➤ Nuove tecnologie .....	61
➤ Broncoscopia.....	64
➤ Toracosopia medica.....	70

Capitolo 7 - Biomarcatori nelle malattie del polmone.....	73
➤ Cos'è un biomarcatore? .....	73
➤ Esami di laboratorio .....	73
➤ Citologia e anatomia patologica .....	79
➤ Metodiche non invasive di misura dell'infiammazione broncopolmonare.....	88

Capitolo 8 - Profili giuridici dell'attività professionale medica in pneumologia .....	92
➤ Il diritto alla salute.....	92
➤ Il paziente: la centralità dell'uomo malato.....	92
➤ Il progetto terapeutico e i suoi contenuti: le coordinate giuridiche.....	93
➤ La colpa professionale medica: ricostruzione della condotta e cartella clinica.....	98
➤ La tutela della libertà di cura: il consenso informato.....	99
➤ La modulazione delle regole giuridiche dell'attività professionale medica nella specifica patologia pneumologica .....	100

## Sezione II • Malattie infettive dell'apparato respiratorio

Capitolo 9 - Malattie virali dell'apparato respiratorio.....	105
➤ Introduzione.....	105
➤ Patogenesi delle malattie virali dell'apparato respiratorio .....	106
➤ Malattie virali delle vie aeree superiori.....	107
➤ Malattie virali delle vie aeree inferiori .....	108
➤ Infezioni virali in corso di altra patologia cronica dell'apparato respiratorio.....	110

➤	Sindrome influenzale .....	112
➤	Conclusioni .....	113
Capitolo 10 - Malattie batteriche delle vie aeree .....		
➤	Polmoniti .....	114
➤	Riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva.....	121
Capitolo 11 - Tubercolosi.....		
➤	Introduzione.....	125
➤	Epidemiologia .....	125
➤	Infezione da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : modalità di trasmissione e fattori di rischio .....	125
➤	Meccanismi di risposta immunitaria nella tubercolosi .....	126
➤	Storia naturale dell'infezione tubercolare .....	127
➤	Infezione tubercolare latente .....	127
➤	Tubercolosi polmonare .....	129
➤	Terapia.....	131
➤	Il problema della resistenza ai farmaci antitubercolari .....	132
Capitolo 12 - Micosi e parassitosi polmonari .....		
➤	Micosi polmonari .....	134
➤	Forme batteriche che simulano micosi.....	138
➤	Parassitosi polmonari .....	139
Capitolo 13 - Pleuriti e pneumotorace .....		
➤	Introduzione.....	144
➤	Pleuriti infettive .....	146
➤	Pneumotorace.....	148
<b>Sezione III • Malattie respiratorie e comorbidità</b>		
Capitolo 14 - Malattie croniche e comorbidità.....		
➤	Cenni di epidemiologia.....	153
➤	Cluster di malattie croniche, multimorbidità <i>versus</i> comorbidità e concetto di malattia principale.....	153
➤	Indici di comorbidità, loro applicazione e significato.....	156
➤	Rilevanza della comorbidità per malati con patologia respiratoria .....	157
Capitolo 15 - Malattie infiammatorie delle vie aeree superiori .....		
➤	Anatomia e fisiologia delle vie aeree superiori .....	159
➤	Rinite .....	160
➤	Rinosinusite.....	163
Capitolo 16 - Broncopneumopatia cronica ostruttiva .....		
➤	Definizione e concetti generali .....	167
➤	Diagnosi e valutazione di gravità .....	170
➤	Terapia.....	173
➤	Patologie associate e comorbidità .....	175

Capitolo 17 - Asma bronchiale.....		177
➤	Definizione.....	177
➤	Epidemiologia .....	177
➤	Storia naturale dell'asma .....	178
➤	Eziologia .....	178
➤	Anatomia patologica.....	180
➤	Patogenesi e fisiopatologia .....	181
➤	Diagnosi.....	184
➤	Controllo dell'asma, monitoraggio e valutazione di gravità .....	188
➤	Principi di terapia .....	189
➤	Aspetti particolari.....	192
Capitolo 18 - Fibrosi cistica .....		
➤	Definizione.....	197
➤	Epidemiologia .....	197
➤	Eziologia .....	197
➤	Screening neonatale o al portatore.....	198
➤	Fisiopatologia .....	199
➤	Clinica .....	200
➤	Diagnosi .....	203
➤	Terapia.....	203
Capitolo 19 - Bronchiectasie e altre malattie cistico-bollose .....		
➤	Bronchiectasie.....	206
➤	Altre malattie cistico-bollose.....	211
Capitolo 20 - Malattie infiltrative diffuse del polmone .....		
➤	Definizione e classificazione .....	215
➤	Epidemiologia .....	215
➤	Eziologia e fattori di rischio.....	215
➤	Anatomia patologica.....	216
➤	Fisiopatologia .....	217
➤	Manifestazioni cliniche .....	218
➤	Diagnosi.....	218
➤	Terapia.....	219
➤	Quadri particolari.....	219
➤	Malattie di origine professionale.....	222
Capitolo 21 - Sarcoidosi .....		
➤	Introduzione.....	230
➤	Epidemiologia .....	230
➤	Istologia .....	231
➤	Manifestazioni cliniche .....	231
➤	Approccio diagnostico .....	233
➤	Terapia.....	236
➤	Trapianto di polmone.....	238
<b>Sezione IV • Malattie respiratorie su base immunologica</b>		
Capitolo 22 - Polmoniti da ipersensibilità.....		241
➤	Definizione.....	241

➤ Aspetti epidemiologici.....	241
➤ Eziologia.....	242
➤ Patogenesi.....	242
➤ Iter diagnostico.....	242
➤ Terapia.....	244

#### Capitolo 23 - Malattie reumatiche e polmone..... 246

➤ Introduzione.....	246
➤ Iter diagnostico: generalità.....	246
➤ Complicanze polmonari nell'artrite reumatoide.....	247
➤ Complicanze polmonari nella sclerosi sistemica progressiva.....	248
➤ Complicanze polmonari nel lupus eritematoso sistemico.....	249
➤ Complicanze polmonari nella polimiosite/dermatomiosite.....	250
➤ Complicanze polmonari nella sindrome di Sjögren.....	251
➤ Complicanze polmonari nella connettivite mista.....	251

## Sezione V • Malattie vascolari e apparato respiratorio

#### Capitolo 24 - Vasculiti polmonari..... 255

➤ Introduzione.....	255
➤ Epidemiologia.....	255
➤ Eziologia.....	255
➤ Diagnosi differenziali.....	255
➤ Prognosi.....	257
➤ Trattamento farmacologico.....	257
➤ Monitoraggio.....	257

#### Capitolo 25 - Ipertensione polmonare..... 259

➤ Definizione.....	259
➤ Classificazione.....	259
➤ Epidemiologia e fattori di rischio.....	261
➤ Quadri anatomo-patologici.....	262
➤ Patogenesi.....	262
➤ Fisiopatologia.....	264
➤ Clinica.....	265
➤ Diagnosi.....	265
➤ Prognosi.....	267
➤ Trattamento.....	268

#### Capitolo 26 - Embolia polmonare..... 271

➤ Definizione.....	271
➤ Aspetti epidemiologici.....	271
➤ Fisiopatologia.....	271
➤ Diagnosi.....	273
➤ Stratificazione di gravità e prognosi.....	276
➤ Terapia.....	276

## Sezione VI • Oncologia polmonare

#### Capitolo 27 - Carcinoma polmonare..... 281

➤ Epidemiologia.....	281
----------------------	-----

➤ Eziopatogenesi.....	281
➤ Anatomia patologica.....	282
➤ Patogenesi molecolare.....	283
➤ Clinica.....	284
➤ Diagnosi e stadiazione.....	288
➤ Valutazione funzionale cardiorespiratoria pre-operatoria.....	294
➤ Principi di terapia.....	294

#### Capitolo 28 - Tumori pleurici..... 298

➤ Definizione.....	298
➤ Mesotelioma pleurico.....	298
➤ Tumore fibroso solitario della pleura.....	303
➤ Tumori metastatici della pleura.....	303

## Sezione VII • Insufficienza respiratoria

#### Capitolo 29 - Insufficienza respiratoria acuta..... 309

➤ Introduzione.....	309
➤ Aspetti epidemiologici.....	309
➤ Eziopatogenesi e diagnosi.....	309
➤ Sintomatologia.....	312
➤ Valutazione di gravità.....	313
➤ Diagnostica strumentale e differenziale.....	313
➤ Prognosi.....	314
➤ Trattamento farmacologico.....	314
➤ Trattamento non farmacologico.....	314

#### Capitolo 30 - Insufficienza respiratoria cronica..... 316

➤ Definizione.....	316
➤ Diagnosi.....	316
➤ Fisiopatologia.....	317
➤ Manifestazioni cliniche.....	322
➤ Terapia.....	323
➤ Conclusioni.....	325

#### Capitolo 31 - Disturbi respiratori del sonno e apnee..... 326

➤ Introduzione.....	326
➤ Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).....	327
➤ Sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS).....	331
➤ BPCO associata a OSAS.....	332
➤ Apnee centrali.....	332

#### Capitolo 32 - Terapia della insufficienza d'organo nelle malattie respiratorie, riabilitazione e fine vita..... 337

➤ Introduzione.....	337
➤ Comorbidità, cronicità e approcci di cura.....	338
➤ Epidemiologia, gravità e prognosi della IRC.....	340
➤ Trattamento della IRC.....	341
➤ Riabilitazione respiratoria.....	344
➤ Decisioni di fine vita.....	347

## Sezione VIII • Altri trattamenti per le malattie dell'apparato respiratorio

Capitolo 33 - Trattamento chirurgico delle malattie dell'apparato respiratorio .....	353
➤ Pleura .....	353
➤ Polmone.....	357
➤ Mediastino.....	364
➤ Trachea e bronchi .....	365

Capitolo 34 - Fumo, malattie respiratorie e terapie per smettere di fumare.....	367
➤ Introduzione.....	367
➤ Epidemiologia e distribuzione dell'abitudine al fumo di tabacco .....	367
➤ Effetti sulla salute.....	369
➤ Dipendenza da fumo di tabacco .....	372
➤ Trattamento della dipendenza da tabacco.....	376
Bibliografia .....	381
Indice analitico.....	393



# Capitolo 31

Marisa Bonsignore • Gennaro Mazzarella • Onofrio Resta

## DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO E APNEE

- Introduzione
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)
- Sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS)
- BPCO associata a OSAS
- Apnee centrali

### Introduzione

Lo stato di sonno è caratterizzato dall'alternanza ciclica tra due fasi (**non-REM** e **REM**). Il **sonno NREM** (Non Rapid Eye Movement sleep, NREM sleep) o "sonno a onde lente", privo di movimenti oculari rapidi, è suddiviso in tre stadi caratterizzati all'elettroencefalogramma (EEG) da un aumento progressivo del numero delle onde di bassa frequenza e grande ampiezza (attività bioelettrica neuronale sincronizzata) che sostituiscono le onde di alta frequenza e di piccola ampiezza (attività bio-elettrica neuronale desincronizzata) tipiche dello stato di veglia (linee guida della AASM, American Academy of Sleep Medicine, del 2007). Il sonno REM è caratterizzato da un EEG con onde di alta frequenza e piccola ampiezza, e dalla presenza movimenti oculari rapidi (REM sleep). È chiamato anche "sonno paradossale" a causa dell'attività EEG simile a quella della veglia. Generalmente, nei soggetti sani si verificano da 4 a 6 cicli di sonno completi (non-REM e REM), ciascuno della durata di circa 90 minuti, con prevalenza del sonno non-REM all'inizio e del sonno REM nella seconda parte della notte. L'architettura del sonno normalmente include oltre 50% di stadi 1-2 di sonno non-REM, 25% di sonno profondo (stadio 3 non-REM), e 25% di sonno REM. Il sonno può essere interrotto da risvegli completi o da microrisvegli (arousals) che ristabiliscono brevemente la veglia, in genere senza che il soggetto ne sia cosciente.

Durante il sonno si realizzano diverse modificazioni fisiologiche. Il tono muscolare si riduce durante il sonno non-REM ed è abolito in sonno REM, ad eccezione del diaframma che resta l'unico muscolo respiratorio attivo in questa fase. Il metabolismo si riduce durante il sonno. Per quanto riguarda la respirazione, la ventilazione diminuisce nel sonno NREM, con lieve aumento della  $\text{PaCO}_2$  e diminuzione della  $\text{PaO}_2$  rispetto ai valori della veglia. In fase REM, la respirazione è superficiale e irregolare sia per frequenza che per ampiezza. La risposta dei centri respiratori all' $\text{O}_2$  e alla  $\text{CO}_2$  diminuisce durante il sonno. Inoltre, le resistenze delle vie aeree superiori aumentano per la graduale perdita di tono della muscolatura scheletrica che raggiunge il picco durante la fase REM. Anche l'apparato cardiovascolare è influenzato dallo stato di sonno: in sonno NREM, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca diminuiscono, mentre il sonno REM è caratterizzato da instabilità e aumenti pressori per l'attivazione simpatica tipica di questa fase.

Possono verificarsi due situazioni patologiche riguardanti il sonno:

- normale ventilazione durante la veglia, con presenza di quadri funzionali patologici nel sonno (OSAS, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno);
- patologie respiratorie in cui le modificazioni fisiologiche alterano ulteriormente la ventilazione durante il sonno (BPCO, insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, malattie neuromuscolari).

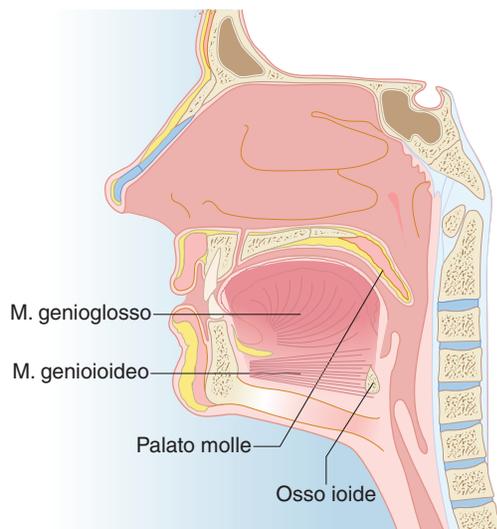
## **Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)**

### **Aspetti epidemiologici**

L'OSAS (sindrome delle apnee ostruttive nel sonno) è il disturbo respiratorio notturno più diffuso nella popolazione generale. La malattia può verificarsi a qualunque età, ma esordisce più spesso tra i 40 e i 60 anni. Nei bambini, la causa più comune è l'ipertrofia adenotonsillare. L'OSAS è più frequente nei maschi rispetto alle femmine con un rapporto M:F di 2:1. Le femmine con OSAS sono più spesso in età post-menopausa e presentano un grado di obesità superiore a quello dei maschi per simile gravità degli eventi respiratori nel sonno.

### **Fisiopatologia e fattori di rischio**

L'OSAS è caratterizzata dalla ripetuta occlusione delle vie aeree superiori durante il sonno associata a desaturazioni ossiemoglobiniche e/o microrisvegli.

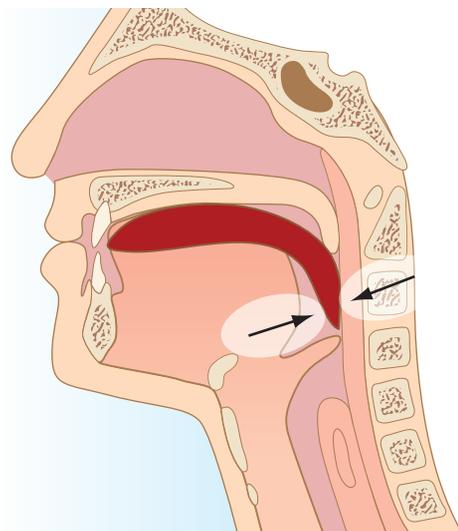


**Figura 31.1:** Anatomia delle vie aeree superiori (VAS). Sia il rinofaringe (delimitato in basso dal palato molle) che l'orofaringe (delimitato in basso dal margine superiore dell'epiglottide) sono suscettibili di collasso. Nel dettaglio i muscoli genioglosso, la cui contrazione aumenta il diametro delle vie aeree superiori, ed il muscolo geniioideo, la cui contrazione abbassa la mandibola spostando in alto l'osso ioide.

gli (arousal) che determinano frammentazione del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna. Le apnee ostruttive sono interruzioni del flusso aereo per almeno 10 secondi con persistenza dei movimenti respiratori toracoaddominali, caratteristicamente di ampiezza crescente e in opposizione di fase (sforzi respiratori).

Dal punto di vista fisiopatologico, la pressione all'interno delle vie aeree superiori (VAS) è negativa in inspirazione e positiva in espirazione. In condizioni normali, il collasso di questo tratto è impedito dall'azione dei muscoli dilatatori delle VAS. Nei soggetti con OSAS tale meccanismo protettivo è insufficiente e il collasso delle vie aeree superiori durante il sonno avviene soprattutto a livello dell'orofaringe, le cui pareti sono prive di supporto rigido. In generale, i processi anatomici e/o funzionali che riducono il calibro del lume faringeo fanno aumentare la resistenza al flusso aereo attraverso le VAS (**Figure 31.1 e 31.2**).

A seguito dell'occlusione, gli sforzi respiratori divengono progressivamente più intensi, ma sono inefficaci a ripristinare la pervietà delle VAS. L'episodio ostruttivo si interrompe per comparsa di un microrisveglio (arousal) che ripristina il tono muscolare permettendo la ripresa del flusso aereo. Alla ripresa del sonno, il processo si ripete e continua ciclicamente durante la notte. Oltre alla frammentazione del sonno, i pazienti OSAS presentano spes-



**Figura 31.2:** Collasso delle VAS nella sindrome delle apnee ostruttive, che avviene sia a livello del palato molle che della base della lingua.

so un'alterazione qualitativa dell'architettura del sonno, con assenza o marcata riduzione delle fasi di sonno profondo.

Il collasso delle vie aeree superiori è favorito dalla posizione supina e si manifesta soprattutto in fase REM per la profonda ipotonia muscolare tipica di questa fase. I fattori di rischio per l'OSAS (**Tabella 30.1**) sono rappresentati da tutte le situazioni che riducono il calibro delle VAS in maniera permanente (deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati, ipertrofia adenotonsillare, ecc.) o temporanea (infiammazione a livello delle vie aeree superiori), soprattutto nei soggetti obesi. L'obesità viscerale, con accumulo di adipe al collo, è un fattore di rischio comune per OSAS e la minore frequenza di OSAS nelle femmine può essere spiegata, almeno in parte, dalla tendenza alla distribuzione periferica dell'adipe nel sesso femminile.

La successione di eventi respiratori nel sonno rappresenta un grave **stress** per l'organismo e l'OSAS non trattata aumenta il rischio cardiovascolare e cerebrovascolare. L'ipossia intermittente tipica dell'OSAS attiva meccanismi pro-infiammatori e accelera i processi aterosclerotici. Inoltre, l'attivazione simpatica che si verifica durante le apnee aumenta la pressione arteriosa, con picchi ipertensivi sistemici coincidenti con il ripristino della pervietà delle VAS. Dati recenti indicano che l'ipossia intermittente esercita effetti negativi sul metabolismo glicidico e sulla funzione renale. Questa complessa patogenesi spiega almeno in parte il ruolo causale o favorente dell'OSAS nella genesi dell'ipertensione sistemica non soltanto durante il sonno ma anche nelle ore diurne. L'OSAS è un'importante causa di ipertensione resistente al trattamento farmacologico e, in questi casi, la terapia dell'OSAS migliora il controllo pressorio. La presenza di un'OSAS non

trattata è associata ad alta prevalenza di fibrillazione atriale e frequente recidiva dell'aritmia dopo cardioversione. Infine, più raramente, la cronica ipossiemia notturna associata all'OSAS può causare poliglobulia secondaria.

Il paziente affetto da OSAS può sviluppare, attraverso meccanismi eziopatogenetici non completamente chiariti, alcuni deficit cognitivo-comportamentali possibilmente conseguenti sia alla frammentazione del sonno che all'ipossia/ ipercapnia intermittente.

## Clinica

Le manifestazioni cliniche dell'OSAS (**Tabella 31.2**) insorgono insidiosamente e possono persistere per molto tempo prima della diagnosi. I **sintomi diurni** comprendono la sensazione di sonno notturno non ristoratore, astenia al risveglio, cefalea, secchezza delle fauci al risveglio, disturbi della memoria o dell'attenzione e sonnolenza diurna. Quest'ultima, presente in circa il 50% dei pazienti, inizialmente compare in situazioni passive, ma nei casi più gravi interferisce drammaticamente con la vita lavorativa e sociale, oltre a causare incidenti stradali, domestici o sul lavoro. Possono essere presenti calo della libido fino all'impotenza e decadimento cognitivo.

I **sintomi notturni** sono il russamento abituale e intermittente, e le apnee, la cui durata può preoccupare i partner. La fine dell'apnea è associata a intenso russamento, respiri affannosi, gemiti e movimenti del corpo. Più raramente, il paziente può risvegliarsi ansimante o con sensazione di soffocamento ("choking"). I pazienti inoltre riferiscono ni-

**Tabella 31.1** Fattori di rischio per l'OSAS

Sesso maschile
Età
Obesità viscerale
Aumento della circonferenza del collo
Anomalie anatomiche delle vie aeree superiori (ostruzione nasale, ipertrofia adenotonsillare, macroglossia, ecc.)
Uso di sostanze che riducono il tono muscolare: benzodiazepine e barbiturici; alcol
Fumo di sigaretta
Disordini endocrini (ipotiroidismo, diabete, acromegalia)

**Tabella 31.2** Elementi clinici per la valutazione dell'OSAS

Principali segni e sintomi
Sonnolenza diurna
Cefalea al risveglio
Russamento e/o secchezza fauci
Risvegli notturni
Apnee riferite
Choking
Enuresi e/o nicturia
Variazioni dell'attività sessuale
Disturbi cognitivo-comportamentali
Disturbi dell'attenzione e/o memoria

cturia, attribuita alla eccessiva produzione di fattore natriuretico atriale (ANP), secondaria agli sforzi respiratori durante l'apnea e all'ipossiemia.

## Diagnosi

Il tipico paziente con OSAS è un soggetto obeso o sovrappeso che riferisce sonnolenza diurna, mentre il partner riferisce russamento e apnee notturne. Sebbene i dismorfismi craniofacciali e l'obesità possano suggerire la diagnosi già all'esame obiettivo, è necessario che la presenza del disturbo venga confermata tramite esami strumentali.

L'anamnesi deve indagare la presenza di sonnolenza diurna, apnee riferite dal coniuge, russamento e risvegli con sensazione di soffocamento. Spesso i pazienti riferiscono peggioramento dei sintomi dopo aumento ponderale, o all'assunzione della posizione supina. Occorre indagare sulla presenza di comorbidità, quali ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemie, nonché su altre patologie (ipotiroidismo, BPCO, asma) che potrebbero aggravare il disturbo respiratorio notturno. L'anamnesi deve includere informazioni sull'abitudine al fumo e i farmaci assunti dal paziente.

La sonnolenza diurna soggettiva può essere valutata tramite il questionario di Epworth (ESS, Epworth Sleepiness Scale).

All'esame obiettivo, occorre valutare il grado di obesità, sia generale (BMI), che viscerale (circonferenza della vita e del collo). L'esame visivo del cavo orale consente di accertare la presenza di macroglossia, retrognatia o ipertrofia adenotonsillare (mediante indice di Mallampati). È consigliabile la valutazione otorinolaringoiatrica e l'endoscopia delle VAS per misurarne la collassabilità.

Le linee guida per la diagnosi dell'OSAS individuano **4 sintomi principali** (russamento abituale e persistente, pause respiratorie nel sonno riferite dal partner, risvegli con sensazione di soffocamento e sonnolenza diurna) e **3 segni** (elevato indice di massa corporea, aumento della circonferenza del collo, e dismorfismi craniofacciali e/o anomalie orofaringee). L'indagine strumentale è indicata in presenza di:

- russamento abituale persistente, da solo o con altri sintomi o segni;
- almeno due sintomi diversi dal russamento abituale e persistente;
- un sintomo diverso dal russamento e almeno due segni;

- un sintomo diverso dal russamento e almeno un segno in soggetti in cui il russamento non è accertabile (es., quando il paziente dorme solo).

## Polisonnografia

Il gold standard per la diagnosi di OSAS è rappresentato dalla **polisonnografia (PSG)**. L'esame prevede la registrazione di almeno due derivazioni elettroencefalografiche unipolari (EEG1 ed EEG2), dei movimenti oculari (EOG), dell'elettromiografia (EMG) che consentono l'identificazione degli stadi del sonno. Inoltre, sono registrati l'elettrocardiogramma (ECG), il flusso aereo oronasale, i movimenti toracoaddominali, il rumore respiratorio, la pulso-ossimetria, i movimenti delle gambe e la posizione del corpo. La polisonnografia in laboratorio rappresenta il gold standard (livello I), ma è un esame costoso. Sono disponibili apparecchi portatili in grado di effettuare la polisonnografia a domicilio (livello II) o più semplici monitoraggi cardiorespiratori notturni (livello III) che registrano i segnali cardiorespiratori e la posizione corporea ma non i segnali per la stadiazione del sonno; questo esame è indicato attualmente per pazienti con forte sospetto clinico di OSAS senza altre comorbidità. Il monitoraggio ossimetrico notturno (livello IV) non può essere raccomandato come esame diagnostico, in quanto non consente di accertare il tipo di eventi respiratori notturni.

## Valutazione di gravità

Per valutare la gravità dell'OSAS si calcola la frequenza degli eventi respiratori per ora di sonno (**AHI, indice apnea-ipopnea**). Si distingue una forma lieve (5-15 eventi/ora), moderata (15-30 eventi/ora), severa (> 30 eventi/ora) o molto severa (> 60 eventi/ora). Il valore soglia di AHI = 5 è però probabilmente troppo basso per definire uno stato patologico, per esempio negli anziani. Studi epidemiologici recenti indicano che un AHI > 5 è molto comune nella popolazione generale adulta asintomatica per OSAS e suggeriscono di aumentare il valore di AHI soglia necessario per la diagnosi.

## Trattamento

La terapia di scelta per l'OSAS è rappresentata dai **dispositivi CPAP** (Continuous Positive Airway Pressure), ossia apparecchi in grado di erogare un

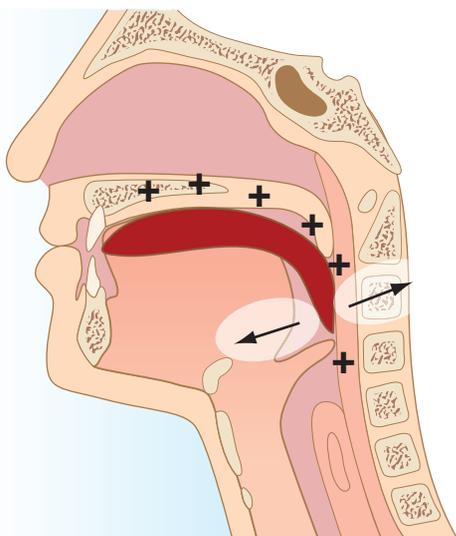
flusso continuo di aria a pressione positiva che previene il collasso delle VAS mantenendone la pervietà (**Figura 31.3**).

La CPAP è indicata in caso di:

- AHI  $\geq 15$ ;
- AHI tra 5 e 15 in presenza di sintomi e/o di concomitanti patologie cardiovascolari associate.

Nei soggetti con OSAS lieve senza sintomi e/o comorbidità e/o fattori di rischio cardiovascolari, l'uso della CPAP è poco accettato e mancano evidenze di vantaggio clinico e/o prognostico di questa terapia.

La pressione (in  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) necessaria a risolvere gli eventi respiratori varia da soggetto a soggetto e deve essere determinata mediante titolazione manuale videoassistita in laboratorio (gold standard). Negli ultimi anni **apparecchi automatici (AutoCPAP)** sono stati largamente utilizzati per identificare il livello di CPAP terapeutica. Gli apparecchi automatici regolano continuamente la pressione erogata in modo da mantenere la pervietà delle vie aeree. Sulla base dei valori registrati durante AutoCPAP, si identifica il valore di CPAP fissa necessario per il singolo paziente. La titolazione della CPAP con autoCPAP a domicilio del paziente per alcune notti fornisce risultati sovrapponibili a



**Figura 31.3:** Effetti della terapia con pressione positiva continua per via nasale (CPAP). La pressione terapeutica (+), da determinare in ogni paziente mediante CPAP automatica o titolazione manuale, mantiene la pervietà delle VAS durante tutte le fasi del ciclo respiratorio, risolvendo l'ostruzione e tutte le sue conseguenze.

quelli ottenuti con la titolazione in laboratorio. L'uso dell'AutoCPAP in modalità diagnostica è tuttavia controindicato nei pazienti BPCO, cardiopatici e con malattie neuromuscolari.

L'AutoCPAP può essere prescritta in casi selezionati, per esempio in pazienti che non tollerano la CPAP fissa o che presentano apnee esclusivamente in sonno REM o in posizione supina. La CPAP automatica è anche utilizzata nei casi in cui la CPAP terapeutica sia elevata ( $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) per migliorare l'aderenza al trattamento.

Nelle forme complicate come la sindrome da overlap (BPCO associata a OSAS, si veda oltre) e nei pazienti gravemente obesi, può essere utilizzato un ventilatore "bilevel" che fornisce due livelli di pressione, uno inspiratorio (IPAP) e uno espiratorio (EPAP), che vengono stabiliti manualmente durante titolazione videoassistita.

### T Trattamenti alternativi e complementari alla CPAP

1. **Terapia conservativa**, basata sulla rimozione dei fattori predisponenti: calo ponderale, abolizione di alcol e fumo, sospensione di farmaci che peggiorano la disfunzione delle vie aeree, correzione dell'ipotiroidismo;
2. **Terapia posizionale**: consigliata ai pazienti con OSAS lieve e apnee soltanto in posizione supina. Sono in commercio apparecchi elettronici che producono una vibrazione quando il paziente è supino, provocando arousal e cambiamento di posizione; la loro efficacia nel singolo paziente dovrebbe essere verificata mediante esame strumentale notturno;
3. **Terapia medica**: i corticosteroidi per via topica nasale sono efficaci nel ridurre gli eventi respiratori nel sonno, specie nei bambini con ipertrofia adenoidea e/o tonsillare, e nei soggetti con rinite allergica;
4. **Dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD, mandibular advancement devices)**: sono dispositivi orali, che si applicano durante il sonno e fissano la mandibola in avanti, allargando lo spazio faringeo posteriore. Sono riservati a pazienti con OSAS di grado lieve o quando altri presidi si siano rivelati inefficaci o inapplicabili.
5. **Trattamento chirurgico**: da riservare ai pazienti con anomalie craniofacciali o, più in generale, alterazioni delle prime vie aeree suscettibili di interventi correttivi.



## Sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS)

La **sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS, Obesity Hypoventilation Syndrome)** è stata originariamente descritta nel 1955 in soggetti con obesità, ipossiemia e ipercapnia diurna, policitemia, ipersonnolenza e insufficienza ventricolare destra. Nel 1956 Burwell ha coniato il termine di *sindrome di Pickwick* per questi pazienti, in quanto essi ricordano un personaggio di un racconto di Charles Dickens (*The Pickwick Papers*) di nome Joe.

I pazienti con OHS mostrano le seguenti caratteristiche:

- obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- ipoventilazione alveolare che non dipende da altre patologie, con ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) e ipossiemia (PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg) diurne. Recentemente sono state ridefinite le condizioni richieste per individuare la suddetta sindrome (**Tabella 31.3**).



### Eziopatogenesi

Una piccola minoranza di soggetti obesi sviluppa un'ipercapnia diurna. L'ipotesi più probabile è che l'ipoventilazione alveolare durante il sonno alteri la funzione dei centri respiratori con un aumento dei valori di CO<sub>2</sub> e "assestamento" su valori di CO<sub>2</sub> maggiori rispetto a quelli dei soggetti normali. Oltre

alla condizione cronica di ipoventilazione alveolare notturna, questi pazienti presentano una compromissione della normale meccanica toracopolmonare, in quanto l'obesità determina un deficit ventilatorio restrittivo. Pertanto, lo sviluppo dell'OHS dipende probabilmente dalla sovrapposizione di più condizioni (obesità, preesistente alterazione o predisposizione all'alterazione del drive respiratorio, fattori ormonali, quali la leptina, e un'alterazione dei meccanismi di controllo ventilatorio soprattutto durante il sonno con aumento della PaCO<sub>2</sub>).

I pazienti con OHS rappresentano un gruppo clinico disomogeneo. Nella maggior parte dei casi, l'OSAS è associata all'OHS, ma in alcuni pazienti l'OSAS è assente. La percentuale di pazienti OSAS con OHS oscilla tra il 10 e il 38%, a seconda del BMI.



### Diagnosi

Per diagnosticare l'OHS è necessario escludere tutte le altre cause in grado di determinare ipoventilazione cronica (malattie polmonari, cifoscoliosi, paralisi del diaframma, malattie neuromuscolari, ecc.). Occorre eseguire una spirometria globale, per escludere una BPCO o una sindrome da overlap (BPCO + OSAS). L'ipoventilazione notturna (early OHS) può essere sospettata in pazienti OSAS sulla base di un isolato aumento dei bicarbonati (>27 mEq/L) all'emogasanalisi in veglia. L'esame polisonnografico o poligrafico è necessario per la diagnosi delle alterazioni notturne.

**Tabella 31.3** Differenze tra obesità semplice, OHS e OSAS sulla base di parametri antropometrici come il BMI; valutando i risultati della capnia sulla base dell'emogasanalisi arteriosa; analizzando i disturbi respiratori sonno-correlati con esecuzione di una polisonnografia

Caratteristiche	Obesità semplice	OSAS	OHS (sindrome di Pickwick)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	≥ 30	Variabile, ma aumenta il rischio con l'aumento ponderale	≥ 30
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) in veglia	Normale	Normale	> 45
Disturbi respiratori sonno-correlati	AHI e microrisvegli < 5 h di sonno	AHI e microrisvegli > 5 h di sonno	Sindrome delle ipo-apnee ostruttive: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AHI e microrisvegli &gt; 5 h di sonno</li> </ul> <i>Sindrome da ipoventilazione notturna</i> con una o entrambe le caratteristiche seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 10 mmHg di PaCO<sub>2</sub> rispetto ai valori da sveglia in posizione supina</li> <li>• desaturazioni ossi-Hb non spiegate da presenza di ipo-apnee</li> </ul> <i>Associazione di ipo-apnee ostruttive e ipoventilazione notturne</i>

## Terapia

Il trattamento cardine dell'OHS è la **ventilazione non invasiva (NIV)** o l'utilizzo di CPAP. Sebbene l'ipercapnia ponga di fatto indicazione alla NIV, l'uso della CPAP può normalizzare la funzione respiratoria notturna in questi pazienti, suggerendo l'opportunità di provare la CPAP per alcuni giorni prima della NIV. È utile la riduzione del peso corporeo, sebbene questa di solito sia difficile da ottenere. Particolare attenzione va riservata alle comorbidità, molto frequenti in questi pazienti.

## BPCO associata a OSAS

L'associazione tra OSAS e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è definita **overlap syndrome**. La contemporanea presenza delle due condizioni morbose determina un peggioramento delle condizioni cliniche superiore a quanto atteso dalla gravità delle due malattie valutate separatamente.

## Meccanismi fisiopatologici

I disturbi respiratori nel sonno presenti nell'overlap syndrome sono la conseguenza dell'ostruzione delle vie aeree superiori (VAS) tipica dell'OSAS e delle alterazioni della meccanica respiratoria del paziente con BPCO. L'alterazione del rapporto  $V/Q$  e la tendenza all'ipoventilazione alveolare impediscono un'efficiente iperventilazione alla fine delle apnee-ipopnee. Ne consegue un quadro respiratorio notturno fortemente disturbato. Nel sonno la tendenza all'ipoventilazione ed il cronico aumento della ritenzione renale di  $\text{HCO}_3^-$  con depressione del drive respiratorio, peggiorano l'ipercapnia diurna. Inoltre, questi pazienti soffrono spesso di insonnia e riferiscono scarsa qualità del sonno.

Le alterazioni notturne nei pazienti con BPCO possono verificarsi anche in assenza di OSAS. Pazienti con  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg generalmente presentano gravi desaturazioni durante il sonno. Il peggioramento degli scambi gassosi favorisce la comparsa di cuore polmonare cronico, un aumento delle ricattizzazioni della BPCO e della mortalità. Questi

pazienti spesso sviluppano ipertensione arteriosa polmonare, aritmie cardiache e policitemia.

## Trattamento

Il trattamento dei disturbi respiratori nel sonno in un paziente con BPCO dovrebbe utilizzare un approccio integrato. È opportuno ottimizzare la terapia farmacologica con broncodilatatori a lunga durata d'azione, eseguire cicli di riabilitazione respiratoria e somministrare  $\text{O}_2$  a basso flusso per correggere le desaturazioni notturne limitando la ritenzione di  $\text{CO}_2$ .

Nei pazienti con overlap syndrome lieve-moderata l'applicazione della CPAP durante le ore notturne può correggere gli eventi respiratori nel sonno. La ventilazione non invasiva (NIV) in modalità bilevel permette di assistere la pompa ventilatoria nei pazienti nei quali la CPAP risulti insufficiente alla correzione dei disturbi notturni.

## Apnee centrali

### Fisiopatologia

Le *apnee nel sonno di tipo centrale* costituiscono l'1% dei disturbi respiratori sonno-correlati; sono caratterizzate da *cessazione completa del respiro, in modo intermittente e generalmente ciclico, associata all'assenza o alla riduzione di movimenti respiratori, per almeno dieci secondi*.

Apnee centrali prolungate o frequenti rappresentano uno stato patologico. Le apnee e l'ipercapnia/ipossia prolungate determinano, infatti, aumento della portata cardiaca, tachicardia, vasocostrizione viscerale e vasodilatazione cerebrale e periferica, ipertensione arteriosa, riduzione dei riflessi tendinei. L'ipossia, se persistente, può stimolare l'incremento di eritropoietina da parte del rene con poliglobulia compensatoria secondaria, che migliora il trasporto tissutale di ossigeno, ma aumenta la viscosità ematica. L'ipossia può, inoltre, aumentare la pressione arteriosa sistemica e polmonare (per vasocostrizione diretta), incrementando il rischio di ipertrofia cardiaca e di scompenso.

## Classificazione delle apnee centrali

Le apnee nel sonno di tipo centrale si suddividono in:

- **non ipercapniche**, legate a disturbi primitivi dei centri nervosi di controllo del respiro;
- **ipercapniche**, di origine neurologica, congenita o secondaria, oppure associate a malattie che causano ipoventilazione.

La diagnosi è basata sulla presenza, alla polisonnografia, di almeno **cinque** episodi di apnee centrali per ora. Se sono presenti eventi ostruttivi durante il sonno, la diagnosi può essere posta se almeno il 50% degli eventi apnoici sono di tipo centrale.

### Apnee centrali nel sonno non ipercapniche

Nei pazienti con apnee centrali la sensibilità del *drive respiratorio* può essere aumentata: la caratteristica principale di questa forma di apnee è, infatti, l'**ipocapnia**, associata all'**iperventilazione**.

Le apnee centrali non ipercapniche sono distinte in tre forme:

1. legate all'ipossiemia ambientale che si verificano fisiologicamente nella permanenza per lunghi periodi ad **elevate altitudini** (almeno 4000 metri);
2. **idiopatiche**, rare e presenti anche al livello del mare, dovute alla presenza di iperventilazione notturna;
3. classificate come **respiro di Cheyne Stokes** (CSA-RCS), che sono tipiche dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

*Leziopatogenesi* e *i meccanismi fisiopatologici* di tali apnee sono complessi. La variabilità del valore soglia dell'anidride carbonica che permette l'instaurarsi dell'apnea (soglia apnoica) è il più importante fattore patogenetico.

Nella transizione dalla veglia al sonno, la soglia dell'apnea, cioè il valore di  $\text{PaCO}_2$  al di sotto del quale la respirazione si arresta, aumenta. Pertanto la  $\text{PaCO}_2$  durante l'addormentamento può essere fisiologicamente inferiore al valore soglia tipico dello stato di sonno. Ne consegue assenza di *drive respiratorio* e comparsa di un'apnea centrale fino a quando la  $\text{PaCO}_2$  aumenta fino ai valori tipici del sonno. Se è presente iperreattività della risposta ventilatoria ai cambiamenti della  $\text{PaCO}_2$ , l'iperventilazione in risposta all'apnea provoca ipocapnia e il ciclo ricomincia. Nelle apnee centrali l'arousal, a differenza degli eventi ostruttivi, non precede l'aumento della ventilazione, ma si verifica durante l'iperven-

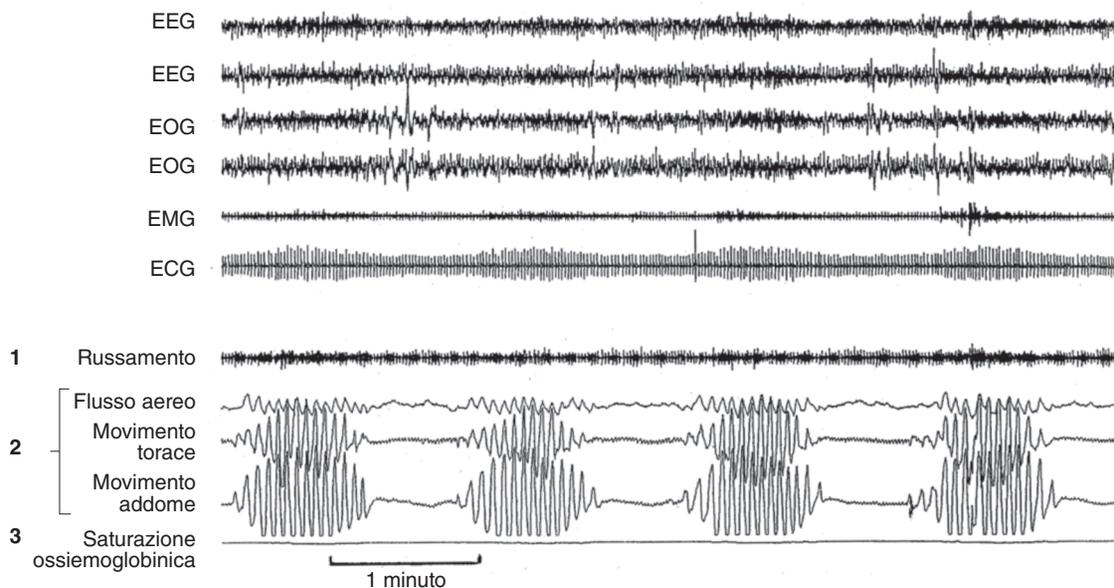
tilazione. Apnee di questo tipo possono verificarsi nella fase di addormentamento nei soggetti normali e scompaiono quando il sonno diventa stabile.

Le apnee centrali non ipercapniche sono più frequenti nei maschi. La *sintomatologia* può essere completamente assente, anche in presenza di arousal. Talora, i soggetti con apnee centrali riferiscono sensazione di dispnea o improvvisi risvegli con senso di soffocamento.

Le apnee centrali non ipercapniche, in genere, non richiedono trattamento a meno che non causino un'insonnia significativa o un'importante sonnolenza diurna, dovuta all'eccessiva frammentazione del sonno. In questi casi, possono essere utilizzati farmaci come: le benzodiazepine, che riducono i cambiamenti di fase durante il sonno non REM; gli antidepressivi, che riducono la durata del sonno REM (quando la maggior parte delle apnee si verifica in tale fase del sonno); i teofillinici o l'acetazolamide, che modificano la soglia apnoica. L'ossigeno a bassi flussi somministrato durante il sonno attraverso le cannule nasali, consente di risolvere l'ipossia eventualmente presente, stabilizzando il *drive respiratorio*.

Il **respiro periodico di Cheyne Stokes (RCS)** è caratterizzato da una fase iperapnoica con regolari variazioni del volume corrente in crescendo-decrescendo, associate a piccole variazioni della frequenza respiratoria, che si alternano a fasi di apnea centrale o di ipopnea, cioè di semplice riduzione del flusso aereo senza arresto del respiro (**Figura 31.4**). È caratteristico dei pazienti con patologie cardiovascolari, in particolare lo scompenso cardiaco, e questo spiega almeno in parte l'aumentata prevalenza in età avanzata. In questi pazienti costituisce un indice prognostico negativo, associato ad un'aumentata mortalità. L'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico associato alle desaturazioni ossiemoglobiniche può peggiorare la condizione cardiaca ed è ritenuto responsabile della scarsa prevalenza di sonnolenza nei pazienti con scompenso cardiaco e respiro di Cheyne-Stokes.

Il respiro periodico di Cheyne Stokes è legato ad instabilità dei centri che regolano il respiro durante il sonno NREM, con esagerata risposta ventilatoria all'ipercapnia. I pazienti sono spesso ipocapnici in veglia. Il tempo di circolo prolungato, conseguente alla patologia cardiaca, comporta uno sfasamento temporale del segnale rispetto alla risposta dei centri del respiro, che si riflette nella lunghezza della



**Figura 31.4:** Respiro di Cheyne-Stokes, RCS (polisonnografia completa). Si apprezzano nella parte bassa della figura le caratteristiche del RCS: 1. le apnee senza movimenti toracoaddominali; 2. il flusso aereo in crescendo-decrescendo; 3. la scarsa entità delle modificazioni della saturazione ossiemoglobinica. Infine, la traccia dell'elettromiografia (EMG) mostra la ripresa del tono muscolare coincidente con l'arousal, che tipicamente avviene al culmine della fase di iperventilazione nel RCS. EEG: elettroencefalografia; EOG: elettrooculografia; ECG: elettrocardiografia.

fase iperpnica. La durata della fase apnoica è, invece, legata alle variazioni di  $\text{PaCO}_2$  e alla produzione metabolica dell'anidride carbonica. Anche altri fattori concorrono alla patogenesi del respiro di Cheyne-Stokes: l'eventuale coesistenza di ipossiemia, lo stimolo all'iperventilazione da parte di afferenze vagali (fibre C) intrapolmonari attivate dalla congestione polmonare; alterazioni del circolo cerebrale, che possono causare disregolazione della risposta centrale alle variazioni della  $\text{PaCO}_2$ .

Sul *piano clinico* gli arousal, frequenti maggiormente durante lo stadio 1 e 2 del sonno NREM, possono essere avvertiti dal paziente come un risveglio o insonnia e, se molto frequenti nel corso della notte, possono determinare eccessiva sonnolenza diurna, fatica muscolare precoce e disturbi cognitivi. Durante i cicli del RCS si verifica un ipertono simpatico nella fase iperpnica, causa di ipertensione arteriosa, battiti ectopici, tachicardia con riduzione del volume di riserva cardiaco ed aumento del consumo miocardico di  $\text{O}_2$ , fibrillazione atriale, blocchi atrioventricolari, riduzione della portata cardiaca. Può essere presente russamento nella fase interapnoica.

Oltre al *trattamento ottimale* dello scompenso cardiaco e della patologia cardiaca causale, è indicata una terapia specifica quando il paziente è sin-

tomatico. La somministrazione di ossigeno durante il sonno stabilizza il drive respiratorio; la somministrazione di stimolanti respiratori modifica la soglia apnoica della  $\text{PaCO}_2$  (teofillinici, acetazolamide). Infine i sedativi consolidano il sonno, riducendone i cambiamenti di fase (benzodiazepine).

Per quanto riguarda la *terapia ventilatoria*, sono stati utilizzati apparecchi di servoventilazione automatica (ASV, Auto Servo Ventilation), in pratica ventilatori bilevel che compensano le variazioni di volume corrente stabilizzando la ventilazione. L'uso di questi ventilatori in pazienti con scompenso e prevalente respiro di Cheyne-Stokes notturno è attualmente sconsigliato, a causa dei risultati deludenti del trial SERVE-HF sulla mortalità e la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco grave e respiro di Cheyne-Stokes durante il sonno.

#### Apnee centrali nel sonno ipercapniche o da ipoventilazione alveolare

Le apnee centrali ipercapniche o da ipoventilazione alveolare durante il sonno possono essere secondarie a lesioni del sistema nervoso sia centrale che periferico, e possono coinvolgere la componente sensitiva, integrativa, esecutiva e motoria della via di controllo della catena respiratoria.

Tra i *disordini della componente sensitiva* la “*maledizione di Ondine*”, o “*sindrome da ipoventilazione centrale congenita*”, è caratterizzata da disfunzione dei chemiocettori centrali e assenza di risposta all'ipercapnia. La malattia, particolarmente frequente in pazienti con ganglioblastoma e di malattia di Hirschprung, è conseguente ad un alterato sviluppo della cresta neurale. Gravi episodi di apnee centrali, ipoventilazione alveolare e ritenzione di anidride carbonica si verificano durante il sonno, soprattutto non-REM. La malattia è, in genere, diagnosticata nelle prime settimane di vita. L'ipercapnia può essere presente anche durante la veglia e si associa a frequenti crisi di pianto e di agitazione del bambino.

Una sindrome simile alla maledizione di Ondine può essere causata da lesioni dei centri nervosi localizzati a livello del ponte e del midollo allungato (poliomielite bulbare, infarti del tronco encefalico, cordotomia cervicale, neuropatia ottica ereditaria di Leber), che possono alterare il controllo centrale della ventilazione fino alla perdita della risposta vagale e chimica dei recettori midollari alle variazioni dell'anidride carbonica arteriosa.

Apnee centrali prevalentemente durante il sonno NREM si riscontrano inoltre nella sindrome di Riley-Day, nel diabete mellito tipo II, nell'uremia cronica, nella sindrome di Shy-Drager, nella malattia di Alexander e nella malattia di Charcot-Marie-Tooth. Episodi di apnee centrali e respiro periodico vengono descritti anche nei pazienti affetti da acromegalia, dovuti agli aumentati livelli ematici di GH ed IGF-1.

Nelle malattie che determinano deformità/alterazioni osteomuscolari della gabbia toracica (scoliosi, cifosi, sequele di intervento di toracoplastica, spon-

dilite anchilosante), poliomielite, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), distrofie muscolari (distrofia di Duchenne, distrofie miotoniche), miastenia gravis, sindromi paraneoplastiche (es., la sindrome di Lambert-Eaton), il quadro può essere particolarmente complesso. Le apnee centrali durante il sonno sono conseguenza della profonda ipotonia muscolare, specie in fase REM, e del ridotto drive respiratorio durante il sonno.

Il trattamento delle apnee centrali nel sonno associate ad ipercapnia mira, in tutti i casi, al ripristino dei normali livelli di PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> arteriosi, per ridurre la sintomatologia clinica, migliorare la qualità di vita di relazione del paziente, prevenire le complicanze cardiovascolari, legate alle apnee e alla conseguente ipercapnia prolungata. Generalmente, si utilizza la ventilazione noninvasiva in modalità bilevel, o in modalità con controllo del volume corrente erogato (PSV, ventilazione a pressione positiva di supporto).

La somministrazione di ossigeno a bassi flussi, con target del 90% di saturazione media durante il sonno, deve essere utilizzata con cautela, in quanto, come nella BPCO, oltre a ridurre lo stimolo ipossico alla ventilazione, altera ulteriormente il rapporto ventilazione/perfusione, con il rischio di prolungare ulteriormente le apnee. Benzodiazepine, antidepressivi, analgesici oppioidi ed altri medicinali che deprimono il drive respiratorio, devono essere evitati o usati con estrema prudenza.

L'elettrostimolazione del nervo frenico può essere adottata nelle insufficienze ventilatorie secondarie a disordini che coinvolgono il midollo allungato, a patto che, ovviamente, il nervo stesso, i suoi nuclei ed il diaframma siano intatti.

## MESSAGGI CHIAVE

- Durante il sonno, la ventilazione si riduce fisiologicamente. Nei pazienti con malattie respiratorie, le alterazioni presenti in veglia possono peggiorare durante il sonno.
- La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è caratterizzata da eccessiva collassabilità delle vie aeree superiori per ridotta funzione dei muscoli dilatatori di queste vie durante il sonno. Russamento intermittente ed eccessiva sonnolenza diurna sono i sintomi principali, mentre l'obesità è il principale fattore di rischio per l'OSAS. Le conseguenze sono costituite dal rischio di alterazioni cardiometaboliche (ipertensione, diabete, accelerazione dell'aterosclerosi) e di incidenti stradali e sul lavoro. La diagnosi richiede una registrazione polisonnografica o un monitoraggio cardiorespiratorio notturno. La terapia principale è la CPAP (pressione continua positiva delle vie aeree) applicata durante il sonno.

- Nella sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS), oltre all'OSAS solitamente presente, si aggiunge insufficienza respiratoria ipercapnica durante la veglia. Ciò è secondario almeno in parte all'eccessivo carico sul sistema respiratorio causato dall'obesità.
- Le apnee centrali durante il sonno rappresentano eventi eterogenei per patogenesi, sintomi e presenza di co-patologie. Il quadro più frequente è rappresentato dalle apnee centrali e respiro di Cheyne-Stokes nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. La patogenesi è riconducibile ad aumento della sensibilità alla  $CO_2$ , secondaria alla congestione polmonare, e all'allungamento del tempo di circolo, responsabile del tipico aspetto della ventilazione in crescendo-decrescendo. L'ottimizzazione della terapia medica, e l'uso di  $O_2$  notturno, possono attenuare il fenomeno.
- Apnee centrali possono riscontrarsi in soggetti ipercapnici. L'ipoventilazione alveolare centrale o "maledizione di Ondine" è una condizione caratterizzata da disfunzione dei chemorecettori centrali e insensibilità alla  $CO_2$ , congenita o acquisita per lesioni del SNC.



# Manuale di Pneumologia

A cura di  
Enrico Maria **Clini**  
Girolamo **Pelaia**

Accedi all'**ebook** e ai contenuti digitali > **Espandi** le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

