



A I P P O

ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

Booklet

CASE REPORT ORIGINALI IN PNEUMOLOGIA



INDICE

(in ordine alfabetico per primo Autore)

Quando i conti non tornano: un caso di asma “troppo resistente” <i>Andrea Antonelli, Annia Schreiber</i>	1
Insufficienza respiratoria globale secondaria a riacutizzazione asmatica <i>Sabrina Arondi, Alberto Valsecchi, Marco Trigiani, Giampietro Marchetti, Claudio Tantucci</i>	9
Asma bronchiale intrinseco o sintomi atipici da reflusso gastroesofageo? <i>Luca Rosario Assante, Simona Paiano, Carlo Pomari</i>	13
BPCO: cosa ci è sfuggito? <i>Diego Bagnasco, Maria Giovanna Ferrantino, Francesco Balbi, Giovanni Passalacqua</i>	17
Efficacia e sicurezza della termoplastica bronchiale in un giovane asmatico grave con rinosinusite refrattaria: è tempo di allargare i criteri di eleggibilità? <i>Alida Benfante, Rita Arrigo, Giuseppe Failla, Alba La Sala, Nicola Scichilone</i>	19
Flogosi versus infezione: quando spegnere una può accendere l'altra <i>Elisabetta Bertocco, Michela Bortoli</i>	24
Valvole endobronchiali in paziente con enfisema bolloso da deficit di Alfa -1-Antitripsina <i>Michela Bezzi, Mauro Novali</i>	31
Infezione tubercolare in paziente BPCO frequente riacutizzatore: Quando la riacutizzazione della BPCO può ingannare il clinico <i>Alberto Bordo</i>	37
Uno strano nodulo in paziente con BPCO <i>Michela Bortoli, Elisabetta Bertocco</i>	43
Un'"asma bronchiale" grave guarita in ECMO <i>Annalisa Busca, Marco Biolo, Roberto Trevisan, Mario Santagiuliana, Marco Confalonieri</i>	47
Switch monoclonaltherapy: nuove frontiere nell'asma grave <i>Giovanna Caccavo, Francesca Simioli</i>	52
Una causa "atipica" di asma bronchiale di difficile controllo <i>Rossella Cifaldi, Kdric Metka, Marco Confalonieri</i>	59
Respiro sibilante con sorpresa: paziente atopico con broncospasmo non responsivo a terapia <i>Alessandra Concas, Cristina Legorini, Gianfranco Milani</i>	65
Riacutizzazione di BPCO ed embolia polmonare: storia naturale della malattia <i>Barbara Conti, Barbara Canari Venturi, Guido Roggi</i>	72
Disostruzione bronchiale non invasiva in un caso di BPCO e atelettasia polmonare destra <i>Vittoria Conti</i>	76

Pneumomediastino recidivante in adolescente asmatico <i>Michela De Toni, Riccardo Cazzuffi, Elisabetta Cocconcelli, Alessia Fraccaro, Elisabetta Balestro, Marina Saetta, Manuel G. Cosio</i>	83
Intensa astenia ed episodi di lipotimia in paziente con asma grave <i>Cinzia Ferrero, Michela Bellocchia, Giulia Verri, Filippo Patrucco, Lorena Mercante, Alessio Mattei, Caterina Bucca</i>	89
Non solo FEV1: il ruolo delle analisi sull'espettorato nella gestione clinica della BPCO complessa <i>Gumiero Federico</i>	92
Diagnosi differenziale di asma grave: Un caso di Amiloidosi Tracheobronchiale <i>Carlo Iadevaia, Carmine Guarino, Rossella Masiello, Maurizio Marino, Marco Bifulco, Nicolina De Rosa, Gennaro Mazzaella, Cecilia Calabrese</i>	100
Diagnosi incidentale di lipoma endobronchiale in paziente con riacutizzazione di overlap syndrome Asma-BPCO <i>Carlo Iadevaia, Carmine Guarino, Salvatore Longobardi, Giovanni Cioffi, Anna Pratillo, Andrea Bianco, Edoardo Grella, Gennaro Mazzaella</i>	105
Asma di difficile controllo in giovane donna con riscontro occasionale di sequestrazione polmonare intralobare <i>Carlo Iadevaia, Angela Di Giorgio, Andrea Bianco, Gennaro Mazzaella</i>	110
Steroidi inalatori e aspergilliosi polmonare invasiva: una relazione pericolosa! <i>Silvia Iovino, Andrea Vianello</i>	114
Un caso clinico di BPCO con enfisema polmonare da deficit di Alfa1-Antitripsina sottoposto a trapianto polmonare: problemi ancora aperti <i>Sofia Karamichali</i>	120
Nuove prospettive per l'asma resistente: anticorpi monoclonali e terapia personalizzata <i>Donato Lacedonia, Laura Bergantino, Giovanna Elisiana Carpagnano, Maria Pia Foschino Barbaro</i>	127
Fuori controllo! Un caso di asma bronchiale riacutizzato <i>Kim Lokar Oliani, Silvia Zagallo, Marina Saetta, Manuel G. Cosio</i>	133
Emoftoe persistente in un paziente con aspergilloma polmonare e BPCO <i>Valentina Luzzi, Elena Torricelli, Massimo Pistolesi</i>	138
Una causa rara di "Asma" <i>Uberto Maccari, Costanza Rosini, Raffaele Scala, Anna Lisa Magnolfi, Leonardo Bolognese</i>	143
Empiema pleurico da Actinomyces meyeri: un case report a una breve revisione della letteratura recente <i>Chiari Madioni, M. Ghisalberti, Uberto Maccari, G. Gotti, Raffaele Scala</i>	151
Nocardiosi polmonare: un caso clinico in paziente affetta da bronchiectasie e BPCO <i>Claudia Maggiorelli, Chiara Madioni, Valentina Granese, Giuseppina Ciarleglio, Uberto Maccari, Raffaele Scala</i>	160
BPCO e Fibrillazione ventricolare in paziente affetta da Comorbidità <i>Nicola Marchitto, U. Ceratti, L. Pipitone, S. Dal Maso</i>	165

BPCO, OSAS ed ipertensione polmonare out-of-proportion: difficoltà diagnostico-terapeutiche <i>Beatrice Nordio, Fabio Verlato, Andrea Vianello</i>	170
Accoglienza con il fischio! <i>Josuel Ora, Gabriella Lucà, Floriana Bardaro, Chiara Ciaprini, Gabriella Pezzuto, Paola Rogliani, Mario Cazzola</i>	177
Un caso atipico di ipossiemia in paziente affetto da Bronchite Cronica Ostruttiva lieve <i>Elena Paracchini, Veronica Rossi, Gianfranco Butera, Giancarlo Piaggi, Annalisa Carlucci</i>	182
BPCO riacutizzata, polmonite o tubercolosi? <i>Valentina Pinelli, Massimiliano Sivori, Pier Aldo Canessa</i>	187
Severo enfisema trattato con aeriseal <i>Emanuela Rancati, Fabiano Di Marco, Maria Adelaide Roggi, Alice Repossi, Giuseppina Palumbo, Giulia Pellegrino, Sara Job, Mirta Cavallini, Gianluca Imeri, Stefano Centanni</i>	194
Peggioramento della dispnea: è sempre colpa della BPCO? <i>Viviana Ribuffo, Alessandro Andreani, Gaia Cappiello, Michele Giovannini</i>	198
L'impatto di infezioni concomitanti delle vie aeree sulla gestione dei casi di asma di difficile controllo farmacologico <i>Annamaria Romano, Michele Mastroberardino</i>	202
Un problema incidentale di secrezioni: risolta l'iposodiemia comincia la riacutizzazione bronchiale <i>Roberto Sala, S. Cerri, Domenico Riva et al</i>	206
Riacutizzazione bronchiectasica in paziente con bronchite cronica e deficit immunologico <i>Francesca Savoia, Cosimo Catino</i>	208
Infezione polmonare da virus A-H1N1 in paziente con Bronchite Cronica Ostruttiva <i>Francesca Savoia, Cosimo Catino</i>	213
Aspergillosi in paziente anziana immunocompetente con asma di difficile controllo <i>Gianfranco Scotto Di Frega</i>	217
Infezione polmonare da Mycobacterium europaeum - Primo caso in Italia <i>Roberto Serini, Federica Maselli, Anna Fabio</i>	220
Trattamento con valvole endobronchiali unidirezionali in un paziente BPCO con Micobatteriosi Atipica <i>Ariela Tofani, Lorenzo Corbetta</i>	226
Asma bronchiale non controllata e rinosinusite allergica fungina <i>Silvia Tognella, Maria Danzi</i>	229
Grave BPCO precoce con enfisema e ipertensione polmonare da mutazioni delle telomerasi <i>Chiara Torregiani, Mario Santagiuliana, Aldo Scarpa, Marco Chilosi, Marco Confalonieri</i>	236

Asma in menopausa post chirurgica e leiomiomatosi benigna metastatizzante polmonare – un nuovo fenotipo d'asma? <i>Fiorenza Trevisan, G. Magnanelli, E. Gilioli, M. Ficial, M. Zaninelli, R.S. Murano</i>	242
La riacutizzazione da moraxella catarrhalis (MC) in paziente con insufficienza respiratoria cronica (IRC) ipossiémica, ACOS, Bronchiectasie: è un criterio necessario per la terapia antibiotica o l'ospedalizzazione? <i>Antonio Triani, Vittorio Pietrangeli, Paolo Pretto</i>	247
BPCO e rischio di aspergillosi polmonare invasiva, un caso complicato da M. di Wegener <i>Alberto Zanatta</i>	250
Terapia della TBC cavitaria resistente alla terapia con collassoterapia indotta con valvole endobronchiali <i>Fabiola Zeraj, Laura Mancino, Ariela Tofani, Lucio Michieletto, Lorenzo Corbetta, Loris Ceron</i>	258

Quando i conti non tornano: un caso di asma “troppo resistente” *When something does not add up: a case of “too difficult asthma”*

Andrea Antonelli^{1*}, Annia Schreiber²

¹SSD Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, AS S. Croce e Carle, Cuneo

²Terapia Sub-intensiva Respiratoria e Pneumologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

*corresponding author: antonelli.a@ospedale.cuneo.it

Riassunto

Con il termine di asma bronchiale “resistente” vengono definite forme di malattia difficili da trattare perché caratterizzate da scarsa risposta clinica alla terapia. La sola sintomatologia può tuttavia portare a diagnosi errate a causa della non specificità dei sintomi respiratori riconducibili al broncospasmo. Il caso descritto riporta la storia di una giovane donna affetta da Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) a cui era stata erroneamente diagnosticata una forma di asma bronchiale resistente. Solo l’integrazione tra sintomi, funzione respiratoria ed andamento clinico/funzionale nel tempo può dirimere i dubbi nelle forme di affezioni respiratorie ostruttive caratterizzate da scarsa risposta alla terapia.

Abstract

The term “difficult asthma” defines forms of difficult-to-treat disease due to poor clinical response to therapy. The symptomatology may, however, lead to misdiagnosis because of non-specificity of respiratory symptoms attributable to bronchospasm. This is the case report of a young woman to whom was mistakenly diagnosed a form of difficult asthma instead of a Common Variable Immunodeficiency (CVI). Only the integration of symptoms, lung function and clinical/functional outcome over time can resolve the doubts concerning the obstructive respiratory disease characterized by poor response to therapy.

Parole chiave: asma resistente, β_2 reversibilità, broncospasmo

Keywords: *difficult asthma, bronchodilator response, bronchospasm*

L’asma bronchiale resistente interessa circa il 5% dei soggetti asmatici e si caratterizza per lo scarso controllo dei sintomi nonostante l’alto dosaggio di farmaci utilizzati (1). Basarsi sulla sola sintomatologia può indurre in errore, tuttavia, sia durante il processo diagnostico che in corso di follow-up a causa della non specificità dei sintomi.

Nell’aprile 2014, presso l’Ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria dell’Ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo, si presentava a prima visita per valutazione funzionale e terapeutica una donna di 21 anni con pregressa diagnosi di asma bronchiale e rinite allergica. La diagnosi di asma bronchiale era stata posta in età infantile in seguito ad episodi di broncospasmo, respiro sibilante notturno, tosse cronica e dispnea spesso secondari a ricorrenti eventi bronchitici. Per tale ragione la paziente era stata

trattata nel tempo con plurime terapie broncoattive di associazione per via inalatoria (budesonide/formoterolo fumarato, salmeterolo/fluticasone propionato, salbutamolo) eseguite a cicli ed intervallate da lunghi periodi nei quali la paziente non assumeva alcuna terapia cronica alla remissione dei sintomi. Nel corso degli episodi acuti (anche 3 – 4/anno), alla ripresa della terapia inalatoria veniva spesso associato l'uso di corticosteroidi per os a scalare (prednisone, betametassone fosfato) ed antibioticotierapia a largo spettro (principalmente amoxicillina/ac. clavulanico ed azitromicina). La paziente riferiva, tuttavia, mai completa regressione dei sintomi respiratori e necessità di ricorso a numerose visite mediche nel corso degli anni. In considerazione della storia clinica e del difficile controllo dei sintomi, la paziente veniva inviata a consulto con diagnosi di asma bronchiale resistente alla terapia inalatoria.

In corso di prima visita la paziente lamentava peggioramento della sintomatologia descritta a causa di ricorrenti accessi di dispnea prevalentemente da sforzo e saltuariamente notturna, presenza di tosse cronica poco produttiva, sensazione di oppressione toracica ed ostruzione nasale cronica con iposmia. La sintomatologia era nettamente peggiorata in seguito ad infezione da morbillo, diagnosticata clinicamente nel gennaio dello stesso anno, e risultava scarsamente controllata dall'assunzione di salbutamolo per via inalatoria (unica terapia broncoattiva in atto). A causa della dispnea da sforzo, la paziente era stata costretta a sospendere la regolare attività sportiva praticata in palestra. Negli ultimi 4 mesi segnalava, inoltre, la comparsa di astenia e progressivo calo ponderale di 4-5 kg nonostante invariato introito calorico.

In anamnesi: non fumatrice, studentessa universitaria, pregressa adenoidectomia e tonsillectomia in età infantile, otiti recidivanti successive ad episodio acuto all'età di 14 anni trattato con drenaggio timpanico bilaterale.

Non veniva fornita dalla paziente alcuna documentazione funzionale respiratoria, in quanto eseguita molti anni prima e mai rivalutata, mentre veniva riferita debole positività agli acari della polvere rilevata ai test cutanei eseguiti in età pediatrica.

L'esame obiettivo toracico evidenziava murmure vescicolare diffuso con presenza di gemiti espiratori e rantoli bilaterali. La saturazione ossiemoglobinica risultava pari al 96% in aria ambiente e non erano obiettabili altri particolari segni patologici all'esame obiettivo generale.

Il quadro funzionale mostrava la presenza di difetto ventilatorio di tipo ostruttivo di grado moderato. In considerazione di tale riscontro, veniva eseguito test di reversibilità con salbutamolo 400 mcg che evidenziava una debole positività in termini di broncodilatazione (Tabella 1 e Figura 1).

Veniva pertanto inizialmente confermata la diagnosi di asma bronchiale ed impostata terapia inalatoria cronica a lungo termine con salmeterolo/fluticasone 50/500 mcg due volte al giorno, montelukast 10 mg la sera, terapia topica nasale con budesonide 100 mcg die per narice e mantenuta terapia con salbutamolo solo al bisogno.

Al controllo clinico e funzionale programmato 3 mesi più tardi, la paziente non riferiva sostanziali variazioni sintomatologiche rispetto al precedente controllo, segnalando la persistenza di tosse ora accompagnata da espettorazione purulenta e maggior senso di oppressione toracica. L'esame obiettivo risultava sostanzialmente sovrapponibile al precedente controllo. Il quadro funzionale in corso di terapia broncoattiva risultava, tuttavia, in discreto miglioramento. In considerazione della

discrepanza tra la sintomatologia ed i dati funzionali, si eseguiva a completamento diagnostico la misura della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) che risultava moderatamente ridotta (Tabella 2). Si procedeva quindi a studio del parenchima polmonare mediante esecuzione di TC torace ad alta risoluzione (HRTC) (Figura 2).

La HRTC del torace mostrava la presenza di estese e diffuse bronchiectasie di piccole dimensioni con ispessimento notevole delle pareti bronchiali a livello delle basi, in sede linguare ed a carico del segmento anteriore del lobo superiore di sinistra. In sede basale si rilevava, inoltre, la presenza di micronodulia diffusa e addensamenti polmonari cronici fibrotici tra le bronchiectasie (Vedi figura 2).

In considerazione del quadro radiologico, si programmava ricovero presso il Reparto di Pneumologia per ulteriori approfondimenti diagnostici.

Nel corso del ricovero venivano eseguiti:

- fibrobroncoscopia risultata nella norma. Gli esami eseguiti su broncoaspirato e lavaggio bronchiolo-alveolare mostravano una negatività per BK diretto e colturale, miceti, ricerca antigene Pneumocystis jiroveci ed antigene Aspergillus fumigatus. L'esame batteriologico risultava positivo per Haemophilus influenzae, sensibile a tutti gli antibiotici testati.
- emogasanalisi arteriosa in aria ambiente (EGA): pH 7,45, pCO₂ 30,9, pO₂ 76,5
- ematochimici: emocromo, funzionalità renale ed epatica, elettroliti nella norma. Anticorpi anti-nucleo, ENA, ANCA, LAC negativi, complemento nella norma. HIV negativo. Unico dato significativo un discreto rialzo di indici di flogosi (PCR 30,5, v.n. <10 mg/L).

Il quadro proteico elettroforetico evidenziava la presenza di ipogammaglobulinemia (4,2%) ed il successivo dosaggio delle immunoglobuline confermava un deficit importante di IgG, IgA ed IgM (1,81g/L, <0,04 g/L, 0,37 g/L rispettivamente).

Su indicazione ematologica, venivano quindi eseguiti:

- dosaggio sottoclassi IgG: riscontro di omogenea riduzione dei valori di tutte le sottoclassi (IgG1 1,16 g/L, IgG2 0,16 g/L, IgG3 0,18 g/L, IgG4 0 g/L).
- tipizzazione sottopopolazioni linfocitarie: modesto incremento policlonale dei linfociti B, altre popolazioni linfocitarie nei limiti di norma.
- TC seni paranasali: presenza di diffusi ispessimenti mucosi a carico delle cellule etmoidali, dei seni mascellari e del seno frontale sinistro da sinusopatia cronica.
- TC addome: lieve incremento delle dimensioni epatiche con densità omogenea priva di evidenti lesioni focali, restanti reperti nella norma.

In corso di ricovero, la paziente veniva trattata con terapia antibiotica empirica con piperacillina/tazobactam (4g + 0,5g x 3, proseguita anche dopo l'isolamento di H. influenzae su broncoaspirato) in aggiunta alla cronica terapia broncoattiva domiciliare ed a sedute di FKT respiratoria per il drenaggio delle secrezioni bronchiali.

Seguiva quindi trasferimento per competenza presso il reparto di Ematologia dove, sulla base del quadro clinico e laboratoristico, veniva posta la diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile in stadio avanzato a causa della presenza di bronchiectasie, sinusopatia ed infezione bronchiale cronica da H. influenzae.

Veniva intrapresa terapia cronica con Ig vena a 400 mg/dl ogni 4 settimane e comunque con dosaggi modulabili al fine di ottenere livelli pre-infusionali di IgG sieriche superiori a 600 mg/dl per garantire un adeguato controllo delle infezioni bronchiali.

Considerando la presenza delle bronchiectasie, è stata inoltre associata terapia cronica di profilassi antibiotica con azitromicina a basso dosaggio (250 mg a di alterni).

A partire dal terzo mese di terapia con Ig vena si è assistito ad un progressivo miglioramento clinico e della sintomatologia respiratoria. I dati funzionali hanno dimostrato la variazione del quadro ventilatorio sino a normalizzazione e modesto ma costante incremento dei valori di DLCO (Tabella 2). Alla HRTC torace di controllo effettuata dopo 7 mesi di terapia, si osservava significativa riduzione degli addensamenti peribronchiali e della micronodulia diffusa con persistenza di diffuse bronchiectasie caratterizzate da ridotto spessore della parete bronchiale rispetto al precedente controllo (Figura 2).

Ad oggi la paziente continua regolarmente la terapia ematologica e le sedute di FKT respiratoria; esegue stretti controlli di follow-up clinici, radiologici e funzionali respiratori. Si è osservato incremento ponderale di circa 6 kg e la paziente ha potuto riprendere la normale attività fisica.

E' stata sospesa la terapia broncoattiva prescritta impropriamente nel corso degli anni.

Discussione

L'asma bronchiale è un'affezione che interessa circa 300 milioni di individui in tutte le fasce di età, pari a circa il 7% dell'intera popolazione mondiale (2).

Se nella maggior parte dei casi la malattia si presenta di grado lieve-moderato, fino al 10% delle forme si caratterizza per un esordio più aggressivo e/o un difficile controllo dei sintomi e della funzione polmonare nel tempo, nonostante l'utilizzo combinato di alte dosi di farmaci (3). Queste forme, che risultano essere più pericolose, più difficili da trattare ed a più alto impatto socio/economico, sono comunemente definite come forme "resistenti" o "di difficile controllo" (4). La gravità della patologia viene oggi giorno principalmente valutata, in accordo con le ultime linee guida (2, 5), in base alla risposta clinica alla terapia impostata ed al dosaggio di farmaci utilizzati per mantenere i sintomi sotto controllo. Tuttavia, da tempo è noto come i sintomi respiratori possano essere fuorvianti, da soli, nella valutazione della risposta terapeutica (6). E' da ricordare, infatti, la presenza di una piccola ma non trascurabile quota di pazienti nella popolazione generale che, a fronte di una funzione polmonare significativamente alterata, manifesta ridotti sintomi respiratori sia in fase stabile che in corso di riacutizzazione asmatica e altri pazienti che, al contrario, a fronte di una funzione polmonare conservata, manifestano sproporzionata sintomatologia (7, 8). Ciò non deve trarre in inganno e sminuire il ruolo dello studio della funzione polmonare ma, al contrario, porre in evidenza come sintomi e funzione vadano necessariamente valutati simultaneamente al momento della diagnosi e nel follow-up della malattia.

I sintomi di asma risultano inoltre discretamente aspecifici; spesso tosse, sibilo espiratorio, dispnea e costrizione toracica possono presentarsi come affezioni transitorie ed associate ad episodi infettivi delle vie aeree (soprattutto virali), essere parte della sintomatologia cronica dei soggetti fumatori o essere espressione di ostruzione bronchiale secondaria ad altre affezioni polmonari (9, 10). Da soli i sintomi possono quindi rappresentare per il clinico un fattore confondente nel processo diagnostico, specie nelle presentazioni più inconsuete di malattia. Per contro, dal punto di vista funzionale,

L'utilizzo del test di broncoreversibilità con salbutamolo risulta spesso poco predittivo, potendo risultare negativo nei casi di asma caratterizzati da ostruzione cronica fissa e complicati da remodelling delle vie aeree o debolmente positivo nei casi di ostruzione secondaria ad altre patologie respiratorie (11,12). Il test di provocazione bronchiale con metacolina risulta peraltro spesso sottoutilizzato in ambito specialistico nonostante rappresenti, se correttamente indicato, un valido supporto alla diagnosi.

Nel caso descritto, dal punto di vista clinico e funzionale, la scarsa risposta farmacologica era imputabile all'errata diagnosi e non alla presentazione di una forma "difficile". La sintomatologia, seppur suggestiva, ha indotto in errore i clinici nel processo diagnostico e nel corso del follow-up.

La scarsa positività al test con broncodilatatore ha ulteriormente ritardato la diagnosi corretta rivelandosi, come spesso accade, un test poco dirimente nella determinazione dei difetti ventilatori ostruttivi (13).

Tutto ciò ha portato ad un ritardo diagnostico di una forma di Immunodeficienza Comune Variabile (ICV). Tale immunodeficienza primitiva si caratterizza per bassi livelli di immunoglobuline sieriche ed infezioni batteriche ricorrenti che colpiscono prevalentemente il tratto respiratorio e gastrointestinale. La presentazione clinica dell'ICV è estremamente eterogenea. Nella maggior parte dei casi i pazienti manifestano una generica suscettibilità alle infezioni batteriche delle alte e basse vie respiratorie (otiti, sinusiti, bronchiti e polmoniti) che rispondono alla terapia antibiotica ma recidivano a breve distanza di tempo dopo la sospensione. Quando la diagnosi viene formulata solo dopo una lunga storia di infezioni batteriche, è possibile mettere in evidenza segni di danno permanente a carico dell'apparato respiratorio potenzialmente evitabili da una diagnosi precoce. Coinvolgendo l'apparato respiratorio con infezioni ricorrenti, la patologia si manifesta con sintomi aspecifici quali dispnea, broncospasmo ed espettorazione cronica che possono, essere confusi con i sintomi dell'asma bronchiale ad una valutazione superficiale.

Prima di definire una forma di asma come "resistente" è quindi necessaria un'attenta valutazione in ambito specialistico: solo l'integrazione di anamnesi, studio completo della funzionalità respiratoria, quadro radiologico ed andamento clinico/funzionale nel tempo possono aiutare nella diagnosi delle affezioni respiratorie caratterizzate da scarsa risposta alla terapia prescritta.

Tale approccio potrebbe risultare vincente per evitare di definire come "resistenti" entità patologiche che possono condividere aspetti sintomatologici con l'asma bronchiale ma che nulla hanno a che vedere con tale patologia dal punto di vista eziologico, terapeutico e prognostico.

	Pre	Post β 2
FVC	2,62 - 78%	2,80 - 83% (+7%)
FEV ₁	1,93 - 66%	2,18 - 74% (+13%)
IT	74 - 88%	79 - 94%
PEF	4,63 - 69%	5,04 - 75%
TLC	4,54 - 101%	-
RV	1,65 - 135%	-

Tabella 1. Valori assoluti (espressi in L) e % del predetto dei valori spirometrici Pre e Post-broncodilatatore (salbutamolo 400 mcg).

	24/04/2014	28/07/2014	13/10/2014	02/03/2015
FVC	2.62 - 78%	3.14 - 93%	3.85 - 114%	4.28 - 127%
FEV ₁	1.93 - 66%	2.32 - 79%	2.69 - 92%	3.35 - 114%
PEF	4.63 - 69%	4.91 - 73%	4.83 - 72%	6.08 - 90%
TLC	4.54 - 101%	4.50 - 99%	5.00 - 111%	5.17 - 115%
RV	1.65 - 135%	1.46 - 120%	1.15 - 94%	1.17 - 95%
DL _{CO}	-	16.8 - 64%	17.2 - 66%	19.9 - 76%

Tabella 2. Valori spirometrici (espressi in L), DL_{CO} (espressa in mL/mmHg/min) e relativa % rispetto ai valori predetti.

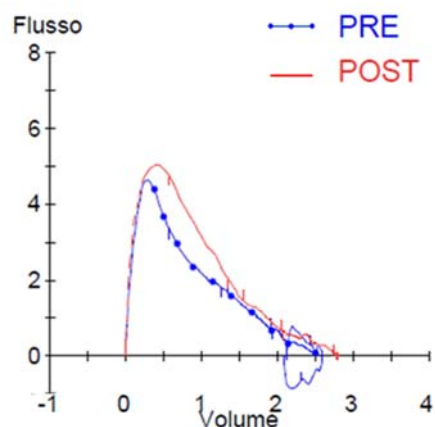


Figura 1. Curva flusso/volume pre e post broncodilatatore (salbutamolo 400 mcg).

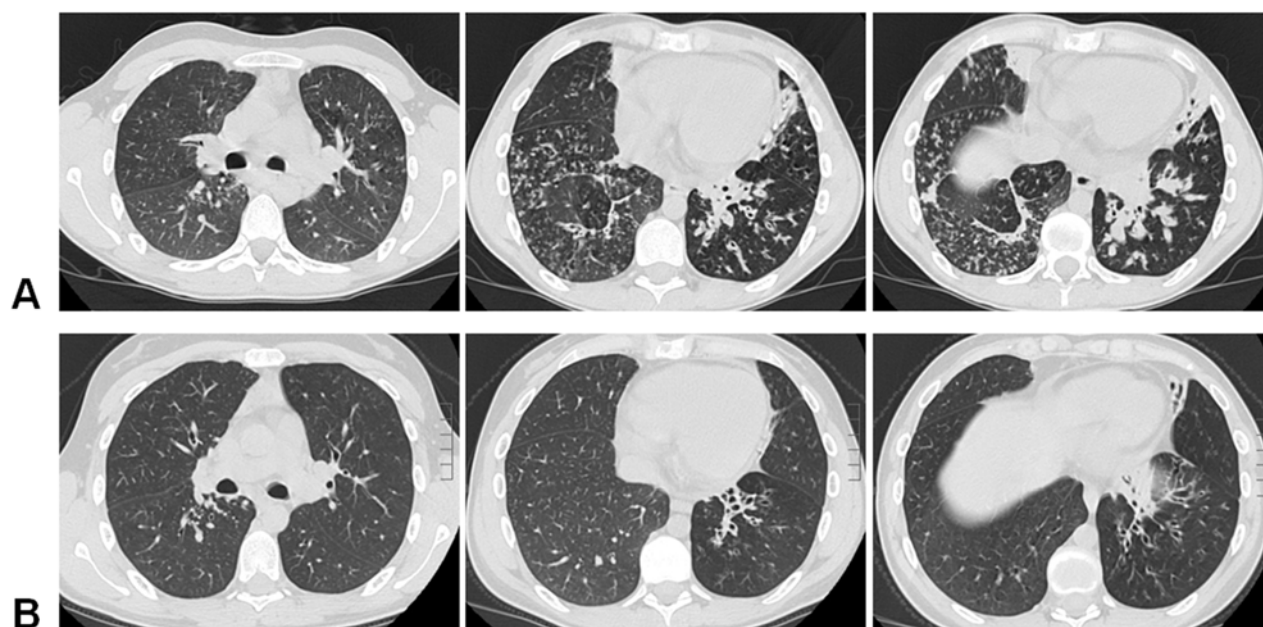


Figura 2. Quadro HRTC torace basale (A) e dopo 7 mesi di terapia (B).

Elenco delle abbreviazioni

- FVC: forced vital capacity
- FEV₁: 1 second forced expiratory volume
- IT: indice di Tiffenau
- PEF: peak expiratory flow
- TLC: total lung capacity
- RV: residual volume
- DLco: diffusion capacity of CO

Bibliografia

1. Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):116-23.
2. Linee Guida Gina per il controllo dell'asma bronchiale, ed. 2014.
3. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment.
4. *BMJ.* 2014 Nov 24;349:g5517. doi: 10.1136/bmj.g5517.
5. Bell MC, Busse WW. Severe asthma: an expanding and mounting clinical challenge.
6. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Mar;1(2):110-21; doi:10.1016/j.jaip.2013.01.005.
7. Linee Guida Italiane ARIA per la gestione dell'asma bronchiale
8. Douros K, Boutopoulou B, Papadopoulos M. et al. Perception of dyspnea in children with asthma. *Front Biosci (Elite Ed).* 2015 Jun 1;7:469-77.
9. Janssens T, Ritz T. Perceived triggers of asthma: key to symptom perception and management. *Clin Exp Allergy.* 2013 Sep; 43(9):1000-8. doi: 10.1111/cea.12138.
10. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, "et al". Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:6-17.
11. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008 Aug;28(3):539-61. doi:10.1016/j.iac.2008.03.001
12. Jácome C, Marques A. Computerized respiratory sounds in patients with COPD: a systematic review. *COPD.* 2015 Feb;12(1):104-12
13. Postma DS, Reddel HK, ten Hacken NH, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin Chest Med.* 2014 Mar;35(1):143-56. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.010
14. Kjeldgaard P, Dahl R, Løkke A, et al. Detection of COPD in a high-risk population: should the diagnostic work-up include bronchodilator reversibility testing? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Feb 23;10:407-14. doi: 10.2147/COPD.S76047.
15. Pellegrino R, Antonelli A, Mondino M. Bronchodilator testing: an endless story. *Eur Respir J.* 2010 May;35(5):952-4. doi: 10.1183/09031936.00003410

Insufficienza respiratoria globale secondaria a riacutizzazione asmatica *Hypercapnic respiratory failure due to acute asthma exacerbation*

Sabrina Arondi^{1*}, Alberto Valsecchi¹, Marco Trigiani², Giampietro Marchetti², Claudio Tantucci³

¹Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Brescia,

²Divisione di Pneumologia, Spedali Civili di Brescia

³Direttore della scuola di specializzazione in Malattie dell'apparato respiratorio, Università degli Studi di Brescia

*corresponding author: arondi.sab@gmail.com

Riassunto

L'asma è una patologia caratterizzata da riacutizzazioni. Nei casi più gravi si può instaurare un quadro di insufficienza respiratoria globale che raramente può portare alla morte. In questo lavoro, viene descritto un caso di grave insufficienza respiratoria globale, pH 7.00, secondario a riacutizzazione asmatica. Il solo approccio farmacologico con broncodilatatori, steroidi, solfato magnesio e supporto di ossigeno in assenza di ventilazione meccanica ha consentito il rapido controllo del quadro clinico. A nostro avviso è molto interessante notare la normalizzazione del pH in soli 90 minuti dall'inizio del trattamento farmacologico. Nel testo si affronta ampia discussione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti.

Abstract

Asthma exacerbations could exhibit abrupt aggravations of respiratory symptoms with severe dyspnea, cough, wheezing or chest tightness. In the most serious cases, hypercapnic respiratory failure can occur and, in a limited number of patients, asthma exacerbation can be fatal. In this paper we describe a case presenting severe hypercapnic respiratory failure, pH 7.00, secondary to asthma exacerbation. In this case the pharmacological treatment alone with bronchodilator, glucocorticoids, magnesium sulfate infusion, oxygen supply allowed to control very rapidly the disease, without mechanical ventilator support. Amazing, arterial pH values normalized within 90 minutes. Moreover we describe the underlying pathophysiological mechanisms.

Parole chiave: Insufficienza respiratoria globale, asma, broncospasmo.

Keywords: *Hypercapnic respiratory failure, asthma, wheezing illnesses.*

Introduzione

L'asma è una patologia di non sempre facile gestione clinica e probabilmente proprio per questo ancora nel 2015 risulta essere una patologia di per sé molto affascinante. In questo articolo viene presentato il caso clinico di un soggetto affetto da asma che sviluppa, in seguito a una riacutizzazione della patologia, una grave insufficienza respiratoria globale.

Caso clinico

Un giovane uomo di 27 anni accedeva al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per dispnea e cardiopalmo insorti acutamente a riposo e non apparentemente associati ad un quadro infiammatorio/infettivo né localizzato a livello polmonare né sistemico. Il paziente aveva regolarmente assunto la normale dose di salmeterolo e fluticasone al mattino dopo il risveglio (50/500 mcg) e pur ricorrendo anche all'utilizzo della terapia supplementare al bisogno con salbutamolo (5 dosi inalatorie da 100 mcg) non aveva ottenuto un sostanziale miglioramento del quadro sintomatologico. Il paziente risultava essere affetto da asma allergico associato a rinite allergica e dermatite atopica sin dalla giovanissima età ed era in trattamento da alcuni anni con salmeterolo e fluticasone (50/500 mcg due volte al dì) in associazione a salbutamolo come terapia accessoria al bisogno. Riferiva buona aderenza alla terapia medica prescritta, buon controllo dei sintomi respiratori e negli ultimi anni quasi completa scomparsa di quelli rinitici e cutanei. Il soggetto risultava essere seguito presso gli ambulatori di Allergologia per plurime sensibilizzazioni ad allergeni perenni e stagionali.

L'esame obiettivo mostrava un quadro di broncospasmo diffuso associato a una notevole riduzione del murmure vescicolare, tachipnea (40 atti/minuto), tachicardia ritmica (150 battiti/minuto), livelli di pressione arteriosa sistemica moderatamente elevati (150/95 mm/Hg), il paziente era apiretico, lucido e collaborante. Il paziente si presentava gravemente dispnoico con conseguente difficoltà nell'eloquio (singole parole intercalate da pause). Il valore di saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente risultava pari a 80%. L'emogasanalisi eseguita su sangue arterioso periferico mostrava un quadro di gravissima acidosi mista a prevalenza respiratoria (*Tabella 1*, primo prelievo). Veniva pertanto somministrata una fiala di adrenalina per aerosol e in seguito veniva iniziata ossigenoterapia con ventimask al 60% di frazione inspirata di ossigeno; al contempo si richiedeva una valutazione rianimatoria. Vista la relativa stabilità del quadro cardio-circolatorio e la parziale risposta alla terapia broncodilatatrice il collega Rianimatore poneva indicazione al trattamento medico endovena con steroidi (metilprednisolone 125 mg) e Solfato magnesio (2 gr in 500 mL di soluzione fisiologica) associata a terapia aerosolica con salbutamolo (2,81 mg) e ipratropio (562,5 mcg), riservandosi l'impiego della ventilazione non invasiva. Nei minuti seguenti si assisteva ad un sorprendente miglioramento del quadro clinico e laboratoristico. In poco meno di 40 minuti rispetto al precedente controllo ematico arterioso si assiste a una quasi normalizzazione dei valori di acido lattico, bicarbonati e anidride carbonica con miglioramento del pH; al contrario persiste pressoché invariata la grave ipossiemia e peggiora il gradiente alveolo-arterioso di ossigeno (*Tabella 1*, secondo prelievo). All'ingresso nel reparto di pneumologia il paziente si presentava notevolmente migliorato, con valori di saturazione ossiemoglobinica normalizzati in corso di ossigenoterapia a bassi flussi (SpO₂ 97% con supplementi di ossigeno a 1,5 l/min somministrati con cannule nasali), frequenza cardiaca nella norma (95 battiti per minuto) e normale frequenza respiratoria (18 atti per minuto). Un ulteriore prelievo arterioso eseguito a meno di un'ora dal precedente mostrava una normalizzazione di tutti i parametri analizzati con drastica riduzione della differenza alveolo-arteriosa di ossigeno (*Tabella 1*, terzo prelievo). Veniva quindi impostata un'adeguata terapia broncodilatatrice e steroidea sistemica. Le analisi laboratoristiche sierologiche effettuate il giorno seguente mostravano esclusivamente una lieve leucocitosi neutrofilia verosimilmente secondaria alla terapia steroidea e un

lieve rialzo degli indici di infiammazione sistemica (PCR 10 mg/L, valori normali < 5 mg/L). Il paziente è stato dimesso in buone condizioni cliniche dopo due giorni.

Discussione

L'asma è una patologia caratterizzata da continue variazioni dello stato funzionale polmonare. All'aumento delle resistenze delle vie aeree i soggetti rispondono, grazie anche all'utilizzo dei muscoli respiratori accessori, aumentando l'escursione della pressione pleurica durante le diverse fasi respiratorie. Questo, assieme all'aumento della frequenza respiratoria, determina un notevole aumento del lavoro respiratorio. Di norma i soggetti in corso di riacutizzazione si presentano dispnoici, più o meno ipossiemicici e frequentemente ipocapnici (1). Il meccanismo fisiopatologico sottostante l'ipossiemia è un'alterazione anche grave del rapporto ventilazione/perfusione. L'iperventilazione alveolare compensatoria che si verifica determina di conseguenza una riduzione della concentrazione di anidride carbonica.

Nei casi più gravi come quello qui presentato si assiste invece ad una insufficienza respiratoria globale: tale situazione si presenta allorché i muscoli respiratori, a causa dell'ipossiemia e dell'eccessivo carico di lavoro al quale sono chiamati (incremento delle resistenze delle vie aeree e iperinflazione polmonare dinamica) vanno incontro a fatica muscolare con il cosiddetto deficit di pompa. Pertanto alla riduzione del rapporto ventilazione/perfusione si associa anche l'ipoventilazione alveolare. Quando questo quadro si presenta, si instaurano contemporaneamente ipossiemia ed ipercapnia. Il primo esame emogasanalitico descritto in *tabella 1* illustra proprio questo caso. Si noti in particolare la gravissima acidosi su base mista causata dai concomitanti elevati valori di anidride carbonica e di acido lattico, prodotto dai muscoli respiratori in anaerobiosi, associati a concentrazione di bicarbonati inferiori alla norma verosimilmente da consumo. Si intende sottolineare il fatto che un valore di pH così enormemente ridotto, ai limiti della compatibilità con la vita, sia il risultato di più componenti associate. Le variazioni di anidride carbonica, lattati e bicarbonati che considerate singolarmente non raggiungono livelli così elevati di gravità, concorrono simultaneamente allo sviluppo del gravissimo quadro di acidosi rendendolo quasi incompatibile con la vita stessa. Osservando la seconda emogasanalisi è interessante notare come, pur in presenza di un globale miglioramento dell'equilibrio acido-base, vi sia un incremento della differenza alveolo-arteriosa di ossigeno a parità di rapporto PaO_2/FiO_2 (Tabella 1). Questo è il risultato di un ulteriore peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione in concomitanza ad un miglioramento della ventilazione alveolare che permette sia il "wash out" della CO_2 sia il mantenimento della PaO_2 senza variare l'apporto di ossigeno (2). Va sottolineato, inoltre, che il calcolo della differenza alveolo-arteriosa di ossigeno dipende anche dal quoziente respiratorio (VCO_2/VO_2). La differenza alveolo arteriosa mostrata in tabella è stata calcolata considerando un quoziente respiratorio standard e costante pari a 0.8. E' ragionevole supporre però che fra il primo e il secondo prelievo esso sia ridotto, come si può evincere dalla riduzione dei lattati, espressione del metabolismo anaerobio dei muscoli respiratori. Pertanto il rapporto ventilazione/perfusione peggiora proporzionalmente di più rispetto a quanto deducibile dalla differenza alveolo-arteriosa di ossigeno fra il primo e il secondo campione. Di contro a tale peggioramento si assiste invece a un miglioramento del quadro clinico generale con la riduzione della dispnea. Questo è imputabile alla riduzione della resistenza delle vie aeree ad opera della terapia medica. Il minor carico di lavoro consente ai muscoli respiratori, in assenza di supporto ventilatorio, di migliorare la ventilazione alveolare.

Si può concludere quindi che la sola terapia medica, anche in casi critici come quello descritto, sia in grado di risolvere in un lasso di tempo molto breve gravi riacutizzazioni asmatiche. La peculiarità di questo caso crediamo risieda proprio nella rapidità di normalizzazione dei valori emogasanalitici. Si noti come fra il primo e il terzo campione siano trascorsi poco più di 90 minuti: i valori di bicarbonato, principale base tampone dell'organismo, raggiungono il limite superiore della norma; i lattati, risultato del metabolismo anaerobico muscolare, rientrano nei limiti della norma; infine, come atteso, anche gli acidi “respiratori”, l'anidride carbonica, si normalizzano. Si assiste anche a un drastico

Dati EGA	h 10.30	h 11.08	h 12.05
pH	7.00	7.27	7.4
pCO ₂ [mmHg]	76	51	41
pO ₂ [mmHg]	66	65	77
Lattati [mM/L]	9.1	2.0	1.4
HCO ₃ ⁻ [mM/L]	18.7	23.4	25.4
FiO ₂	0.6	0.6	0.27
PaO ₂ /FiO ₂	110	108	285
DA-aO ₂ [mmHg]	266	299	64

miglioramento del quadro di insufficienza respiratoria ipossiémica considerando la notevole riduzione del gradiente alveolo arterioso di ossigeno (Tabella 1). Il raggiungimento sorprendentemente rapido di un pH normale è quindi il risultato dell'attivazione di più sistemi: maggiore recupero osseo e forse renale di basi (bicarbonati), conversione epatica di acido lattico, eliminazione alveolare di anidride carbonica (e di conseguenza di acido carbonico).

Tabella 1. Emogasanalisi (EGA) arteriose seriate. DA-aO₂: gradiente alveolo-arterioso di ossigeno.

Bibliografia

1. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-102.
2. West JB. Fisiologia della respirazione. V edizione. Padova. Piccin 2013.

Asma bronchiale intrinseco o sintomi atipici da reflusso gastroesofageo? *Intrinsic bronchial asthma or atypical gastroesophageal reflux symptoms?*

Luca Rosario Assante*, Simona Paiano, Carlo Pomari

Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Endoscopia Toracica Ospedale Classificato Equiparato Sacro Cuore-Don Calabria. Negrar Verona

*corresponding author: lucariosario.assante@sacrocuore.it

Riassunto

L'asma è una patologia molto eterogenea. Numerose comorbidità contribuiscono allo scarso controllo dell'asma. Il reflusso gastroesofageo (RGE) è spesso responsabile di un peggioramento dei sintomi e delle riacutizzazioni nei pazienti asmatici. Presentiamo il caso di una donna con tosse secca e respiro sibilante da vari mesi non responsivi alle terapie convenzionali. La paziente presentava un quadro funzionale compatibile con asma bronchiale tuttavia il trattamento di associazione ICS+LABA è risultato inefficace. È stato rilevato un RGE non acido attraverso pH-impedenzometria. Dopo trattamento basato esclusivamente sulla modifica dello stile di vita e delle abitudini alimentari si è assistito a completa regressione dei sintomi e normalizzazione del quadro funzionale. In conclusione il RGE è una condizione che andrebbe sempre ricercata, soprattutto nei pazienti non controllati dalle terapie convenzionali. L'adeguato trattamento del RGE spesso risolve sintomi intrattabili.

Abstract

Asthma is a heterogeneous condition. Several comorbidities are associated with a poor outcome in asthmatic patients. Gastroesophageal reflux (GER) is often associated with an elevated risk of exacerbations in asthmatic patients. We present a case of woman with wheezing and cough for months not responsive to conventional treatments. Spirometry is compatible with asthma. However the treatment with ICS+LABA is very ineffective. We find a non acid GER at esophageal PH monitoring. After changes in lifestyle and diet, respiratory symptoms disappeared and lung functionality normalized. In conclusion GER should always be studied in asthmatic patients, especially when conventional therapies are ineffective. Often adequate treatment of GER resolve untreatable symptoms.

Parole chiave: asma bronchiale, reflusso gastroesofageo, tosse persistente

Keywords: bronchial asthma, gastroesophageal reflux, persistent cough

Introduzione

La relazione tra malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) ed asma è stata oggetto di studi e di controversie fin da quando Sir William Osler ne descrisse per la prima volta l'associazione nel 1892 (1). Secondo la definizione di Montreal la MRGE è la condizione in cui il RGE provoca sintomi e/o complicanze fastidiose o invalidanti per il paziente. Tra questi vengono identificati una serie di sintomi e sindromi extra gastrointestinali come tosse, dolore toracico atipico ed asma associato a reflusso gastroesofageo (2). Numerosi studi hanno dimostrato, sulla base della pH-impedenzometria, come la prevalenza di MRGE nei pazienti asmatici sia molto alta arrivando sino all'82% (3-5). Inoltre,

molti altri studi hanno dimostrato come vi sia un'alta prevalenza dei sintomi da reflusso nei pazienti con asma (6-10). Il RGE è infatti un'importante causa di riacutizzazione e di scarso controllo dei sintomi nei pazienti asmatici. Inoltre è noto come la stimolazione acida della porzione distale dell'esofago aumenti l'iperattività bronchiale con un meccanismo vagale, causando bronco costrizione (11,12). Infine, bisogna sottolineare che la sindrome respiratoria da reflusso gastroesofageo riconosce dei meccanismi patogenetici diversi dalla malattia da reflusso gastroesofageo classica. Infatti, nel primo caso abbiamo in genere un reflusso misto liquido e gassoso, non acido, che è il vero responsabile della tosse, dell'infiammazione e della broncostruzione, quasi sempre in assenza di bruciore, rigurgiti o altri sintomi tipici della MRGE. Tale differenza potrebbe spiegare anche il fallimento di tutti gli studi che hanno valutato l'efficacia degli inibitori di pompa protonica sui sintomi respiratori (13). In conclusione come riportato anche dalle LG sull'asma, il RGE andrebbe sempre ricercato nei pazienti con asma, soprattutto in tutti quei casi che non rispondono o non sono adeguatamente controllati dalle terapie convenzionali (13,14).

Caso clinico

Nel novembre 2014 giunge alla nostra osservazione una donna di 67 anni. La paziente riferisce tosse secca da circa tre mesi, insorta dopo un giorno di iperpiressia (TC 38,5 °C). Dopo circa 1 mese è comparsa dispnea sia a riposo che da sforzo. Pratica terapia corticosteroidica con prednisone per circa 4 settimane a scalare e vari cicli antibiotici senza beneficio. Per il persistere della tosse pratica Rx torace che risulta nella norma. All'esame obiettivo appare lievemente dispnoica, presenta emitoraci in atteggiamento inspiratorio ed espirazione prolungata con fischi e sibili diffusi. La paziente non riferisce patologie polmonari o cardiologiche in atto o pregresse. Inoltre non riferisce sintomi tipici di reflusso gastroesofageo come piroso, rigurgiti, eruttazioni o dolore retro sternale, anzi riferisce un'ottima digeribilità. Emocromo, funzionalità renale ed epatica sono risultate nella norma, le ricerche sierologiche per virus e batteri pneumotropi erano negative. La visita cardiologica e l'ecocardiogramma sono risultati nella norma (FE 63%). La visita otorinolaringoiatrica evidenzia una sinusite posteriore. Infine il quadro spirometrico mostra un deficit misto prevalentemente ostruttivo di grado moderato, parzialmente reversibile dopo salbutamolo 400mcg (Tabella 1). Non viene praticata la pletismografia corporea per la misurazione dei volumi polmonari statici poiché la paziente non tollera di essere chiusa in cabina. Sebbene non siano stati raggiunti completamente i criteri di reversibilità richiesti dalle attuali linee guida (delta FEV₁ 160 ml pari al 14%) e la paziente non presentasse familiarità per asma o atopia, sulla base della storia clinica e dei sintomi l'asma bronchiale appariva come l'ipotesi più probabile e pertanto, come criterio ex juvantibus, in accordo con le linee guida GINA, viene iniziata una terapia di associazione con LABA più CSI (14). Dopo due settimane la signora ritorna per la mancata regressione della sintomatologia respiratoria che persisteva con maggior insistenza durante le ore notturne. In particolare riferiva dispnea soprattutto in decubito supino con crisi notturne che la costringevano a dormire in poltrona e che si risolvevano spontaneamente dopo alcuni minuti in posizione eretta. Viene ripetuta la spirometria che non mostrava significative modificazioni rispetto al primo controllo. A questo punto, nel sospetto di un RGE con sintomi atipici, viene praticata radiografia delle prime vie digerenti che mostra un reflusso spontaneo e la presenza di un'ernia iatale. Nel dubbio di un RGE non acido è stata inoltre praticata una pH-impedenzometria, che conferma la patologica presenza di reflussi misti, liquidi e gassosi, prevalentemente non acidi. Viene quindi cominciata una terapia per il RGE basata esclusivamente

sulla modifica del proprio stile di vita e adottando un regime dietetico atto a limitare la frequenza e la durata degli episodi di reflusso. Inoltre, dato lo scarso beneficio, viene consigliato alla signora di sospendere la terapia inalatoria con l'associazione fissa mantenendo solo il SABA al bisogno. Già dopo qualche giorno la paziente riferisce un netto miglioramento di tutti i sintomi respiratori e dopo un mese ripete la spirometria che stavolta mostra un netto miglioramento di tutti i parametri con normalizzazione della capacità vitale e del FEV₁ (Tabella 1).

Conclusioni

L'asma è responsabile del peggioramento della qualità di vita di milioni di persone, per non parlare dell'impatto economico dipendente principalmente da ore di lavoro perse ed ospedalizzazioni. Da molto tempo sono note una serie di comorbidità che, sebbene non rappresentino la causa dell'asma, contribuiscono in maniera preponderante a ridurre il controllo della malattia aumentandone i sintomi e il numero e la gravità delle riacutizzazioni. Queste condizioni andrebbero sempre ricercate e, quando riconosciute, adeguatamente trattate. Fra queste, una delle più frequenti sembra essere il RGE. Molti studi oramai hanno stabilito che i pazienti asmatici hanno un'alta prevalenza di RGE, tuttavia l'esatto meccanismo patogenetico che lega le due patologie non è ancora del tutto chiarito. In particolare siamo abituati a pensare al RGE quando siano presenti sintomi tipici come acidità, pirosi, bruciore retro sternale e dispepsia. Ciononostante è stato ormai ampiamente dimostrato che il reflusso associato a sintomi respiratori è molto più frequentemente misto, gassoso e liquido, e soprattutto non acido. Pertanto il reflusso può dare sintomi respiratori e broncocostrizione anche e molto più spesso in assenza dei sintomi gastrointestinali tipici. Questo implica che il trattamento del RGE con sintomi respiratori non può basarsi solo sull'uso di farmaci che riducono l'acidità ma necessita di un trattamento mirato a ridurre anche e soprattutto il reflusso non acido. In conclusione il RGE nei pazienti asmatici è una comorbidità facile da diagnosticare ed il suo adeguato trattamento può migliorare o addirittura risolvere sintomi refrattari ad ogni altro trattamento e spesso presenti da molto tempo.

	Spirometria A			Spirometria B			Spirometria C
	Pre	Post	%	Pre	Post	%	
FVC L (%pred)	1,67(64)	1,74(67)	5	1,70(66)	1,76(67)	4	2,66 (103)
FEV₁ L (%pred)	1,12(52)	1,28(59)	14	1,24(57)	1,24(57)	0	2,46(114)
FEV₁/FVC %	67	75		73	71		92

Tabella 1. Spirometria A; senza terapia. Spirometria B; dopo 2 settimane di ICS+LABA. Spirometria C; dopo 1 mese di dieta anti reflusso.

Bibliografia

1. Osler, WB. Bronchial asthma. In: The principles and practice of medicine. New York, NY: Appleton, 1892; 497-501.
2. Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease (GERD): a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
3. Nagel RA, Brown P, Perks WH, et al. Ambulatory pH monitoring of gastro-esophageal reflux in “morning dipper” asthmatics. *BMJ* 1988;297:1371-3.
4. Sontag SJ, O’Connell S, Khandelwal T, et al. Most asthmatic patients have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-20.
5. Compte L, Garrigues V, Perpina M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma* 2000;37:175-82.
6. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, et al. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1464-7.
7. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms: studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994;106:1793-6.
8. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997;111:1389-1402.
9. Field SK, Underwood M, Brant R, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
10. Dal Negro R, Pomari C, Micheletto C, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux in asthmatics: an Italian study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:371-5.
11. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, et al. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* 1981;47:431-4.
12. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:986-9.
13. Morice AH. Airway reflux as a cause of respiratory disease. *Breathe* 2013; 9: 257-266. The global initiative for asthma. GINA. <http://www.ginasthma.org>.

BPCO: cosa ci è sfuggito? *COPD symptoms hiding an underlying pathology*

Diego Bagnasco*, Maria Giovanna Ferrantino, Francesco Balbi, Giovanni Passalacqua

Respiratory Diseases and Allergy; IRCCS San Martino Hospital-IST-University of Genoa, ITALY

*corrisponding author: dott.diegobagnasco@gmail.com

Riassunto

Descriviamo il caso di un paziente inizialmente definito come semplice BPCO, inviato alla nostra attenzione per l'inatteso progressivo peggioramento dei sintomi respiratori, non in accordo con l'età (54 anni). La radiografia standard del torace, richiesta dal medico curante, evidenziava un quadro di plurimi e sparsi addensamenti parenchimali di sospetta natura flogistica. Durante il ricovero, mentre erano in corso gli accertamenti per patologia infettiva tubercolare/opportunistica, autoimmune o neoplastica, le condizioni si sono aggravate rapidamente. E' insorta febbre ad andamento settico con rapida anemizzazione in assenza di emolisi o sanguinamento, e poi insufficienza respiratoria ipercapnica. Sono stati effettuati ripetuti tentativi diagnostici invasivi, complicati da pneumotorace. L'ultima biopsia eseguita in toracoscopia ha definito la diagnosi di linfoma anaplastico a grandi cellule ALK negativo, per cui il paziente è deceduto, nonostante il tentativo di chemioterapia.

Abstract

We describe herein a difficult case referred initially for COPD, despite the young age (54 yrs). Dyspnea rapidly worsened. Standard chest X-ray and CT scan evidenced the presence of multiple and sparse nodules. Inflammatory indexes rapidly increased, in addition with fever septic-like. TB, autoimmune disease, neoplasm were considered in differential diagnosis, but none of the diagnostic procedures resulted positive. The clinical conditions rapidly worsened, with respiratory failure, hyponataemia, and anaemia. The first transtoracic bioptic attempt was complicated by pneumothorax. Whereas the patient was worsening, another attempt was made by video-assisted thorcoscopy. The result showed an anaplastic large cell ALK negative lymphoma, by which the patient died despite a rescue chemotherapy attempt.

Parole chiave: BPCO, noduli, diagnosi differenziale

Keywords: COPD, nodules, differential diagnosis

Caso Clinico

Descriviamo il caso di un paziente fumatore di 54 anni, già seguito presso i nostri ambulatori per riferita diagnosi di BPCO. Il MMG, vista la persistenza dei sintomi (dispnea associata a calo ponderale e tosse), prescrive RX torace che dimostra alcune aree di addensamento nodulare. In seguito al perdurare della sintomatologia respiratoria, nonostante terapia antibiotica empirica, il paziente viene ricoverato per accertamenti.

Alla TC del torace plurimi micronoduli polmonari, alcuni con distribuzione ad albero in fiore. Sebbene gli indici di flogosi e i globuli bianchi fossero nella norma i sospetti rimanevano: tubercolosi/infezioni opportunistiche, patologia autoimmune, neoplasia disseminata. Queste escluse dopo immunoenzimatici, e fibrobroncoscopia con broncolavaggio. La PET dimostrava plurime aree

di patologico accumulo del tracciante nel contesto delle note nodularità (Suv max 10) con alcune aree sospette sottodiaframmatiche (TC addome e gastro-digiunosopia negative).

Nel frattempo compare febbre ad andamento simil-settico, con puntate oltre i 39,5°. Dopo consiglio dell'infettivologo viene impostata terapia antibiotica: amoxicillina acido clavulanico+azitromicina, seguita da altri vari tentativi, compresi linezolid e rifampicina.

Il paziente peggiora progressivamente. Compare insufficienza respiratoria, anemia progressiva, in assenza di sanguinamento o emolisi. La biopsia delle lesioni polmonari, viene complicata al primo tentativo da ampia falda di PNX per cui viene posizionato drenaggio pleurico. All'esame istologico del campione bioptico risulta negativa la ricerca di cellule tumorali maligne. Alla luce dell'ulteriore peggioramento della sintomatologia viene richiesta VATS con prelievo bioptico chirurgico. Nel frattempo il paziente rimane iperpiretico refrattario a terapia steroidea ed antipiretica combinata. Ai controlli ematologici compare un quadro di pancitopenia per cui viene richiesta ripetutamente consulenza ematologica nel sospetto di malattia linfoproliferativa (2).

Perviene infine il referto della biopsia dei noduli polmonari che evidenzia un quadro compatibile con malattia linfoproliferativa di linfoma anaplastico a grandi cellule ALK negativo (3,4). Viene quindi trasferito presso l'ematologia del nostro ospedale per chemioterapia di salvataggio, ma il paziente non sopravvive. In sostanza, permane il dubbio diagnostico differenziale dei noduli polmonari multipli in riferita BPCO ed in assenza del reperto delle ipotesi di diagnosi più frequenti. In questo caso di riferita BPCO, l'ipotesi Bayesiana non ci ha aiutato.

Bibliografia

1. Albores J, Fishbein MC, Wang T. A 57-year-old woman with persistent cough and pulmonary nodules. *Chest* 2014;145:1162-5.
2. Fiche M, Caprons F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Hystopathology* 1995;26:529-37.
3. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-504.
4. Querfeld C, Khan I, Mahon B, et al. Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:574-87.

Efficacia e sicurezza della termoplastica bronchiale in un giovane asmatico grave con rinosinusite refrattaria: è tempo di allargare i criteri di eleggibilità? *Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in a young severe asthmatic with refractory rhinosinusitis: time to expand the eligibility criteria?*

Alida Benfante^{1*}, Rita Arrigo¹, Giuseppe Failla², Alba La Sala², Nicola Scichilone¹

¹Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

²Servizio di Broncologia dell'Ospedale ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli di Palermo

*corresponding author: benfantealida@gmail.com

Riassunto

Un uomo di 35 anni, affetto da asma bronchiale grave, rinosinusite e congiuntivite allergica, in terapia con ICS/LABA ad elevato dosaggio e antileucotriene, già sottoposto a terapia con anti-IgE sospesa per assenza di beneficio, presentava scarso controllo della sintomatologia, con frequenti episodi di riacutizzazione e scadente qualità di vita. Per tale motivo veniva sottoposto a termoplastica bronchiale (BT). A sei mesi e ad un anno dalla procedura, veniva evidenziato un notevole miglioramento della qualità di vita e del controllo dei sintomi respiratori, valutati rispettivamente mediante Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) and Asthma Control Questionnaire (ACQ). Rispetto all'anno precedente la BT, le riacutizzazioni severe e il numero di giorni di assenza lavorativa per asma si sono ridotti nell'anno successivo alla BT. I parametri funzionali respiratori sono rimasti invariati nell'anno successivo alla BT. Tali osservazioni confermano l'efficacia e la sicurezza della procedura nella *real life*, e suggeriscono la possibilità di estendere i criteri di eleggibilità per la procedura.

Abstract

A 35 year old male, affected by uncontrolled severe asthma, rhinosinusitis and allergic conjunctivitis, previously treated with anti-IgE without clinical benefit, remained symptomatic despite treatment with high-dose ICS/LABA and antileukotrienes. He therefore underwent bronchial thermoplasty (BT). Clinical and functional assessments were performed at 6 and 12 months after the procedure. BT greatly improved asthma-related quality of life and asthma symptom control, as assessed by Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) and Asthma Control Questionnaire (ACQ) respectively. Compared to the year before BT, severe exacerbations and days missed from work decreased in the year after BT. Lung function parameters remained unchanged in the year after BT. These findings confirm the effectiveness and safety of BT in the treatment of severe asthma in real life, suggesting the potential to expand the eligibility criteria.

Parole chiave: asma grave, termoplastica bronchiale, vita reale, trattamento, procedura broncoscopica.

Key words: severe asthma, bronchial thermoplasty, real life, treatment, bronchoscopic procedure.

Case Report

Un giovane uomo (DR) di 35 anni, non fumatore, affetto da asma bronchiale e rinosinusite e congiuntivite allergica sensibile a dermatofagoidi ed epitelio di gatto, giunge alla osservazione del Centro per la Diagnosi e Cura dell'Asma Grave, del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e specialistica (DiBiMIS) dell'Università degli Studi di Palermo, per il peggioramento dei sintomi respiratori con compromissione della qualità di vita e progressivo aumento di giorni di assenza lavorativa per crisi asmatiche.

La diagnosi di asma grave era stata posta all'età di 13 anni in accordo alle linee guida GINA (1) per il persistere della sintomatologia dispnoica nonostante terapia ad alti dosaggi di corticosteroide inalatorio e broncodilatatore beta2-adrenergico a lunga durata d'azione (ICS/LABA) più antileucotriene. A causa dello scarso controllo dei sintomi respiratori, nel 2007 il paziente era stato sottoposto a terapia con anti-IgE che aveva sospeso a distanza di sei mesi per assenza di beneficio clinico. Nei mesi successivi, la comparsa di un processo broncopneumonico basale sinistro aveva reso necessario un ricovero in ambiente pneumologico.

Nel 2008 veniva pertanto riferito al nostro Centro dove esegue un esame funzionale spirometrico che mostrava un deficit ostruttivo di severa entità (FEV₁% pred: 44%, FVC% pred: 83%, FEV₁/FVC: 0,45) con significativa reversibilità al test di broncodilatazione farmacologica con salbutamolo 400 mcg (Δ FEV₁: 300 mL). Il paziente viene sottoposto a prelievo ematico per il dosaggio radioimmunologico delle IgE totali e specifiche per i comuni allergeni, che confermavano la elevata positività per *Dermatophagoides Pteronyssinus*, *Dermatophagoides Farinae* ed epitelio di gatto. In tale occasione eseguiva inoltre il dosaggio di c-ANCA e p-ANCA con successivo esito negativo. Nel novembre 2009 il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico di polipectomia nasosinusale e turbinoplastica inferiore bilaterale, e a successivo intervento nel 2011 per poliposi nasoetmoidale massiva. Tali interventi avevano comportato un transitorio beneficio clinico, senza tuttavia consentire una riduzione del dosaggio di corticosteroide inalatorio. Nonostante il trattamento con terapia di associazione ICS/LABA ad elevato dosaggio e terapia con antileucotriene, praticati con ottima compliance, il paziente presentava infatti scarso controllo della sintomatologia respiratoria e sempre più frequenti episodi di riacutizzazione asmatica, tali da necessitare l'assunzione di steroidi per via sistemica a cicli ed antibioticoterapia per via sistemica.

Alla luce degli studi clinici che confermano l'efficacia e sicurezza della termoplastica bronchiale (TB) nell'asma grave (2-8), nel 2014 si decide di valutare la possibilità di sottoporre il nostro paziente a tale procedura. La TB è una metodica di trattamento basata sulla riduzione del volume della massa muscolare liscia bronchiale attraverso l'erogazione di energia termica mediante radiofrequenze, erogata in corso di fibrobroncosopia. Il paziente presentava i criteri di inclusione necessari per l'esecuzione della procedura endoscopica, ovvero età superiore a 18 anni e asma non controllata dalla terapia con alte dosi di ICS/LABA. Inoltre, non venivano identificate controindicazioni assolute rappresentate da enfisema polmonare (escluso dall'esecuzione di HRCT del torace), terapie con anticoagulanti o beta-bloccanti, o terapia immunosoppressive (9). L'ultimo controllo spirometrico mostra un quadro funzionale caratterizzato da deficit ostruttivo di entità severa (FEV₁: 37% del pred; FVC% pred: 66%, FEV₁/FVC: 0,44). La valutazione seriale degli esami spirometrici eseguiti nel corso degli anni dal paziente mostrava un andamento variabile con differenze tra le misurazioni di oltre 2000 ml, a conferma della spiccata iperreattività bronchiale. La dose media di steroide inalatorio assunto, in termini di microgrammi/die di beclometasone propionato era pari a 2000 mcg; la dose

media di SABA assunta, in termini di microgrammi/die di salmeterolo o equivalente, era di 222 mcg/die.

Nonostante la presenza di rinosinusite che potrebbe costituire una controindicazione alla TB, si decide d'accordo con il paziente di procedere con la metodica endoscopica, previa documentazione di avvenuto miglioramento della funzione respiratoria dopo un ciclo di steroide per os (50 mg di prednisone al giorno per 5 giorni). Pertanto, nel marzo 2014 viene programmata la prima seduta di TB. Immediatamente prima della procedura, il paziente viene sottoposto a questionari sulla qualità di vita (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ), e sul livello di controllo dei sintomi (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ), che confermano la presenza di una condizione di scadente qualità di vita associata alla malattia asmatica (AQLQ: 5.56) e di scarso controllo dei sintomi (ACQ: 1.67). L'AQLQ è costituito da 32 domande, atte a valutare la qualità di vita del paziente asmatico nelle ultime 2 settimane, convalidato in un ampio numero di studi [10-11]. Il questionario indaga le seguenti aree: presenza di sintomi asmatici, risposta a stimoli ambientali, necessità di eliminare tali stimoli, limitazione dell'attività fisica ed impatto psicologico della malattia. L'ACQ è un questionario validato composto da 6 domande, atto a valutare il controllo dei sintomi asmatici e l'utilizzo dei farmaci al bisogno [12]. La somministrazione di tali questionari è stata anche dettata dalla necessità di valutare l'eventuale efficacia della procedura endoscopica alla luce dei risultati degli studi sperimentali.

La procedura è stata condotta in tre sedute, come da indicazioni internazionali, a distanza di tre settimane l'una dall'altra. Il giorno della procedura è stata sempre eseguita una spirometria che ha mostrato valori di FEV₁ superiori al 60% del predetto. Tutte le sedute sono state condotte a termine senza necessità di interruzione, e senza apprezzabili effetti collaterali. A distanza di circa 7 giorni dalla prima procedura, il paziente ha accusato un peggioramento dei sintomi asmatici, prontamente trattati e risolti con terapia corticosteroidica per via sistemica.

Il paziente è stato rivalutato da un punto di vista clinico ogni tre mesi per l'anno successivo. A distanza di 6 e 12 mesi, il paziente è stato inoltre sottoposto a questionari su qualità di vita e controllo di malattia e valutazione funzionale mediante spirometria. A 6 mesi dalla TB, l'AQLQ risultava pari a 6.37 (valore pre-termoplastica pari a 5.56), e l'ACQ pari a 0.67 (valore pre-termoplastica pari a 1.67); a distanza di un anno dalla procedura endoscopica, i miglioramenti osservati in termini di qualità di vita e di controllo dei sintomi asmatici venivano confermati (AQLQ: 6.18; ACQ: 0.67). Tali miglioramenti si sono accompagnati ad una riduzione del dosaggio complessivo di corticosteroidi per via sistemica (dose complessiva di prednisone o equivalente espressa in mg/die: 6.25 mg/die prima della procedura vs 3.75 mg/die a 6 e a 12 mesi). Al contrario, la funzione respiratoria non mostrava variazioni apprezzabili, con valori di FEV₁% pred pari al 67% prima della TB, e a 88% del predetto a 6 mesi e 37% del predetto a 12 mesi dalla TB.

Rispecchiando quanto descritto nel trial AIR 2 [8], abbiamo voluto confrontare il numero di riacutizzazioni severe nell'anno successivo alla TB rispetto all'anno che ha preceduto l'esecuzione della metodica. Da tale confronto è emersa l'assenza di riacutizzazioni gravi dopo TB rispetto alle 2 riacutizzazioni occorse nell'anno precedente. Non si sono registrati ricoveri per asma né accessi in

Pronto Soccorso nell'anno successivo alla TB, come del resto già documentato nell'anno precedente. E' interessante osservare come il paziente sia stato costretto ad assentarsi da lavoro soltanto 4 giorni nell'anno successivo alla TB, numero decisamente ridotto rispetto ai 15 giorni di assenza lavorativa per asma registrati nell'anno precedente.

Discussione

Nel paziente in studio è stato dimostrato, a seguito del trattamento con TB, un miglioramento della qualità di vita e del controllo dei sintomi respiratori, parallelamente ad una riduzione dell'utilizzo di farmaci antiasmatici. Si è evidenziata inoltre una riduzione delle riacutizzazioni severe e un netto decremento dei giorni di assenza lavorativa per asma. Tali risultati si sono registrati a soli sei mesi dalla procedura e confermati ad un anno dalla stessa, traducendosi oltre che in un beneficio per il paziente anche in una riduzione dei costi diretti e indiretti associati alla patologia asmatica. Come atteso in relazione ai dati disponibili in letteratura, non si sono registrate variazioni significative dei parametri di funzionalità respiratoria, a conferma da un lato della dissociazione tra funzione respiratoria e sintomatologia asmatica e dall'altro della necessità di comprendere a fondo i meccanismi che sottendono i benefici clinici ottenuti con la TB.

Nella valutazione dei risultati ottenuti a seguito della procedura endoscopica sono stati applicati gli *endpoints* utilizzati dai *trials* clinici condotti sulla valutazione degli effetti della TB. I risultati ottenuti hanno confermato i dati emersi dal *trial* AIR 2 [8], studio decisivo per l'approvazione della TB nel trattamento dell'asma grave. Lo studio riconosceva quali criteri di inclusione: età compresa tra 18 e 65 anni, diagnosi di asma grave in trattamento regolare con steroide inalatorio (ICS > 1000 mcg/die di beclometasone o equivalenti) e beta-2 agonista a lunga durata d'azione (LABA ≥ 100 mcg/die di salmeterolo o equivalenti), in terapia stabile da almeno 4 settimane precedenti l'arruolamento, punteggio dell'AQLQ inferiore o uguale a 6.25, FEV₁ pre-broncodilatatore > 60% del predetto, iperattività bronchiale (PC₂₀ < 8 mg/ml), non fumatori o ex fumatori < 10 pack/years da almeno un anno. I criteri di esclusione erano rappresentati da: asma a rischio di vita, sinusite cronica, malattie respiratorie come l'enfisema, uso di immunosoppressori, di beta-bloccanti o anticoagulanti, storia nel precedente anno di tre o più ospedalizzazioni per asma, tre o più infezioni delle basse vie respiratorie, quattro o più cicli di trattamento con corticosteroidi orali per l'asma. I pazienti arruolati erano stati suddivisi in due gruppi, entrambi sottoposti a procedura broncoscopica, ma il gruppo di controllo non riceveva trattamento di ablazione con radiofrequenze durante la procedura. I pazienti del braccio attivo mostravano, rispetto al braccio di controllo nel periodo post-trattamento, un significativo incremento della qualità di vita valutata mediante questionario AQLQ (p < 0.001), una riduzione del 32% del numero di riacutizzazioni severe, del 66% numero di giorni lavorativi o scolastici persi, dell'84% del numero di accessi in Pronto Soccorso. Gli *endpoint* secondari quali l'aumento del PEF, il numero di giorni senza sintomi, il punteggio ACQ, l'uso di farmaci al bisogno, non mostravano differenze statisticamente significative tra i due gruppi in esame.

Il paziente da noi avviato alla TB appare rispecchiare pienamente i risultati ottenuti nel trial clinico, sia in termini di qualità di vita che di controllo di malattia, confermando *in real life*, l'efficacia della procedura di TB. A differenza degli studi clinici, i pazienti della vita reale pongono interrogative a volte insormontabili: in particolare, il nostro paziente presentava una storia di rinosinusite grave che

non gli avrebbe consentito, ad esempio, di essere arruolato nei *trials* per la valutazione dell'efficacia della TB. La nostra esperienza dimostra pertanto l'efficacia del trattamento anche nei pazienti con comorbidità che inficiano il controllo di malattia, e che nella *real life* rappresentano la regola piuttosto che l'eccezione. Il caso descritto conferma il ruolo della TB nella gestione del paziente asmatico grave quale trattamento non farmacologico efficace e sicuro.

Bibliografia

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. Available for <https://www.ginasthma.gov>.
2. Cox G, Thomson NC, Rubin AS et al. Asthma Control during the Year after Bronchial Thermoplasty. *N Engl J Med* 2007; 356:1327-1337.
3. Pavord ID, Cox G, Thomson NC et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1185-1191.
4. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, doubleblind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:116-124.
5. Cox G, Miller J, Goodwin S et al. Long-term follow-up of bronchial thermoplasty for asthma: safety results at 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:567.
6. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011; 11:8.
7. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:402-407.
8. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Two-Year Persistence of Effect of Bronchial Thermoplasty (BT) in Patients With Severe Asthma: AIR2 Trial. *Chest* 2010;138:768.
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-373.
10. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999; 115:1265-1270
11. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992; 47:76-83.
12. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.

Flogosi versus infezione: quando spegnere una può accendere l'altra *Inflammation versus infection: turning off the former may switch on the latter*

Elisabetta Bertocco*, Michela Bortoli

UO Patologia Respiratoria Ulss 5 Ovest Vicentino

*corresponding author: elisabetta.bertocco@ulss5.it

Riassunto

Un'anziana paziente affetta da asma bronchiale in trattamento da lungo tempo con corticosteroidi inalatori presentava tosse produttiva persistente e febbre. All'esame microbiologico del broncoaspirato riscontro di *Mycobacterium tuberculosis*. Si avviava terapia antitubercolare con progressivo miglioramento dei sintomi e successiva completa risoluzione. È stato descritto un incremento del rischio di infezioni respiratorie associate a terapia regolare con ICS, tra le quali la tubercolosi polmonare. Il caso descritto suggerisce di escludere tale diagnosi nei pazienti con sintomi di broncospasmo persistenti in corso di terapia protratta con ICS specie se con storia di pregressa TB per il rischio di riattivazione di malattia.

Abstract

*An elderly patient with bronchial asthma treated with inhaled corticosteroids for a long time showed persistent productive cough and fever. Microbiological examination of the bronchoaspirate revealed *Mycobacterium tuberculosis*. TB treatment was started with gradual improvement of symptoms and subsequent complete resolution. It has been described an increased risk of respiratory infections associated with regular therapy with ICS, including pulmonary tuberculosis. This case suggests to exclude this diagnosis in patients with persistent symptoms of bronchospasm during prolonged treatment with ICS, especially in those with history of previous TB because of the risk of reactivation of disease.*

Parole chiave: asma, ICS, tubercolosi

Key words: asthma, ICS, tuberculosis

Caso Clinico

La signora A.C., di 70 anni, italiana, riferiva insorgenza da alcuni mesi di tosse persistente, produttiva, che non migliorava in seguito a terapia.

La paziente, fumatrice saltuaria, aveva lavorato in giovane età presso un'industria tessile, in assenza di successiva esposizione professionale/hobbistica. Negava allergie a farmaci o ad altri allergeni; era affetta da ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia per cui era in trattamento regolare.

A 64 anni circa aveva iniziato a manifestare sintomi di broncospasmo, con successiva diagnosi di asma bronchiale ad insorgenza tardiva. La diagnosi era stata posta anche alla luce di spirometria semplice che riscontrava deficit ventilatorio di tipo ostruttivo di grado moderato con molto grave flusso limitazione ai volumi telearspiratori, come riportato in Tab.1. Veniva effettuato inoltre test di

broncoreversibilità, con evidenza di significativa risposta al broncodilatatore (FEV1 con variazione > 200 ml e > 12%), quasi completa reversibilità ed eclatante miglioramento soprattutto a livello delle piccole vie aeree (+ 114%).

	u.m.	Predetto	Dato registrato	% predetto	Dato registrato dopo broncodilataz	% predetto	% di variazione rispetto al basale
FVC	L	2,12	1,91	90	2,19	103	15
FEV1	L	1,75	1,12	64	1,48	85	32
FEV1/FVC	%	77	59	76	68	88	15
PEF	L/s	5,25	3,74	71	4,58	87	23
FEF 25%	L/s	4,86	1,56	32	3,35	69	114
FEF 50%	L/s	3,26	0,64	20	1,28	39	101
FEF 75%	L/s	1,11	0,27	24	0,41	37	54
FEF 25-75%	L/s	2,65	0,56	21	0,90	34	62
FIF 50%	L/s		3,80		4,26		12
FEF/FIF50			0,17		0,30		80

Tabella 1. Spirometria semplice con test di bronco dilatazione farmacologica, salbutamolo spray, 400 mcg

Era in trattamento con terapia inalatoria regolare continuativa da oltre cinque anni con soddisfacente controllo della malattia, assumendo beclometasone dipropionato extrafine/formoterolo fumarato 100/6 mcg 2 puff due volte al giorno, con quasi assente necessità di assunzione di salbutamolo spray al bisogno. Assumeva inoltre, per motivi non meglio precisati, con aggiustamento autonomo della terapia, cicli di salmeterolo/fluticasone diskus 50/500 mcg al bisogno.

A fine giugno 2013 la paziente iniziava a lamentare insorgenza di tosse produttiva parzialmente efficace, associata a febbre perlopiù serotina con sudorazioni notturne. Riferiva inoltre dispnea, prevalentemente durante sforzo, e oppressione toracica. Una radiografia del torace eseguita in concomitanza non evidenziava alterazioni pleuroparenchimali in atto. Veniva formulata l'ipotesi diagnostica di verosimile infezione respiratoria con riacutizzazione di asma bronchiale, per cui era stato avviato potenziamento terapeutico con steroide sistemico (prednisone cp 25 mg: 1 cp/die x 5 giorni, quindi a scalare, insieme a gastroprotezione) ed antibiotico terapia (amoxicillina/ac clavulanico 1 g 2 volte al giorno per 8 giorni). I sintomi non sembravano migliorare, per cui si sospendeva temporaneamente la terapia inalatoria con device predosato e si avviava aerosolterapia con beclometasone dipropionato 0,8 mg/2 ml 1 fl + salbutamolo/ipratropio fl 0,5 ml 1 fl, tre volte al giorno per 10 giorni, in assenza tuttavia di significativo beneficio.

In data 20/08/2013, per la persistenza dei sintomi, la paziente giungeva alla nostra attenzione. L'obiettività toracica evidenziava murmure vescicolare ridotto, con diffusi ronchi sparsi mobili con la tosse e sibili espiratori sparsi. Nei limiti di norma la saturazione ossiemoglobinica al pulsossimetro. La febbre persistente, unitamente al mancato miglioramento dei sintomi respiratori in seguito all'avvio di terapia broncodilatatrice ed antiinfiammatoria, rafforzava il sospetto diagnostico di una infezione respiratoria resistente a trattamento, per quanto una nuova radiografia del torace risultasse negativa. Per giungere ad una definizione diagnostica non avendo un espettorato valido, si sottoponeva la paziente a broncoscopia flessibile. Il quadro endoscopico evidenziava: "tracheobronchite malacica con mucosa fortemente iperemica e presenza di muco colloso a verniciare

il lume tracheale. Nell'emisistema bronchiale destro muco colloso ristagna nei sottosegmentari dell'inferiore con lumi del medio ectasici; a sinistra, ugualmente si riscontra presenza di diffuse secrezioni mucose. Si ripristina la normale pervietà bronchiale dopo toilette e si inviano campioni per citologia e microbiologia”.

L'esame microbiologico del broncoaspirato risultava positivo per *Mycobacterium tuberculosis*, in quadro pertanto di tubercolosi polmonare. Non appena giunta comunicazione della diagnosi, si provvedeva ad invio di segnalazione di malattia infettiva con compilazione della relativa scheda di notifica di classe III come da normativa vigente. In data 28/09/2013 la paziente veniva convocata e si procedeva ad avviare terapia antitubercolare con triplice terapia (isoniazide 300 mg + pirazinamide 1500 mg + rifampicina 600 mg al giorno), associata ad allopurinolo, 150 mg/die. In data 03/11/2013 la paziente autosospendeva la terapia per insorgenza di vertigini soggettive e malessere, prontamente regredite alla sospensione dei farmaci. Gli esami ematochimici rivelavano incremento dell'uricemia (11,2 mg/dL, v.n. < 6,5) ed alterazione degli indici di funzionalità epatica (AST 81 U/l, gGT 38, v.n. < 50 e < 32 U/l rispettivamente). Si sospendeva pertanto la terapia e si programmava ecografia addome completo che risultava nei limiti di norma. In data 12/12/2013 gli esami ematochimici riportavano valori in miglioramento con indici di funzionalità epatica ai limiti di norma, per cui veniva reintrodotta rifampicina 600 mg 1 cp/die insieme ad etambutolo 400 mg x 3/die. Dopo una settimana i valori di AST e ALT si mantenevano soddisfacenti per cui si reintroduceva anche l'isoniazide, avviando terapia con rifampicina 300 mg e isoniazide 150 mg 2 cp/die ed etambutolo 400 mg x3/die. Dopo pochi giorni di assunzione si ripresentava rialzo delle transaminasi, per cui si sospendeva definitivamente isoniazide per avviare terapia con rifampicina 600 mg/die, etambutolo cp 400 mg x 3/die e levofloxacina cp 500 mg/die per 3 mesi. La terapia inalatoria antiasmatica era stata modificata, con sospensione dello steroide inalatorio ed avvio di sola terapia broncodilatatrice al bisogno. La paziente riferiva in seguito all'avvio della terapia antitubercolare graduale miglioramento dei sintomi di broncospasmo già dopo due settimane dall'avvio della terapia; dopo circa un mese di terapia si otteneva progressiva risoluzione della tosse produttiva e della febbre; permanevano, seppur ridotti di entità e frequenza, occasionale respiro sibilante e dispnea durante sforzo. Ad inizio novembre, dopo quasi due mesi di terapia antitubercolare, si reintroduceva terapia inalatoria regolare steroidea e broncodilatatrice, con budesonide/formoterolo 160/4,5 mcg 1 inalazione due volte al giorno, con beneficio.

Ad inizio gennaio 2014 si concludeva il ciclo con etambutolo e si proseguiva con rifampicina 600 mg/die e levofloxacina 500 mg x 2/die fino al 24/05/2014. Nel frattempo gli esami ematochimici, tra cui la funzionalità epatica, si mantenevano nella norma. A luglio 2014, dopo 8 mesi di terapia e raggiunta la stabilizzazione clinica, si sospendeva completamente la terapia tubercolare e si manteneva la paziente in follow up. Da allora la paziente riferisce buon controllo dei sintomi di broncospasmo, in assenza di riacutizzazioni e di necessità di assunzione di salbutamolo spray al bisogno. Sta proseguendo con budesonide/formoterolo con beneficio (160/4,5 mcg 1 inalazione x 2/die) con follow up semestrale clinico e con prove di funzionalità respiratoria.

Discussione

Asma bronchiale e steroidi inalatori

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree, eterogenea, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree, associata a sintomi di bronco-ostruzione (1).

L'inflammatione nell'asma bronchiale è presente nelle vie aeree centrali, intermedie e nelle piccole vie aeree più distali. In pazienti con asma bronchiale in fase di stabilità, l'inflammatione può essere presente distalmente fino al tessuto alveolare (2). Nella gestione terapeutica dell'asma bronchiale rivestono ruolo di fondamentale importanza i farmaci antiinflammatori steroidei, prevalentemente inalatori, il cui utilizzo è raccomandato già nelle fasi iniziali di malattia (1). I corticosteroidi inalatori (ICS) migliorano la funzionalità respiratoria, alleviano i sintomi e prevengono danno irreversibile a livello delle vie aeree e del parenchima (remodelling) (3). Gli ICS controllano l'inflammatione delle vie aeree modulando la sintesi di mediatori dell'inflammatione e riducendo l'ipersensibilità delle vie aeree alle infezioni virali, agli allergeni ed agli irritanti. Gli effetti collaterali sistemici del trattamento a lungo termine con ICS includono predisposizione ad ematomi, soppressione surrenalica e ridotta densità minerale ossea; sono stati inoltre associati a cataratta e glaucoma (4).

Alcuni studi di rilevanza internazionale hanno riportato un aumentato rischio di polmonite tra i pazienti sottoposti a terapia con ICS, specialmente fluticasone propionato (5-9). Sebbene l'assunzione di corticosteroidi inalatori sia associata con minori effetti sistemici rispetto ai corticosteroidi orali, già nel 1999 una metanalisi riscontrava che l'assunzione di ICS, in particolare almeno 0,8 mg/die di fluticasone, si associava a significativa soppressione surrenalica, suggerendo appunto che anche l'assunzione di ICS potesse incrementare il rischio di infezioni polmonari (10). Tra le infezioni polmonari un ruolo significativo è svolto dalle micobatteriosi, verso cui soggetti anziani e/o con gravi copatologie sistemiche e/o defedati e/o immunosoppressi presentano una maggiore suscettibilità. Il meccanismo sotteso all'associazione tra uso di ICS e incremento del rischio di sviluppare micobatteriosi rimane tuttora nebuloso. Gli ICS potrebbero ridurre l'immunità locale nelle vie aeree periferiche e potrebbero esercitare anche un parziale effetto sistemico mediante un parziale ma significativo assorbimento sistemico. Le anomalie strutturali con rimodellamento, a causa di una malattia cronica delle vie aeree scarsamente controllata, potrebbero rappresentare un ulteriore fattore di rischio per le infezioni micobatteriche (11). Una recente metanalisi ha indagato il rischio di sviluppo di tubercolosi polmonare in pazienti in terapia con steroide inalatorio. Sono stati analizzati cinque studi clinici fino al 2013 condotti in differenti aree geografiche e si è rilevata una significativa associazione tra uso di steroidi inalatori e rischio di micobatteriosi (RR =1,81; 95% CI, 1,23-2,68; P=0,003). Similmente si è riscontrata associazione tra steroidi inalatori ed il rischio di tubercolosi polmonare (RR =1,34; 95% CI, 1,15-1,55; P=0,0001) (11). In particolare, i pazienti che avevano avuto in passato TB risultavano più a rischio rispetto ai pazienti che non avevano avuto in passato tubercolosi polmonare (RR =1,61; 95% CI, 1,35-1,92; P<0,00001) (11, 12). E' stata riscontrata inoltre una relazione significativa tra la micobatteriosi e l'assunzione di steroidi inalatori ad alto dosaggio (fluticasone >500 µg/die). Il principale meccanismo immunitario di protezione nei confronti della tubercolosi polmonare è rappresentato dall'immunità cellulare e gli ICS possono ridurre l'immunità locale del polmone. Pertanto, l'assunzione di ICS nei pazienti affetti da TB latente potrebbe indurre riattivazione di malattia, suggerendo una maggiore attenzione a questo riguardo nel monitoraggio del paziente e/o prendendo in considerazione la prevenzione mediante terapia profilattica (4, 11). Un'altra recente metanalisi ha approfondito il rapporto tra rischio di tubercolosi polmonare e uso di steroidi inalatori (13). I risultati sono sostanzialmente sovrapponibili a quanto precedentemente descritto, come si evince in Tabella 2.

Type of use	Tuberculosis (N=4139), n (%)	Control (N=20 583), n (%)	Unadjusted		Adjusted*	
			OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Use of inhalers until index date						
ICS use						
Non-ICS users†	3294 (79.6)	17 007 (82.6)	1 (ref)		1 (ref)	
ICS users‡	845 (20.4)	3576 (17.4)	1.37 (1.23 to 1.52)	<0.001	1.20 (1.08 to 1.34)	0.001
OCS use						
Non-OCS users§	3773 (91.2)	19 606 (95.3)	1 (ref)		1 (ref)	
OCS users¶	366 (8.8)	977 (4.7)	2.13 (1.86 to 2.44)	<0.001	1.83 (1.58 to 2.12)	<0.001
ICS cumulative dose (µg)						
Median (Q1, Q3)	25 250 (7500 to 60 000)	15 000 (3000 to 30 000)				
p Value for trend**				<0.001		<0.001
0 dose	2969 (71.7)	14 345 (69.7)	1 (ref)		1 (ref)	
1–15 000	499 (12.1)	4129 (20.1)	0.55 (0.50 to 0.62)	<0.001	0.54 (0.49 to 0.61)	<0.001
15 001–45 000	303 (7.3)	1299 (6.3)	1.17 (1.01 to 1.36)	0.035	1.03 (0.89 to 1.21)	0.677
45 001–75 000	144 (3.5)	378 (1.8)	2.04 (1.66 to 2.51)	<0.001	1.72 (1.38 to 2.14)	<0.001
75 001+	224 (5.4)	432 (2.1)	2.92 (2.44 to 3.50)	<0.001	2.16 (1.77 to 2.63)	<0.001

Tabella 2. Rischio di sviluppo di tubercolosi a seconda della terapia inalatoria (modif. da 14). **Tabella tratta da altra fonte (richiesta autorizzazione) e poco leggibile**

Beclometasone dipropionato

La nostra paziente era ricorsa ad assunzione prolungata di ICS, tra cui fluticasone propionato e beclometasone dipropionato, ad alti dosaggi e per lungo periodo. Il beclometasone dipropionato è un corticosteroide alogenato di produzione sintetica. La formulazione HFA produce uno spray con un diametro di massa mediana aerodinamica (MMAD) di 1,1 micrometri. Studi di efficacia di inalazione di beclometasone HFA mediante radiomarcatura con tecnezio hanno confermato che le particelle extrafini di beclometasone sono distribuite più distalmente e più uniformemente a livello polmonare, potendo raggiungere le piccole vie aeree periferiche più agevolmente rispetto agli altri steroidi inalatori con particelle inalate di maggiori dimensioni, verso cui pure presenta un indice terapeutico maggiormente favorevole, consentendo pertanto di ridurre il dosaggio giornaliero di ICS (15). La formulazione extrafine presenta una maggior deposizione polmonare, circa 2,5 volte maggiore di budesonide e fluticasone (16-18). Tale maggiore deposizione polmonare potrebbe essere responsabile del maggior effetto immunomodulante e pertanto potrebbe indurre un maggior numero di episodi infettivi respiratori tra cui la tubercolosi polmonare.

Conclusioni

I pazienti affetti da asma bronchiale che presentino sintomi di broncospasmo non responsivi a terapia, unitamente a quadro clinico suggestivo per infezione respiratoria, specialmente se in terapia da lunga data con corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio (in particolar modo fluticasone propionato e beclometasone dipropionato extrafine) dovrebbero essere studiati nel sospetto di micobatteriosi, per avvio di tempestiva terapia antitubercolare ed ottimizzazione della terapia inalatoria.

I pazienti affetti da asma bronchiale scarsamente controllato, per i quali sussista la necessità di avviare terapia con corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio a lungo termine, dovrebbero essere screenati per

tubercolosi latente (Quantiferon, RX del torace) per eventuali provvedimenti nel rischio di riattivazione di malattia tubercolare.

La risoluzione della sottostante infezione micobatterica si associa a miglioramento dei sintomi di broncospasmo precedentemente non controllati, rendendosi maggiormente efficace una adeguata terapia antitubercolare rispetto ad ulteriore potenziamento della terapia con ICS che potrebbe determinare ulteriore aggravamento dell'infezione stessa, con ripercussione a sua volta sugli stessi sintomi di broncospasmo.

Bibliografia

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505-1510.
3. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12:1346-1353.
4. Ni S, Fu Z, Zhao J et al. Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2014;6(7):971-978.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
6. Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
8. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
9. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:587-95.
10. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(9):941–955.
11. Suissa S, McGhan R, Niewoehner D, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:535-42.
12. Kim JH, Park JS, Kim KH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of tb in patients with COPD *Chest* 2013; 143(4):1018–1024.
13. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, et al. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675–8.
14. Lee C-H, Kim K, Hyun MK, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis *Thorax* 2013;68:1105–1113.

16. Shaw RJ. Inhaled corticosteroids for adult asthma: impact of formulation and delivery device on relative pharmacokinetics, efficacy and safety. *Respir Med* 1999; 93:149-160.
17. Fairfax A, Hall I, Spelman R. A randomized, double-blind comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol and fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:575-582.
18. Aubier M, Wettenger R, Gans SJM. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 mg day⁻¹) versus HFA-fluticasone propionate (1000 mg day⁻¹) in patients with asthma. *Respir Med* 2001; 95:212-220.
19. Gillissen A, Richter A, Oster H et al, Efficacy and safety of once or twice daily inhalation of extrafine HFA beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate asthma, *J Physiol Pharmacol*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 1):233-41.

Valvole endobronchiali in paziente con enfisema bolloso da deficit di alfa-1 antitripsina

Endobronchial valves in bullous emphysema secondary to alpha 1 antitrypsin deficiency

Michela Bezzi*, Mauro Novali

Endoscopia Respiratoria Spedali Civili di Brescia

*corresponding author: michela.bezzi@libero.it

Riassunto

Un paziente di 66 anni affetto da enfisema polmonare secondario a deficit di alfa-1 antitripsina è stato inviato alla nostra attenzione per il peggioramento delle condizioni generali e dell'insufficienza respiratoria. Alla TC torace enfisema evoluto disomogeneo con bolle giganti.

Valutato il quadro clinico-radiologico e funzionale è stata esclusa l'opzione chirurgica, rendendo la riduzione di volume endoscopica con valvole l'unico approccio perseguibile. E' stato sottoposto a trattamento endoscopico con posizionamento di valvole endobronchiali.

A un mese dal trattamento documentato netto miglioramento delle prove di funzionalità respiratoria e di tolleranza all'esercizio. Migliorati i valori emogasanalitici in aria, tale miglioramento si mantiene a due anni dal trattamento.

Abstract

A 66 year old patient with emphysema secondary came to our attention because of worsening of respiratory failure with extreme functional impairment. A CT scan showed advanced emphysema with giant bullae mainly in the left lung. Severe hyperinflation at the pulmonary function tests. Surgical option was excluded and the endoscopic approach was the only possible approach. We hence decided to treat the left lower lobe with endobronchial valves.

A month after treatment a great improvement in lung function tests and in exercise tolerance was detected.

These improvements were maintained 24 months after treatment.

Parole chiave: BPCO, Enfisema, α 1AT, Riduzione di volume endoscopica

Keywords: COPD, α 1AT, Emphysema, Bronchoscopic Lung Volume Reduction

Caso Clinico

Il deficit di alfa uno antitripsina è una causa genetica di enfisema polmonare. La mutazione in omozigosi determina mancata produzione o difetto funzionale di una proteina che normalmente degrada enzimi litici prodotti dai neutrofili in corso d'infezione/infiammazione. Si crea quindi uno squilibrio tra proteolisi e antiproteolisi che determina, nel polmone, danno parenchimale ed enfisema. In questi casi la terapia sostitutiva con Alfa1-antitripsina è l'unico trattamento disponibile per evitare la progressione dell'enfisema, ma non è efficace nel riparare i danni già subiti dal polmone.

L'enfisema determinato dal deficit di alfa uno antitripsina è un enfisema panlobulare tendenzialmente omogeneo che si giova degli usuali trattamenti per la BPCO.

La progressione della malattia porta a estensione del danno parenchimale con marcata iperinflazione e limitazione funzionale.

Sono attualmente disponibili metodiche endoscopiche di riduzione di volume polmonare che riducono l'iperinflazione e migliorano la tolleranza allo sforzo in pazienti con enfisema polmonare (1-3) e sono stati pubblicati i risultati dei primi trials clinici volti a valutare l'efficacia di tali dispositivi nell'enfisema secondario a deficit di alfa uno antitripsina (4-6).

Le valvole endobronchiali sono dispositivi bloccanti unidirezionali che vengono posizionate a escludere un lobo per ridurne il volume e la loro efficacia è massima quando sia documentata l'assenza di ventilazione collaterale attraverso difetti nell'integrità scissurale.

Un paziente di 66 anni affetto da enfisema polmonare secondario a deficit di alfa uno antitripsina con mutazione ZZ, in terapia sostitutiva con Alfa-1-antitripsina dal 2006 è stato inviato alla nostra attenzione per il peggioramento delle condizioni generali e dell'insufficienza respiratoria. Alla TC del torace presentava un quadro di enfisema evoluto disomogeneo con bolle giganti determinanti sbandamento del mediastino e compressione del parenchima adiacente. Funzionalmente molto compromesso, presentava un'ostruzione molto grave (FEV₁ 18% pred) ed una marcata iperinflazione (RV 331% pred), insufficienza respiratoria globale (pO₂ 34mmHg in aria; pO₂ 64mmHg con O₂ 3 l/min pCO₂ 55mmHg) e marcata limitazione all'esercizio (100mt percorsi al test del cammino). L'ecocardiogramma documentava un PAPs di 55 mmHg. In anamnesi era segnalato un episodio di tachicardia parossistica sopraventricolare per cui assumeva calcio antagonista.

Valutato il quadro clinico-radiologico e funzionale è stata esclusa l'opzione chirurgica, rendendo la riduzione di volume endoscopica con valvole l'unico approccio perseguibile.

Il paziente è stato così sottoposto a broncoscopia rigida terapeutica in anestesia generale per indagare l'integrità scissurale prima di procedere al posizionamento di valvole endobronchiali.

L'anestesia generale è stata indotta con propofol e fentanyl ev, la miolisi con curaro (mivacurium cloruro) e mantenuta con propofol e remifentanyl in infusione continua. Per la ventilazione si è utilizzato un ventilatore a pressione negativa con il sistema "poncho" (Emerson negative pressure ventilator 33c2). Tale sistema nella nostra esperienza si è dimostrato il più efficace nel garantire adeguata ventilazione durante le procedure con intubazione tramite broncoscopio rigido permettendo al broncoscopista il pieno controllo delle vie aeree (7).

Con il sistema chartis è stata constatata l'integrità della scissura tra il lobo superiore e il lobo inferiore sinistro. Questo ha reso possibile l'impianto di due valvole endobronchiali Zephyr EBV a escludere il lobo inferiore sinistro, sede delle bolle di maggiori dimensioni. L'intero trattamento è durato poco meno di un'ora e al risveglio il paziente è ritornato in reparto ed è stato sottoposto a NIV con BiPAP per 4 ore per il riscontro di acidosi respiratoria. Non altre complicanze.

Il giorno dopo la procedura alla radiografia del torace si è riscontrata di ampia falda di pneumotorace apicale sinistro, asintomatico, per cui abbiamo mantenuto un atteggiamento conservativo, non è stato posizionato alcun drenaggio ed il paziente è stato dimesso in quinta giornata, clinicamente migliorato. Ad un mese dal trattamento si è documentato netto miglioramento delle prove di funzionalità respiratoria (FEV₁ +28 %, 170 ml; TLC -5 %, 0,51L; RV -16 %, 1,45L) e della tolleranza all'esercizio (320 metri percorsi al test del cammino, + 220%).

Migliorati i valori emogasanalitici in aria (pO₂ 42mmHg, pCO₂ 44).

Sostanzialmente invariato l'ecocardiogramma che al controllo presentava una PAPs di 50 mmHg.

Tale miglioramento si mantiene a due anni di distanza dal trattamento, dopo un intervallo di tempo così lungo non solo si è osservato una stabilità dei valori funzionali, ma il paziente ha presentato un significativo incremento ponderale passando da uno stato di malnutrizione (BMI pre-trattamento 19), a uno stato di normopeso a due anni dal trattamento (BMI 23) (Tabella 1).

La riduzione di volume endoscopica con valvole endobronchiali si è dimostrata sicura ed efficace in pazienti selezionati, ma nel caso di pazienti con enfisema in cui la componente bollosa è predominante la riduzione di volume non è forse l'unico aspetto "responsabile" del miglioramento clinico (8-10).

Nel caso che abbiamo presentato, il miglioramento clinico osservato è sicuramente superiore rispetto al miglioramento funzionale e questo ci offre lo spunto per considerare quali altri meccanismi possano essere responsabili dei benefici ottenuti con questa metodica.

Ipotizziamo che, quando la componente bollosa diventa predominante nel polmone enfisematoso, il trattamento con valvole endobronchiali, oltre al beneficio "meccanico" derivante dalla riduzione di volume, possa contribuire alla redistribuzione della ventilazione escludendo dalla ventilazione "diretta" le bolle che si comportano da spazio morto.

Dopo il trattamento endoscopico, l'incremento del volume alveolare misurato dalla distribuzione del gas tracciante (elio) durante l'esecuzione della DLco (+1,38L) è stato molto superiore rispetto all'incremento della capacità vitale (+0,89L) derivante dalla riduzione del volume residuo a prova del fatto che la ventilazione si è meglio distribuita all'interno del parenchima polmonare.

Se quest'ipotesi venisse confermata si aprirebbe un nuovo spazio terapeutico per i pazienti con enfisema marcatamente bolloso che potrebbero essere trattati con valvole endobronchiali anche quando sia presente ventilazione collaterale.

	Basale		1 Mese		24 Mesi	
VC (L)	1,37	30%	2,26	51%	2,91	68%
FVC (L)	1,34	31%	2,13	50%	2,63	63%
FEV ₁ (L)	0,61	18%	0,78	24%	0,76	24%
FEV ₁ /FVC %	45%		36%		29%	
TLC (L)	9,90	136%	9,31	129%	9,61	135%
RV (L)	8,54	331%	7,05	275%	6,70	258%
DLco (mL/mmHg/min)	6,1	21%	4,65	16%	7,1	26%
Va (L)	2,40	33%	3,92	56%	3,50	49%
DLco/Va (mL/mmHg/min/L)	2,54	65%	1,18	29%	2,03	52%
pH	7,40		7,42		7,47	
pCO ₂ (mmHg)	55		44		44	
pO ₂ (mmHg)	34		42		45	
6MWT (m)	100		320		280	
PAPs (mmHg)	55		50		50	
BMI (Kg/m ²)	19		19		23	

Tabella 1. Valori spirometrici basali, dopo un mese dal trattamento, a 24 mesi dal trattamento. Il miglioramento funzionale è mantenuto a 2 anni dal trattamento.

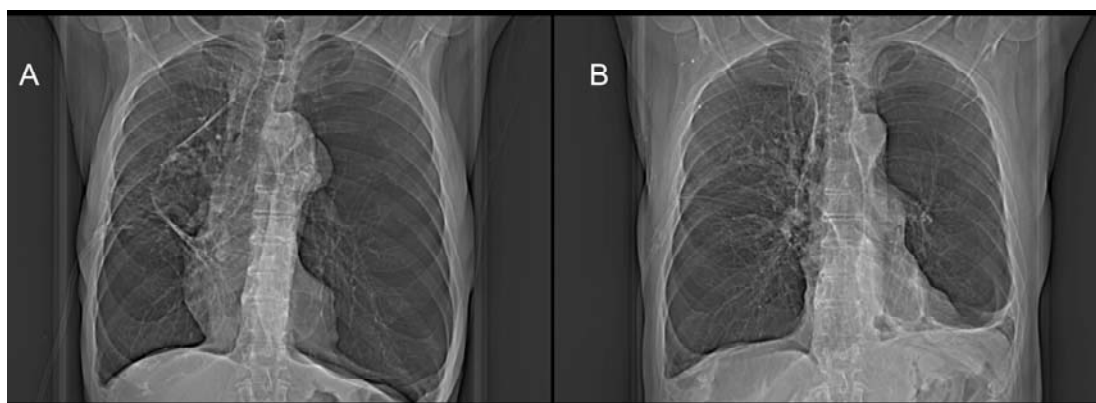


Figura 1. Confronto tra Rx torace basale (A) e a 24 mesi dal trattamento (B). E' evidente la riduzione di volume dell'emitorace sinistro.

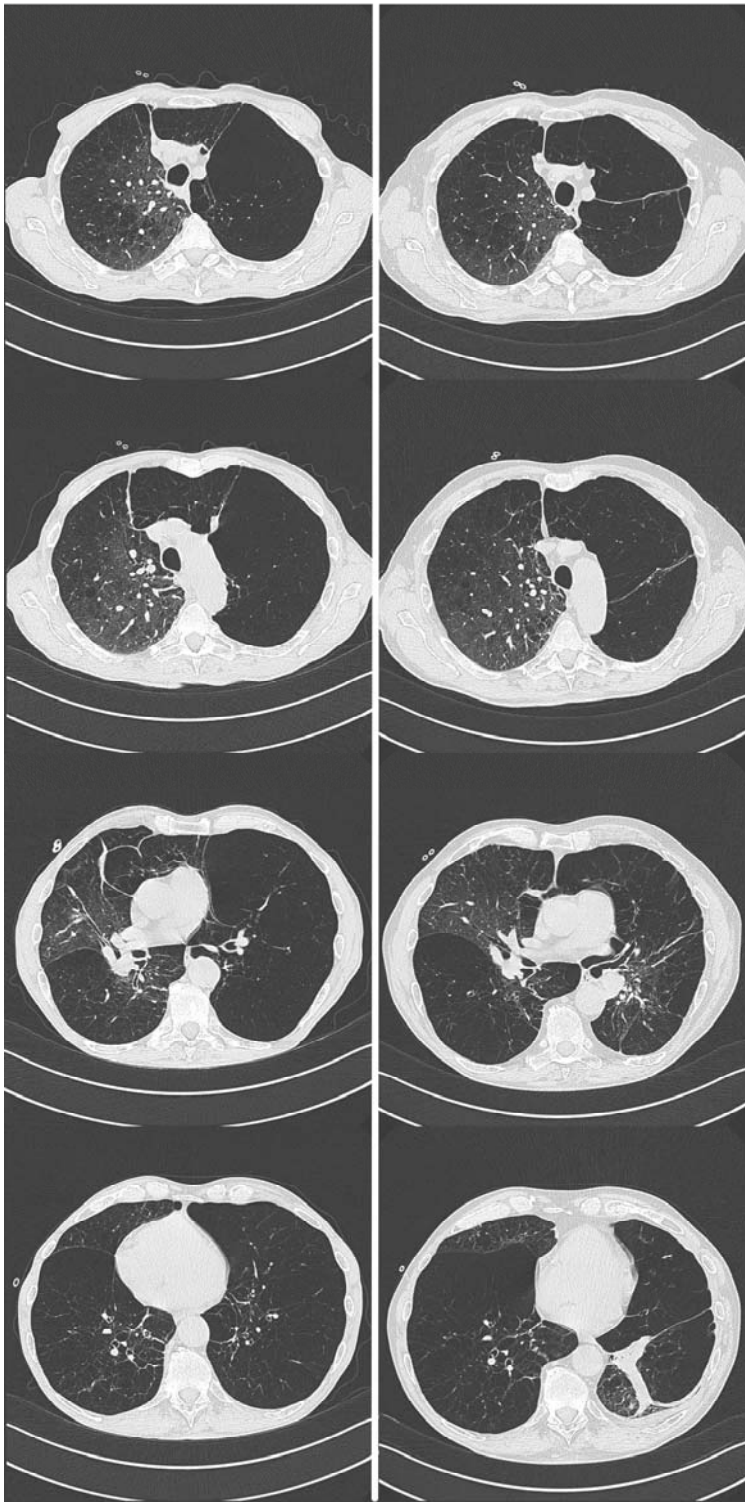


Figura 2. Tc del torace basale (colonna sinistra) e a 24 mesi dal trattamento (colonna destra).

Bibliografia

1. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361: 931–3.
2. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 454–60.
3. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1233–44.
4. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and α -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007, 83:241-51.
5. Tuohy MM, Remund KF, Hilfiker R et al: Endobronchial valve deployment in severe alpha-1-antitrypsin deficiency emphysema: a case series. *Clin Respir J* 2013; 7: 45–52.
6. G Hillderal, S Mindus One- to four-year follow-up of endobronchial lung volume reduction in alpha-1-antitrypsin deficiency patients: a case series. *Respiration* 2014;88(4):320-8.
7. Natalini G, Cavaliere S, Vitacca M et al. Negative pressure ventilation vs. spontaneous assisted ventilation during rigid bronchoscopy. A controlled randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 Oct;42(9):1063-9.
8. Noppen M, Tellings JC, Dekeukeleire T et al. Successful treatment of a giant emphysematous bulla by bronchoscopic placement of endobronchial valves. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1563-5.
9. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Mar 1;171(5):453-60. Epub 2004 Dec 3.
10. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG et al. Bullectomy for giants bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Jan;91(1):63-70.

Infezione tubercolare in paziente BPCO frequente riacutizzatore: quando la riacutizzazione della BPCO può ingannare il clinico

TB infection in COPD patient with frequent exacerbations of the disease: when exacerbation of COPD may deceive the clinician

Alberto Bordo*

Ospedale Civile S. Agata – Imperia, SC Pneumologia

*corresponding author: alberto.bordo@alice.it

Riassunto

Si ritiene che le infezioni respiratorie, tra cui la tubercolosi, siano correlate con lo sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Recenti studi hanno evidenziato che la BPCO di per sé rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia tubercolare. Viene descritto il caso clinico di un uomo di 62 anni, affetto da BPCO di grado moderato con numerosi ricoveri per BPCO riacutizzata.

Abstract

It is believed that respiratory infections, including tuberculosis, are correlated with the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Recent studies have revealed that COPD represents a risk factor for the development of tuberculosis disease. It describes the clinical case of a man of 62 years, suffering from moderate COPD with numerous hospitalizations for COPD exacerbation.

Parole chiave: BPCO, tubercolosi, riacutizzazione

Keywords: COPD, Tuberculosis, exacerbation

Introduzione

E' noto che le riacutizzazioni della BPCO costituiscono un importante problema per la collettività, per i costi socio-sanitari ad esse associati, e per il singolo paziente, a causa dell'accelerazione del processo di deterioramento funzionale respiratorio che si verifica nel caso di pazienti con elevato numero di riacutizzazioni (1). Sebbene il fumo sia il principale fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, si ritiene che anche le infezioni respiratorie, tra cui la tubercolosi siano correlate con lo sviluppo di questa malattia (2,3). In particolare, diversi studi hanno evidenziato che esiste una stretta associazione tra storia di infezione tubercolare e sviluppo di limitazione al flusso aereo (4-7). L'infezione da Mycobacterium della tubercolosi porta allo sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva attraverso diversi meccanismi: fibrosi peribronchiale dovuta a bronchiolite infiammatoria, ostruzione bronchiale dovuta a tubercolosi endobronchiale e distruzione del parenchima polmonare causata da persistente infiammazione delle vie respiratorie (8-10]. Un altro aspetto meritevole di attenzione, è costituito dall'eventuale possibilità che la BPCO di per sé possa rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia tubercolare.

Il caso clinico che descriviamo offre spunti di riflessione su questo aspetto clinico.

Caso clinico

Uomo di 62 anni, forte fumatore (30 sig/die), pensionato. In anamnesi: BPCO di grado moderato, ipertensione arteriosa in terapia, ernia iatale con malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome ansioso-depressiva, più volte ricoverato presso il nostro Ospedale per frequenti riacutizzazioni (3 diversi ricoveri negli ultimi 3 mesi e 2 accessi in PS seguiti da dimissione dopo terapia medica dell'episodio).

Il paziente lamentava dispnea ingravescente con tosse produttiva, per cui si recava presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale di Imperia e veniva successivamente ricoverato presso la nostra struttura con diagnosi di "BPCO in fase di riacutizzazione".

All'ingresso presso il nostro reparto, il paziente era apiretico, tachipnoico a riposo e dispnoico all'eloquio, SpO₂ 90% in aria ambiente. L'esame obiettivo del torace evidenziava emitoraci iperespansi. All'auscultazione il murmure vescicolare era diffusamente e fortemente ridotto; si apprezzavano sibili e ronchi espiratori diffusi, parzialmente modificabili con i colpi di tosse. Gli esami ematochimici evidenziavano lieve aumento degli indici di flogosi.

Durante la degenza venivano eseguiti:

- RX torace in 2 PP: strie fibrotiche in sede parailre superiore sinistra. Accentuazione vascolobronchiale agli ili. Non lesioni pleuroparenchimali in atto. FVC: nei limiti (Figura 1)
- EGA in aria ambiente: PH: 7,43, PO₂ 66 mmHg, pCO₂ 34 mmHg, SO₂ 92%, HCO₃ 22 mmol/l
- Spirometria globale con tecnica pletismografica: anomalia spirometrica ostruttiva di grado moderatamente grave con iperdistensione ed intrappolamento d'aria: FEV₁ 1,65 L (56,6 %), FVC 3,10 (81,5%), IT: 53.34, TLC: 8,33 L (123,6%), RV 4,82 L (187,2%), RV/TLC: 57,88 (140,3 %)
- 6MWT: metri percorsi: 330 (66% del predetto), dispnea basale: 2, dispnea finale: 4, desaturazione a 88% dopo 3 minuti. Nessuna pausa
- Ecocardiogramma: radice aorta di normali dimensioni. Fibrosi valvolare con normale apertura sistolica. Atrio sinistro non dilatato. Insufficienza mitralica minima. PAPs lievemente aumentate stimate 43-45 mmHg. Ventricolo destro non dilatato, normocontrattile. Ventricolo sinistro non dilatato, non ipertrofico, con normale cinesi regionale e globale (FE 60%)
- Esame microbiologico su espettorato per ricerca germi comuni e miceti: isolamento di *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*.
- Esame microscopico diretto su espettorato per ricerca micobatteri (3 campioni seriat): assenza di elementi acido alcool resistenti

In corso di degenza il paziente è stato trattato con steroidi e broncodilatatori sia sistemici che inalatori. È stato inoltre trattato, sulla base dell'antibiogramma, con antibiotici a largo spettro (ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazolo) con discreto miglioramento clinico. Alla luce della persistenza di dispnea importante il paziente è stato sottoposto a fisiochinesiterapia disostruttiva e finalizzata al ricondizionamento fisico.

Dopo diversi giorni di degenza e con un quadro di non completa stabilità clinica, siamo stati contattati dal laboratorio di microbiologia che ci ha segnalato l'isolamento di colonie di micobatteri in crescita all'esame colturale dell'espettorato inviato 20 giorni prima:

- Esame colturale su espettorato per ricerca di micobatteri: sviluppo di elementi acido alcool resistenti, identificati presuntivamente come MTB
- Tipizzazione Micobatteri da coltura(PCR): Mycobacterium Tuberculosis Complex

Pertanto, si eseguiva TC torace con mezzo di contrasto che evidenziava aree di rarefazione di tipo enfisematoso a carico del parenchima polmonare (Figura 2). A livello del segmento apico-dorsale del lobo superiore sinistro si segnala area fibrosclerotica, attribuibile a verosimili esiti flogistici. Si impostava triplice terapia specifica antitubercolare con Isoniazide, Rifampicina e Pirazinamide per un periodo complessivo di 6 mesi, ottenendo graduale stabilizzazione del quadro clinico respiratorio e radiologico (Figura 3).



Figura 1. RX torace eseguita durante il ricovero

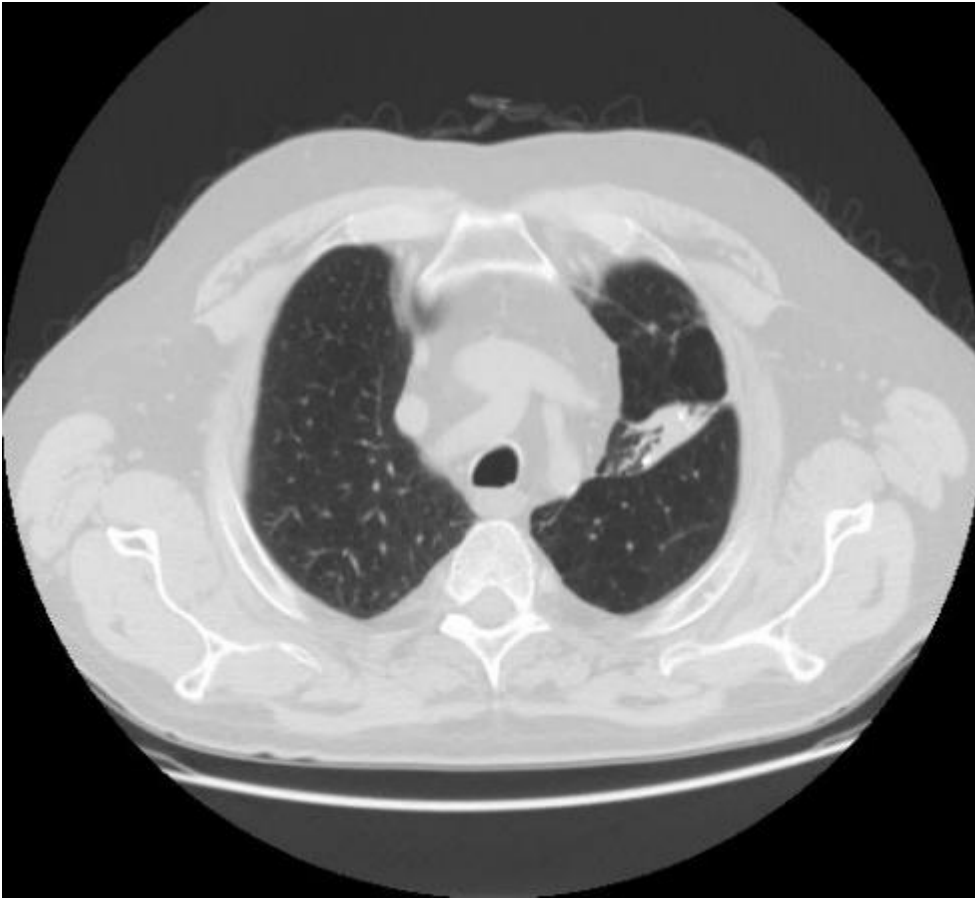


Figura 2. TC torace eseguita durante il ricovero



Figura 3. RX torace di controllo dopo 6 mesi di terapia

Discussione

L'attuale situazione epidemiologica della TBC in Italia, è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale, dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età e dall'emergenza di ceppi tubercolari multi-resistenti (11). Tuttavia, le infezioni tubercolari rimangono frequentemente misconosciute. Il caso del nostro paziente rappresenta un esempio di questa condizione di bassa considerazione nei confronti di questa malattia che, quando si presenta all'esordio con una sintomatologia caratterizzata da tosse produttiva persistente, può mimare una riacutizzazione di BPCO specie in contesti clinici non sensibilizzati e più orientati ad affrontare condizioni acute come avviene nell'ambito delle attività dei Dipartimenti di Emergenza. Pertanto, specie in pazienti che presentano comunque una storia clinica ed un profilo diagnostico precedente di BPCO, è possibile che si attribuisca sempre e comunque la sintomatologia respiratoria flogistica in atto, specie se non accompagnata da sintomi "sentinella" quali emottisi, calo ponderale, febbre, ad un episodio di riesacerbazione non specifico. Pertanto, in assenza di un quadro radiografico meritevole di approfondimento, il paziente usualmente non viene indirizzato, per l'assenza del sospetto clinico, ad eseguire accertamenti mirati. In questo modo, il nostro paziente, nonostante i ripetuti accessi in Ospedale, era stato sempre e solo trattato per il singolo episodio di riacutizzazione della BPCO. Quindi, il primo elemento degno di nota da sottolineare, a nostro avviso, è costituito dalla necessità di ricordare che una sequenza di apparenti riesacerbazioni di malattia elevata può in realtà essere l'unico aspetto clinico di una malattia tubercolare esordiente. Analoghe riflessioni emergono dallo studio di Hung (12). Nei paesi con bassa o media incidenza di TBC, la maggior parte delle recidive di malattia, è dovuto a riattivazione endogena. Al contrario, in paesi con alta incidenza, la reinfezione è la principale causa di recidiva. In quello studio, i principali fattori di rischio per la recidiva di infezione tubercolare erano l'età avanzata, il sesso maschile, basso stato socio-economico, diabete mellito e BPCO.

La seconda considerazione che emerge riflettendo sul nostro caso, sostenuta anche nello studio di Hung, è che non solo la BPCO è un importante fattore di rischio per lo sviluppo della TBC, ma che questo rischio appare particolarmente degno di nota nel paziente con frequenti riacutizzazioni. La verosimile causa di questo è rappresentata da dosi elevati di corticosteroidi e broncodilatatori per via aerosolica.

In conclusione, riteniamo che il nostro caso debba indurre a riflessioni di ordine metodologico clinico nell'approccio al paziente BPCO con frequenti riacutizzazioni, al fine di non trascurare una causa non usuale come la tbc, ma certamente molto grave, quale possibile responsabile della generica sintomatologia flogistica, ponendo alta attenzione ai possibili rapporti di causa-effetto tra le due malattie.

Bibliografia

1. J J Soler-Cataluna, M A Martinez-Garcia, P Roman Sanchez et al: Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925–931.
2. Lamprecht B, Mcburnie MA, Vollmer WM, et al: COPD in never smokers : results from the population-based Burden of Obstructive Lung Disease study. *Chest* 2011; 139 13.
3. Hyun Jung Kim^{1,2}, Seunghee Baek, Hee Jin Kim⁴, et al: The Impact of Smoking on Airflow Limitation in Subjects with History of Asthma and Inactive Tuberculosis *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0125020 April 27, 2015
4. Brian W. Allwood , Landon Myer, Eric D. Bateman: A Systematic Review of the Association between Pulmonary Tuberculosis and the Development of Chronic Airflow Obstruction in Adult. *Respiration* 2013;86:76–85,
5. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, et al: Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2010;65:1010-5.

6. Willcox PA, Ferguson AD: Chronic obstructive airway disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8.
7. Hallett WY, Martin CJ. The diffuse obstructive pulmonary syndrome in a tuberculosis sanatorium. Etiologic factors. *Ann Intern Med* 1961;54:1146-55.
8. Lee JH, Chang JH: Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculosis destroyed lung. *Respir Med* 2003;97:1237-42.
9. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF: Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 886–891
10. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim J, Muino A, Lopez M, et al: Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30: 1180–1185.
11. Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW et al: Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 27–33.
12. Hung CL, Chien JY, Ou CY: Associated factors for tuberculosis recurrence in taiwan: a nationwide nested case-control study from 1998 to 2010. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e10.1371/journal.pone.0124822. eCollection 2015.

Uno strano nodulo in paziente con BPCO *Patient with COPD and a strange opacity*

Michela Bortoli*, Elisabetta Bertocco

UO Patologia Respiratoria Ulss 5 Ovest Vicentino

*Corresponding author: michela.bortoli@ulss5.it

Riassunto

Viene presentato un caso di infezione polmonare in una paziente con BPCO di 68 anni, ex fumatrice con pregresso contatto tubercolare. La paziente si presentava per episodio di emoftoe. All'imaging riscontro in sede parailare inferiore destra di neoformazione di 30x18 mm con captazione alla PET. Quantiferon test positivo. Colturale positivo per E. Coli. Sottoposta a toracotomia dx ed exeresi del nodulo polmonare, riscontro di ascesso da E.Coli complicatosi da empiema, con necessità di re-intervento. La peculiarità di questo caso è data da infezione polmonare da E.Coli in paziente immunocompetente.

Abstract

We report the case of a 68-year old woman affected by COPD and pulmonary infection. She had a prior contact with TB. She presented with hemoptysis. Imaging showed a lesion of 30x18 mm with uptake at TC-PET in the lower right lobe. Quantiferon positive test. Colture positive for E.Coli. She underwent right thoracotomy and the resection of the pulmonary lesion: an abscess by E.Coli. The clinical history was complicated by empyema which requiring re-operation. The peculiarity of this case is given by a pulmonary E.Coli infection in immunocompetent patient.

Parole chiave: infezione, nodulo, BPCO

Keywords: infection, opacity, COPD

Caso clinico

La signora si presenta in visita ambulatoriale per un episodio di emoftoe. In anamnesi: casalinga, ex-impiegata, ex-fumatrice (40 packs/year), BPCO, stadio moderato secondo i criteri GOLD, con scarse riacutizzazioni in terapia con LAMA; artroprotesi d'anca bilaterale, sindrome ansiosa reattiva. La paziente venuta per episodi di emoftoe, riferiva già nel passato analoghi episodi (circa 6 anni prima) tutti risolti spontaneamente e un episodio di broncolitiasi; riferiva un pregresso contatto con soggetto con tubercolosi in giovane età. Lamentava tosse produttiva specie al mattino, negava calo ponderale e/o febbricola. Eseguito subito un Rx-torace si evidenziava la presenza di un piccolo nodulo moriforme in basale destra (Figura 1). Veniva eseguita una TAC torace che evidenziava la presenza di enfisema bolloso sparso bilateralmente, in sede parailare inferiore destra presenza di evidente formazione iperdensa irregolare di circa 30x18 mm di ndd con all'interno ulteriore formazione moriforme di circa 15 mm a tinta calcarea (utile valutazione biptica); altra formazione moriforme simile di 12 mm, in sede mediastinica destra a ridosso del bronco principale compatibile con linfonodo calcifico (Figure 2-3). Veniva eseguito Quantiferon-test che risultava positivo, indici di

flogosi alterati (VES, PCR); l'esame colturale sia su espettorato (3 campioni) che su broncoaspirato risultavano negativi per BK ma positivi per Escherichia Coli. La broncoscopia non aveva evidenziato nulla di particolare eccetto che la presenza di mucosa iperemica in sede emisistema dx a livello infero-basale; l'esame citologico descriveva la presenza di materiale mucoide, inglobante tappeto di granulociti neutrofili. Alla luce del dato infettivo la paziente viene posta in duplice terapia antibiotica per 15 giorni (flurochinolonico e beta-lattamico); la radiografia del torace di controllo però non mostrava alcun miglioramento del nodulo segnalato. La paziente viene inviata al chirurgo toracico in previsione di eseguire biopsia del nodulo e nel frattempo esegue una PET-TAC total-body che evidenzia la presenza di ipermetabolismo di gradiente modesto (SUV max 1,8), in corrispondenza del reperto radiologicamente noto in sede polmonare parailare inferiore dx; ipermetabolismo di gradiente (SUV 2,4) si osserva anche all'ilo polmonare omolaterale, in corrispondenza di aspetto solido nell'immagine di repere anatomico. Non altre focalità.

L'imaging dubbio e la non risoluzione della lesione alla terapia antibiotica hanno posto in essere accertamenti di secondo livello tra cui la valutazione chirurgica. La paziente veniva pertanto sottoposta a intervento chirurgico diagnostico, toracotomia dx con exeresi di nodulo polmonare mediante resezione atipica; l'esame istologico estemporaneo risultava compatibile con flogosi cronica ascessualizzata con isolamento microbiologico di E. Coli. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da febbre continua con puntate intermittenti e da un progressivo peggioramento del quadro radiologico del lobo inf dx con addensamento parenchimale, tali da rendere necessaria una revisione chirurgica del cavo pleurico dx con ulteriore resezione atipica parenchimale. L'esame istologico definitivo deponeva per lesione fibroinfiammatoria compatibile con bronchiolite follicolare associata a focolai di interstiziopatia tipo LIP; frammento polmonare ad impronta asessuale bordata da abbondante tessuto di granulazione e da parenchima con aspetti di polmonite in fase di organizzazione.

Il successivo decorso post-operatorio vedeva un progressivo miglioramento clinico e radiologico (Figura 4); la paziente veniva dimessa con proseguo a domicilio della terapia antibiotica (in totale veniva trattata con ertapenem per circa 1 mese).

Alla luce di tale reperto veniva da chiedersi qual'era la via di trasmissione visto che la paziente negava altri disturbi legati a infezione da E. Coli soprattutto gastrointestinale. Ad un'attenta raccolta anamnestica la signora metteva in luce contatti stretti con animali essendo volontaria in un canile e spesso non utilizzava i mezzi di protezione individuale non vedendo in questo nulla di "rischioso" (5).

Ad un successivo controllo a distanza di 6 mesi la paziente riferiva di stare bene dal punto di vista respiratorio ma di aver avuto un episodio di amnesia totale con disorientamento spazio-temporale per il quale stava eseguendo accertamenti neurologici mirati.

Discussione

La BPCO è una malattia frequente, prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una limitazione persistente al flusso aereo, che è in genere evolutiva e si associa ad una aumentata risposta infiammatoria cronica agli inquinanti inalatori a carico delle vie aeree e dei polmoni. Riacutizzazioni dei sintomi e comorbidità croniche contribuiscono alla gravità complessiva nel singolo paziente (1). I pazienti con BPCO sono a maggior rischio di sviluppare comorbidità quali: malattie cardiovascolari, osteoporosi, infezioni respiratorie gravi, ansia e depressione, diabete mellito, bronchiectasie e tumore

polmonare. Quest'ultimo rappresenta la causa più frequente di morte nei pazienti con BPCO lieve (1).

Ascesso polmonare

Gli ascessi polmonari sono frequentemente causati da batteri residenti nel cavo orale tra cui *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*, mentre, raramente, sono stati isolati *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* e bacilli Gram negativi (2-4).

I fattori predisponenti sono le malattie del cavo orale, alterazioni della coscienza in pazienti etilisti o in coma, ostruzioni bronchiali da masse tumorali, pazienti immunodepressi in steroido o chemioterapia, o con malattie del tratto esofageo (acalasia o reflusso). I sintomi sono febbre, emoftoe, anoressia e/o calo ponderale, espettorazione di materiale muco-purulento anche abbondante, talora misto a sangue, che può esitare nella "vomica, alito fetido con odore putrefattivo molto intenso (in caso di suppurazione da batteri anaerobi), possibile presenza di dolore toracico, dispnea. Le lesioni che mimano l'ascesso polmonare batterico sono il carcinoma broncogeno cavitario, le bronchiectasie, l'empiema secondario a fistola broncopleurica, la tubercolosi, la coccidioidomicosi e altre infezioni micotiche polmonari, le bolle polmonari o le cisti aeree infette, il sequestro polmonare, i noduli silicotici con area centrale di necrosi, gli ascessi subfrenici o epatici (amebici o idatidei) con perforazione in un bronco e la granulomatosi di Wegener.

La terapia medica si fonda su terapia antibiotica inizialmente per via endovenosa e poi per os e spesso è molto prolungata e deve essere continuata fino a risoluzione del quadro radiologico (3).

La resezione polmonare è il trattamento di scelta per gli ascessi resistenti alla terapia farmacologica, specie nel sospetto di un carcinoma broncogeno. La lobectomia è l'intervento più comune; la resezione segmentale è di solito sufficiente per le piccole lesioni. La pneumonectomia va riservata invece ai casi di ascessi multipli o in caso di gangrena polmonare insensibile al trattamento farmacologico. L'indice di mortalità dopo pneumonectomia è del 5-10%; è molto minore dopo resezioni più limitate.

Nel nostro caso il batterio isolato è stato *Escherichia coli*, Gram-negativo, appartenente alle Enterobatteriacee che normalmente vive nel tratto gastrointestinale. Quando i microrganismi di *E. coli* possiedono capacità di colonizzazione, di enterotossicità, citotossicità o di virulenza invasiva, diventano la causa principale di diarrea acquosa, infiammatoria o ematica, associata occasionalmente alla sindrome emolitico-uremica. Se le barriere anatomiche normali sono lese, il microorganismo può diffondersi alle strutture circostanti o invadere il flusso circolatorio. La sede extraintestinale più spesso infettata dall'*E. coli* è il tratto urinario, che viene colonizzato generalmente dall'esterno. Ma si verificano anche infezioni epatobiliari, peritoneali, cutanee e polmonari. L'*E. coli* è una causa importante di batteriemia che si verifica spesso senza un'evidente via di accesso; tale microorganismo è anche un patogeno opportunistico che provoca malattie in pazienti che abbiano deficit immunitari come conseguenza di altre patologie (p. es., cancro, diabete, cirrosi) o siano in terapia con corticosteroidi, radio o chemioterapia.

La terapia per *E. coli* si basa sulla base del risultato dell'antibiogramma. Sebbene siano molti i ceppi ancora sensibili ad ampicillina e tetracicline, vengono usati con sempre maggiore frequenza altri farmaci inclusi ticarcillina, piperacillina, cefalosporine, aminoglicosidi, trimetoprim-sulfametossazolo e i chinolonici. In molti casi la terapia necessita anche di interventi chirurgici per drenaggio del pus, escissione di lesioni necrotiche.

Conclusioni

Il riscontro di un ascesso polmonare con le classiche caratteristiche iconografiche e/o un'infezione polmonare da E.coli sono eventi non rari in pazienti immunocompromessi o defedati.

Il nostro caso è risultato di difficile interpretazione iniziale per 3 motivi:

- 1) la lesione all'immagine TAC mimava un nodulo con caratteristiche morfologiche non di ascesso polmonare, ma tali da far pensare a una neoplasia o a una micobatteriosi;
- 2) la paziente non presentava alcun deficit immunologico, né aveva alcun fattore predisponente ad un ascesso polmonare, né ad infezione da E.coli;
- 3) la clinica era molto sfumata e non dirimente.

Il messaggio di questo caso è che indipendentemente dai sintomi e segni e dagli esami strumentali l'accurata raccolta anamnestica (contatto stretto non protetto con animali) rimane lo strumento principale del clinico.

Bibliografia

1. From the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Todd J, McGrath EE. Chest X-ray mass in a patient with lung cancer!
3. QJM. 2011 Oct;104(10):903-4. doi: 10.1093/qjmed/hcq159. Epub 2010 Sep 8.
4. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. Chest 1987; 91:901-9.
5. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pleuropulmonary infections. Semin Respir Med 1992;13:159.
6. Yamada N, Hashimoto S, Tomonari et al. Bacterial pleuritis with thickened mesothelial hyperplasia in a young beagle dog. J Toxicol Pathol. 2013 Sep;26(3):313-7. doi: 10.1293/tox.26.313. Epub 2013 Oct 15.

Un "asma bronchiale" grave guarita in ECMO *A severe "bronchial asthma" cured in ECMO"*

Marco Biolo, Annalisa Busca*, Roberto Trevisan, Mario Santagiuliana, Marco Confalonieri.

Struttura Complessa Pneumologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Ospedali Riuniti di Trieste",
Ospedale di Cattinara, Strada di Fiume 447, 34149 Trieste

*Corresponding author: buscannal@yahoo.it

Riassunto

Una ragazza allergica di 17 anni viene ricoverata per insufficienza respiratoria in asma bronchiale grave. La paziente è una poliallergica che ha avuto diagnosi di asma 3 mesi prima e nonostante la terapia (corticosteroidi e broncodilatatori inalatori, cortisonici orali) ha accessi dispnoici ricorrenti. Gli accertamenti eseguiti in breve hanno rivelato una neoformazione misconosciuta ostruente il tratto inferiore della trachea con necessità di immediato trattamento. La neoformazione occludeva l'accesso ai bronchi per cui è stato necessario porre la paziente in ECMO per effettuare laserterapia disostruttiva. Il tumore è risultato un carcinomide tipico e a distanza di 9 mesi non è recidivato.

Abstract

A 17 year old girl was admitted to the Pneumology Dept. of Trieste because of a respiratory failure in difficult to control asthma. She received the diagnosis of "asthma" just 3 months ago and underwent complete antiasthmatic treatment (inhaled corticosteroid and bronchodilators, oral corticosteroids) without benefit. During the first hours from admission she rapidly worsened. Rapidly we observed a unknown tumor obstructing the distal trachea needing a prompt resection. The patient underwent ECMO for removing the tumor bronchoscopically by lasertherapy. The tumor was a typical carcinoid and the patient is without relapses and well after 9 months from endoscopic resection.

Parole chiave: asma, carcinomide, broncoscopia, laserterapia, ECMO

Keywords: *asthma , carcinoid, bronchoscopy, lasertherapy, ECMO*

Introduzione

La diagnosi di asma bronchiale è spesso effettuata in base a riscontri anamnestici significativi anche con spirometria normale. La giovane paziente era allergica sin dall'età infantile e si presentava presso il medico curante con anamnesi di dispnea ingravescente, tosse e respiro sibilante. L'obiettività toracica evidenziava sibili e, pur in assenza di riscontro specialistico, spirometria o altro test funzionale il medico poneva la diagnosi di asma con sicurezza e proponeva terapia di combinazione inalatoria. In un successivo tempo, data la non sufficiente risposta veniva aggiunto cortisonico orale. I casi di asma grave che si dimostrano essere "pseudo-asma" sono numerosi in letteratura, ma pochi si presentano con le caratteristiche di quello che stiamo per descrivere e questo è il primo che in una ragazza così giovane ha richiesto il ricorso alla ossigenazione a membrana con circolazione extracorporea (ECMO) per poter giungere a guarigione.

Caso clinico

Una ragazza di 17 anni, non fumatrice, è giunta in Pronto Soccorso per dispnea progressiva da circa 6 mesi, inquadrata presso altro centro come asma bronchiale circa 3 mesi prima in quanto la paziente era nota come poliallergica con familiarità per atopia. Il trattamento con Salmeterolo Xinafoato/Fluticasone Propionato 50/500 mcg 1 inalazione bid e Prednisone 12.5mg/die per os non aveva però dato i risultati sperati e la paziente accusava recidivanti ed ingravescenti episodi di dispnea con tosse stizzosa fino ad essere ricoverata in Pneumologia per "insufficienza respiratoria in asma bronchiale severo".

All'ingresso la paziente si presentava dispnoica con ronchi e gemiti espiratori bilaterali diffusi, lamentava comparsa di dispnea in posizione supina; Radiogramma de torace negativo ed EGA arterioso in aria ambiente che mostrava ipossiemia (PaO₂ 58 mmHg con ipocapnia (PaCO₂ 32mmHg) e pH nella norma. Gli esami di laboratorio mostravano solo minimo rialzo degli indici di flogosi (PCR 26.9mg/L) e modesta linfocitopenia ($0.53 \times 10^3 / \square L$). Dopo poco tempo è comparsa una crisi dispnoica con violento accesso tussigeno associata a semiortopnea obbligata. Obiettivamente si apprezzava importante broncospasma e crepitii tipo neve fresca alla palpazione del collo. E' stata praticata terapia estemporanea con aerosol medicato (Salbutamolo Solfato/Ipratropio Bromuro 15 gtt + Beclometasone 0.8mg), Metilprednisolone 20 mg ev e Magnesio Solfato 10 mg in Soluzione Fisiologica 250 ml ev con scarso beneficio ed eseguita una radiografia del torace con evidenza di pneumomediastino e pneumocollo. La TAC torace effettuata in urgenza ha inoltre mostrato: "[...] presenza di contenuto di aspetto solido-mucoide che occlude pressoché completamente la trachea in corrispondenza della carena [...]".

Allertati i colleghi Rianimatori per procedere a disostruzione endobronchiale in ambiente protetto di sala operatoria si è proceduto ad ispezione fibrobroncoscopica riscontrando una formazione solida e spontaneamente sanguinante a cavaliere della carena principale, con occlusione completa del bronco principale sinistro e subtotale destro, che i Chirurghi Toracici, precedentemente allertati, visto le gravissime condizioni generali e la particolare sede della massa, non hanno dato parere favorevole per eseguire intervento chirurgico in emergenza. La dispnea mostrava un rapido e drammatico incremento, ortopnea obbligata e gravissima insufficienza respiratoria all'EGA in ossigeno al 100% (PaO₂ 55.6mmHg) [P/F 56]. Dall'ambiente di sala operatoria, in accordo con i Colleghi Rianimatori e Cardiochirurghi, la paziente è stata immediatamente trasferita in Terapia Intensiva Postoperatoria Cardiochirurgica, sede presso la quale è utilizzabile l'ECMO nella nostra Azienda Ospedaliera, applicando la circolazione extracorporea veno-venoso (con cannula HLS n°23 in vena femorale e cannula HLS n°19 in vena giugulare) alla paziente ancora in respiro spontaneo con supplemento di ossigeno al 100%.

In corso di ECMO si è quindi proceduto a broncoscopia rigida con disostruzione laserassistita in emergenza.

Durante la procedura, dopo aver valutato rischi/benefici in accordo con i Colleghi Cardiochirurghi e Rianimatori, si è ridotto al minimo la scoagulazione necessaria per l'ECMO, per limitare il sanguinamento attivo dalla massa neoplastica. Si è proceduto a broncoscopia rigida con biopsie endobronchiali per istologico estemporaneo (neoplasia maligna, inquadrata all'istologico definitivo come neoplasia neuroendocrina ben differenziata grado I o come carcinoide tipico).

L'utilizzo di laser a diodi ha permesso di controllare il sanguinamento attivo della lesione e di procedere a progressiva disostruzione endotracheale. Si è iniziato il debulking mediante irradiazione laser a bassa potenza per favorire la coagulazione in situ, per poi procedere con potenze più elevate per la rimozione della parte pedunculata tramite vaporizzazione ed asportazione meccanica della massa, liberando quasi completamente l'imbocco del bronco principale destro ed al 50% circa l'imbocco del bronco principale sinistro.

La ripresa del sanguinamento della massa neoplastica nella notte ha richiesto un re-intervento. A dodici ore dall'assenza di sanguinamenti ed a causa del blocco del filtro dell'ECMO per presenza di coaguli, si è rimossa la circolazione extracorporea, visto anche il netto miglioramento degli scambi gassosi.

La paziente è stata dimessa in ventesima giornata, con completa risoluzione della dispnea e normalizzazione degli scambi gassosi.

Sono state ripetute ulteriori sedute di broncoscopia flessibile con disostruzione laser assistita per ridurre progressivamente e trattare la base d'impianto sulla carena tracheale. Le biopsie della base d'impianto, effettuate in corso del follow-up broncoscopico mensilmente per nove mesi sono sempre risultate negative.

L'Octreoscan eseguito a due mesi dalla dimissione non ha mostrato presenza di tessuto patologico iperesprimente i recettori per l'analogo radiomarcato della somatostatina a livello toraco-addominale.

Discussione

Il caso sopra riportato testimonia come, di fronte ad un'asma bronchiale non controllata con una corretta terapia impostata secondo le più recenti linee guida, si dovrebbe sempre valutare la possibilità che sia presente una patologia differente misconosciuta o il sovrapporsi di una seconda condizione necessitante una terapia mirata alla sua risoluzione. Il caso della ragazza avrebbe avuto probabilmente una più precoce soluzione se fosse stata inviata in un Centro specialistico dove con una semplice spirometria si sarebbe potuto evidenziare una troncatura con plateau della curva flusso volume, indice di ostruzione fissa intratoracica, con successiva più precoce richiesta di TAC torace e quindi probabile anticipata diagnosi di carcinoma tracheale e con minor urgenza e rischio per la paziente.

Il gold standard per il trattamento dei carcinoidi polmonari atipici è attualmente la resezione chirurgica [2], mentre per i carcinoidi tipici, a basso indice di proliferazione e di comportamento benigno l'asportazione endoscopica con laser in Centri esperti può essere l'opzione preferibile. In ogni caso il trattamento endoscopico di queste neoplasie è in genere considerato come utile per ottenere materiale biotico per la diagnosi, la disostruzione endobronchiale per la riventilazione del parenchima polmonare a valle della sede di ostruzione, nonché a ridurre l'estensione del sito operatorio e quindi rendere l'asportazione chirurgica meno distruttiva [3], tuttavia la possibilità di un approccio maggiormente conservativo nel caso dei carcinoidi tipici a basso grado ottiene buoni e duraturi risultati [2;4].

Nel caso della nostra paziente una serie di dati hanno fatto propendere un approccio conservativo: alla TAC torace non vi è evidenza di ispessimento della parete tracheale/ accrescimento della neoformazione verso il mediastino come da neoformazione ad iceberg; la diagnosi di un carcinoma tipico confermato anche dal basso grado di proliferazione [5]. Le biopsie sulla mucosa della carena tracheale eseguite durante il follow-up broncoscopico sono fino ad ora negative per persistenza/recidiva della malattia a livello della base di impianto del carcinoma; l'octreoscan a due mesi dalla dimissione della paziente documenta l'assenza di reperti compatibili con presenza di malattia.

Ma la particolarità maggiore del caso presentato è stata la modalità di urgenza con cui si è dovuto ricorrere all'asportazione del tumore e alla necessità di ricorrere alla circolazione extracorporea (ECMO) per eseguire la manovra endoscopica risolutiva. Gli elementi che hanno permesso di affrontare e risolvere positivamente la situazione di estrema emergenza che si è presentata sono molteplici: la presenza di un medico pneumologo in servizio attivo 24/24 ore in UTIR che ha potuto monitorare l'evoluzione della situazione coordinando gli interventi e di broncoscopisti addestrati all'utilizzo di broncoscopia rigida, la collaborazione con i Colleghi Radiologi, Anestesisti Rianimatori e Cardiologi/Cardiochirurghi. Ma l'attrezzatura che ha di fatto messo in condizione il team medico di operare è stato la disponibilità di applicazione immediata dell'ECMO. L'assistenza respiratoria secondo le metodiche "classiche" con intubazione oro tracheale e/o tracheotomia e quindi

l'applicazione di ventilazione invasiva risultavano inapplicabili per la particolare posizione ed entità dell'ingombro tracheobronchiale.

L'idea di applicazione dell'ECMO è stata possibile grazie alla conoscenza della disponibilità di tale tecnologia presso l'azienda di appartenenza da parte dei medici coinvolti nella gestione dell'emergenza pur non appartenendo al reparto che ne ha la gestione diretta. Questo porta a sottolineare quanto sia importante avere una buona informazione su tutte le tecnologie disponibili nella propria azienda in modo da poter affrontare in maniera anche creativa e inusuale situazioni che diversamente non avrebbero possibilità di risoluzione. I casi riportati in letteratura sono pochi [6] e nessuno al momento riguarda l'asportazione di carcinoide tipico in una giovane donna di meno di 20 anni.

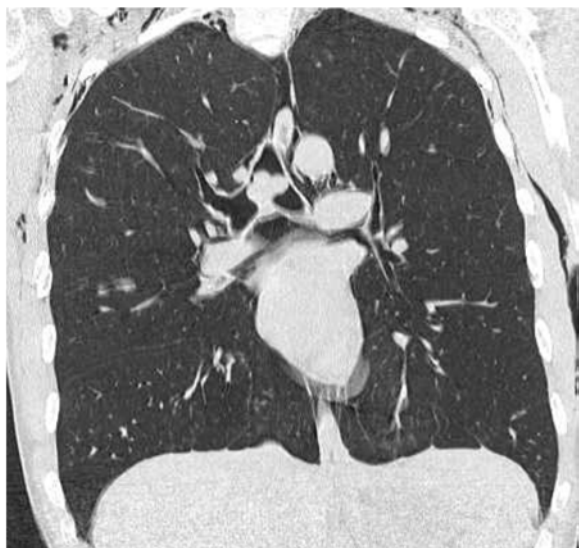


Figura 1: TAC torace documentante la presenza di formazione endoluminale occludente la trachea e l'imbocco dei bronchi principali con impianto sulla carena tracheale

Bibliografia:

1. Linee guida GINA 2015
2. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015 Feb 2. pii: mdv041
3. Brokx HA1, Risse EK, Paul MA, et al. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids :*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Apr;133(4):973-8.
4. Dalar L, Ozdemir C, Abul Y, et al. Endobronchial Treatment of Carcinoid Tumors of the Lung. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 May 18
5. Brokx HA, Paul MA, Postmus PE et al. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids
6. *Thorax.* 2015 May;70(5):468-72. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206753. Epub 2015 Mar 16.
7. Duru JA, Menges T, Bodner J, et al. Awake ECMO therapy in airway stenosis. Bronchoscopic treatment using laser resection. *Anaesthesist* 2014; 63: 401-5.
8. Hong Y, Jo KW, Lyu J, et al. Use of venovenous extracorporeal membrane in central airway obstruction to facilitate interventions leading to definitive airway security. *J Crit Care* 2013; 28: 669-74.
9. [8] Kim JJ, Moon SW, Kim JH, et al. Flexible bronchoscopic excision of a tracheal mass under extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2015; 7: E54-7.

Switch monoclonaltherapy: nuove frontiere nell'asma grave *Switch monoclonaltherapy: new frontiers in severe asthma*

Caccavo Giovanna*, Simioli Francesca

I Clinica di Malattie Respiratorie, "Università Federico II" di Napoli

*Corresponding author: vanna85@hotmail.it

Riassunto

Una paziente di 58 anni con una storia di asma da 23 anni e frequenti riacutizzazioni, presenta scarso controllo della malattia nonostante terapia inalatoria massimale e l'utilizzo di corticosteroidi orali. La paziente è stata valutata con: spirometria, TC torace e del massiccio facciale, prick test, esami di laboratorio e PRIST.

La paziente è stata sottoposta a terapia per asma bronchiale grave persistente con Omalizumab, con scarso miglioramento della sintomatologia a 12 mesi. Successivamente la paziente è stata trattata con Mepolizumab con successo.

Questo case report mostra l'efficacia di diverse terapie nei differenti fenotipi asmatici.

Abstract

A 58 year old female patient presented with a 23 year history of asthma and frequent exacerbations, poorly controlled with the best inhaled therapy and oral GC.

To evaluate the patient we performed: spirometry, chest and sinus imaging, prick test, laboratory exams and PRIST.

The patient was started on pharmacological therapy for severe persistent asthma with Omalizumab, which led to unsustained symptomatic improvement at follow-up after 12 months.

Therapy was consequently switched to Mepolizumab.

This case report summarizes the effectiveness of different therapies in different phenotypes of asthma.

Parole chiave: Asma, Fenotipo, Omalizumab, Mepolizumab

Keywords: *Asthma, Phenotype, Omalizumab, Mepolizumab*

Caso clinico

L'asma grave costituisce una patologia frustrante sia per i pazienti che per il clinico. Questa espressione fenotipica dell'asma bronchiale è stata definita come la persistenza di sintomi nonostante alte dosi di steroidi inalatori (1000 mcg di beclometasone o equivalenti) in aggiunta a beta2 agonisti a lunga durata d'azione, con la necessità di utilizzare anche steroidi sistemici, per almeno 2 cicli in 12 mesi, oltre che l'utilizzo di antagonisti recettoriali dei leucotrieni e/o teofillina e/o omalizumab: la terapia è quella dello step 5 delle Linee guida GINA. Il concetto di fenotipizzazione dell'asma nella sua eterogeneità sta incentivando gli studi sperimentali sulla terapia targeted. Dopo l'Omalizumab, già da molti anni entrato nella pratica clinica degli specialisti, nuovi bersagli sono oggetto di studio, in particolare le citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13) [1] [2] [3].

Nel 2011 giunge alla nostra osservazione in Ambulatorio la sig.ra C.U., casalinga, mai fumatrice, 58 anni, affetta da asma bronchiale allergico diagnosticato all'età di 35 anni) con numerosi episodi di riacutizzazioni asmatiche (7 nell'ultimo anno) che hanno richiesto trattamento con antibiotici e corticosteroidi sistemici, 3 accessi al Pronto Soccorso, e un peggioramento della sua qualità di vita. La paziente inoltre è affetta da pansinusite, ed è già stata sottoposta a due interventi di polipectomia nasale (nel 2007 e nel 2010). Da anni inoltre soffre di reflusso gastro-esofageo. Le comorbidità cardiovascolari presenti sono: l'ipertensione arteriosa sistemica, la dislipidemia e la sindrome da furto completo della succlavia (trattata chirurgicamente nel 2006).

C.U. riferisce allergia a diversi pollini e farmaco-allergia verso le penicilline e i FANS (intolleranza all'aspirina). E' in regolare trattamento da oltre un anno con: Salmeterolo/Fluticasone diskus 50/500 (1 puff matt e sera), Formoterolo 12 mcg (1 puff al bisogno), Montelukast 10 mg (1cpr/die), Fluticasone furoato 27,5 mcg spray nasale (1 puff per narice matt e sera), Sodio alginato + Potassio Bicarbonato (1cucchiaio dopo i pasti principali), Losartan potassico + idroclorotiazide 100+25 mg (1cpr al matt), Rosuvastatina 20 mg (1cpr la sera), Pantoprazolo 20 mg (1 cpr a digiuno) e Ticlopidina cloridrato 250 mg (1 cpr dopo pranzo).

Agli esami ematochimici si rileva un aumento delle IgE totali, un'ipereosinofilia periferica, e alle prove di funzionalità respiratoria un deficit ventilatorio ostruttivo di grado severo reversibile dopo somministrazione di beta2 agonisti. Al prick test si rilevano cutipositività multiple. All'EGA si osserva un'ipossiemia lieve-moderata per età. (Tabella1).

PRIST	520 UI/mL
Eosinofili	6.9%
Prick test	Parietaria (++++) Graminacee (+++) Acari della polvere (+++)
Spirometria	FEV1: 0.88 L (45%) FVC: 1.62 L (69%) IT: 54 ΔFEV1: 1.17 L (+15%)
EGA	pH: 7.44 pO2: 70 mmHg pCO2: 38.6 mmHg

Tabella 2. Caratteristiche Basali

Alla diagnostica per immagini (Rx torace e HRCT) si rileva un normale aspetto dell'interstizio polmonare (Figura1.), e alla TC del massiccio facciale una mancata visualizzazione dei cornetti nasali inferiori, presenza di tessuto della stessa densità delle parti molli che occupa parte dei seni frontali,

delle celle etmoidali e dell'emiloggia sinistra del seno sfenoidale e lieve deviazione destro convessa del setto nasale (Figura 2).

Pertanto, data la presenza di asma bronchiale allergico grave-persistente IgE mediata, cutipositività verso allergeni perenni, FEV1 < 80%Th, esacerbazioni frequenti, valori di IgE > 76 UI/mL, e scarso controllo dell'asma nonostante terapia inalatoria massimale, la paziente inizia la terapia con Omalizumab [4] [5] (Ab monoclonale anti-IgE) al dosaggio di 450 mg s.c. ogni 2 settimane, così come da indicazione delle tabelle AIFA, che correlano peso (Kg) e valori basali di IgE (UI/mL). La paziente si presenta con regolarità agli appuntamenti stabiliti per la somministrazione di Omalizumab per circa un anno, ma continua a presentare numerose riacutizzazioni asmatiche e scarso controllo della sintomatologia (sono documentate 6 riacutizzazioni in corso di terapia con Omalizumab). Omalizumab ha dimostrato avere un ottimo profilo di sicurezza [6] [7], difatti nella nostra paziente non si sono verificati eventi avversi e/o effetti collaterali. Tuttavia il trattamento si è rivelato scarsamente efficace, pertanto abbiamo deciso di interrompere la terapia e di continuare a seguire la paziente ambulatorialmente in attesa di poter effettuare uno switch terapeutico verso un secondo farmaco biologico: il Mepolizumab (Ab monoclonale completamente umanizzato diretto contro l'IL-5) [8] [9]. L'IL-5 è una citochina che regola la crescita, l'attivazione e la sopravvivenza dei granulociti eosinofili, e fornisce un segnale essenziale per il movimento di tali cellule dal midollo osseo ai polmoni e agli altri organi. Mepolizumab legando l'IL-5, ne impedisce l'interazione con il suo recettore espresso sugli eosinofili bloccandone l'attivazione. Nel Dicembre 2012 la paziente accetta di partecipare ad uno studio clinico sperimentale, multicentrico, in doppio-cieco, con gruppo placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza del Mepolizumab come terapia aggiuntiva nell'asma severo refrattario [10]. Tale studio prevedeva visite mensili, con monitoraggio dei valori spirometrici, ECG-grafici, ematochimici, e controllo quotidiano dei sintomi asmatici e del PEF. Sin dopo i primi mesi di somministrazione C.U. riferisce un miglioramento della sua sintomatologia e della qualità di vita valutato con il SGRQ e l'ACQ-5, le riacutizzazioni sono meno frequenti (3 riacutizzazioni documentate durante terapia con Mepolizumab) e si osserva un miglioramento dei parametri funzionali (Tabella 2 e 3).

Numero riacutizzazioni/anno	
Pre- Ab monoclonali	7
Omalizumab	6
Mepolizumab	3

Tabella 2. Riacutizzazioni

	Vis 1	Vis 2	Vis 3	Vis 4	Vis 5	Vis 6	Vis 7	Vis 8	Vis 9	vis 10
FEV1%	45	35	44	112	76	89	114	98	90	89
FVC%	69	50	69	117	89	103	142	114	98	98
FEV1/FVC % Mis	54	55	49	74	66	67	67	67	71	70

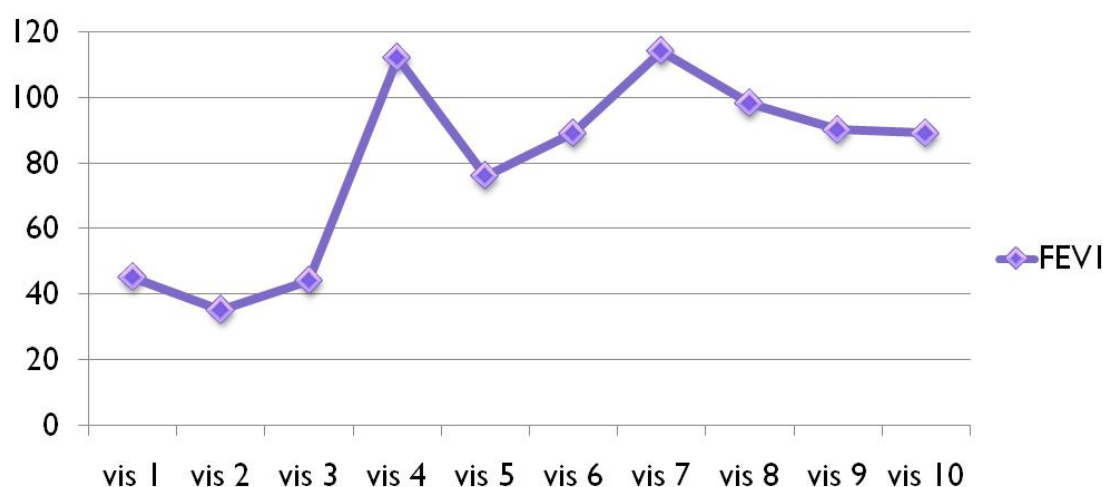


Tabella 3. Funzionalità Respiratoria: valori del FEV1 durante terapia con Mepolizumab

Al termine delle 10 visite previste dal protocollo, viene comunicato che la paziente era stata inclusa nel gruppo trattato con mepolizumab 100 mg s.c.. Il valore degli eosinofili al termine dello studio è di 0.7% (vs 10.4% alla visita 1).

Ad oggi la paziente è tuttora in trattamento con Mepolizumab poiché arruolata nello studio open di estensione e continua a giovare di tale trattamento.

L'asma è una sindrome complessa e include differenti fenotipi. Sono stati descritti fenotipi clinici di asma sulla base della cluster analysis:

- fattori scatenanti
- gravità
- tipo di infiammazione bronchiale riscontrata nello sputo e nel BAL

Tuttavia la descrizione dei fenotipi non è stata sufficiente a orientare la gestione clinica del singolo paziente. Il futuro è rivolto all'endotipizzazione dell'asma, cioè alla caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dei processi biologici, attraverso l'utilizzo delle tecnologie della proteomica e della trascrittomica. La conoscenza di tali meccanismi pone come obiettivo la possibilità di sviluppare terapie antiasmatiche mirate, soprattutto per i sottotipi di asma grave di difficile controllo [11].

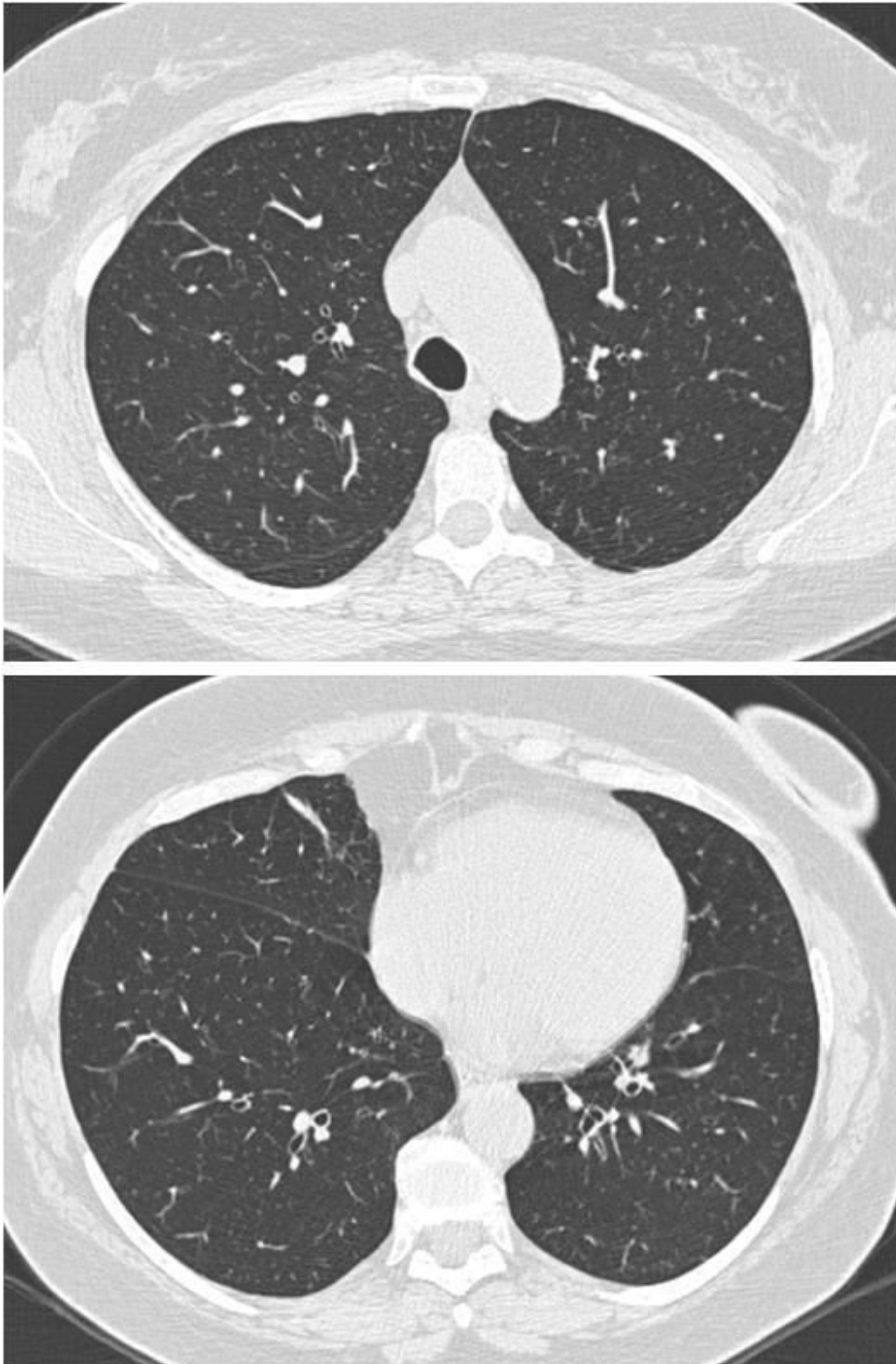


Figura 1. HRTC: normale aspetto dell'interstizio polmonare, non apprezzabili aree di aumentata densità, pleura parietale e viscerale di normale spessore



Figura 2. TC massiccio facciale: assenza dei cornetti nasali inferiori, compatibile con esiti di intervento chirurgico. Tessuto della stessa densità delle parti molli che occupa parte dei seni frontali, delle celle etmoidali e dell'emiloggia sfenoidale sinistra. Deviazione destro-convessa del setto nasale.

Bibliografia

1. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb
2. Ray A1, Oriss TB1, Wenzel SE2. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15
3. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014 Sep
4. D'Amato G, Stanzola A, et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Apr 15.
5. Humbert M, Busse W et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Sep-Oct
6. Long A, Rahmaoui A et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep
7. Gouder C, West LM, Montefort S. et al. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. *Int J Clin Pharm*. 2015 Feb
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25.
9. Robinson DS, Kariyawasam HH. Mepolizumab for eosinophilic severe asthma: recent studies. *Expert Opin Biol Ther*. 2015 Jun
10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep
11. Chung KF, Adcock IM. Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb

Una causa "atipica" di asma bronchiale di difficile controllo

An atypical cause for a brittle asthma

Rossella Cifaldi*, Metka Kodric, Marco Confalonieri

SC Pneumologia AO/UTS Ospedale Riuniti di Trieste

*Corresponding author: rossella.cifaldi@gmail.com

Riassunto

Una donna di 58 anni, asmatica da circa 30 anni, diventa in pochi mesi non controllata con importante ostruzione delle vie aeree, nonostante alte dosi di terapia inalatoria. La HRCT del torace ha mostrato diffusi noduli centrolobulari e bronchi ispessiti, la broncoscopia ha riscontrato un'infezione da *M. Avium*. Dopo otto mesi di trattamento, le prove di funzionalità sono notevolmente migliorate, i noduli centrolobulari quasi scomparsi e la paziente è asintomatica. L'infezione da micobatteri non tubercolari può essere associata ad asma bronchiale e dovrebbe essere considerata come causa di asma di difficile controllo.

Abstract

A 58 year old woman affected by bronchial asthma from 30 years, became a difficult-to-control case. She reported worsening symptoms and lung function tests, despite optimal treatment with high-dose inhalation therapy. A thorax CT scan showed diffuse centrilobular nodules and thickened bronchial walls. Bronchoscopy detected an infection by mycobacterium Avium. After 8 months of specific treatment the patient was declared as cured, lung function tests significantly improved and the asthma was under control with usual therapy. The bronchopulmonary infection by NTM may be an underestimated, but curable cause of brittle asthma.

Parole chiave: Asma grave, micobatteriosi atipica, controllo malattia

Keywords: *Severe asthma, non-tuberculous mycobacteriosis, disease control*

Caso clinico

La paziente, di 58 anni, non fumatrice ed asmatica dai 30 anni con plurimi interventi per poliposi nasale, non altre significative comorbidità, viene alla nostra attenzione con un quadro di asma bronchiale non controllata con tosse prevalentemente secca, costrizione toracica, astenia e dispnea nonostante il trattamento con salmeterolo/fluticasone 50/500 mcg 1 inalazione per 2/die e montelukast 10 mg/die. La spirometria eseguita alla prima valutazione mostrava un deficit ventilatorio di tipo misto con ostruzione grave non reversibile dopo somministrazione di 400 mcg di salbutamolo spray e riduzione della diffusione alveolo-capillare al CO (DLco) in grado lieve (fig 1). La paziente eseguiva tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace che mostrava diffusi noduli centrolobulari in parte con profili netti in parte adesi ai bronchi che risultavano modestamente ispessiti soprattutto ai lobi inferiori, agli apici e ai lobi superiori dove erano in parte raggruppati (fig2), e successiva broncoscopia con riscontro di *Mycobacterium avium*/intracellulare a lentissima crescita.

La paziente ha quindi eseguito valutazione oculistica e iniziato trattamento con azitromicina, rifampicina e etambutolo (azitromicina 600 mg 1 cp al dì per 5 giorni alla settimana, rifampicina 600 mg/die, Etambutolo 1500 mg/die).

La spirometria di controllo a otto mesi di terapia specifica mostrava un marcato miglioramento dei volumi polmonari e normalizzazione della DLco (tab 1) in trattamento con salmeterolo/fluticasone 50/500 mcg 1 inalazione per 2/die.

	Spirometria T0	Spirometria dopo 8 mesi di trattamento
VC (L - %)	1,73 – 61	2,36 – 97
FVC (L - %)	1,56 – 62	2,30 - 93
FEV1 (L - %)	0,92 – 44	1,44 – 69
FEV1/VC (% - % predetto)	62 – 78	53 - 72
RV (L - %)	1,79 – 103	1,97 – 114
TLC (L - %)	3,52 – 79	4,33 – 98
DLco (mL/mmHg/min - %)	14,51 – 68	23,6 - 111

Tab 1. Confronto tra la spirometria eseguita prima e dopo otto mesi di terapia specifica antimicobatterica.

Abbreviazioni: VC: vital capacity, FVC: forced vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, RV: residual volume, TLC: total lung capacity, DLco: diffusione capacity of carbon monoxide.

La HRCT del torace di controllo dopo otto mesi di terapia mostrava una marcata riduzione delle nodularità centro-lobulari precedentemente segnalate, di cui permaneva minima rappresentazione nei settori polmonari posteriori medio-basali bilateralmente con pareti bronchiali di calibro regolare e senza grossolani ispessimenti parietali (fig3).

La broncoscopia di controllo a 8 mesi non ha più evidenziato la presenza di micobatteri atipici e la paziente è asintomatica.

La paziente rientrava a tutti gli effetti nella definizione di asma bronchiale grave, secondo l'ultimo aggiornamento delle linee guida GINA [1]. L'asma è grave, infatti, se richiede moderate o alte dosi di steroidi inalatori associati a beta2-agonisti a lunga durata d'azione più eventuali terapie associate, e/o non ottiene il controllo nonostante il trattamento.

In caso di asma grave le linee guida GINA consigliano un approccio step-up con un potenziamento della terapia, dopo aver rivalutato la diagnosi, la tecnica inalatoria e l'aderenza al trattamento, ma soprattutto dopo aver valutato attentamente la presenza di fattori di rischio e/o di comorbidità [1].

Uno studio pubblicato da Fritsher et al. nel 2011 su Chest aveva già mostrato come l'infezione da micobatteri non tubercolari (NTM) può essere associata ad asma [2], con una prevalenza di infezione da NTM descritta nel loro studio del 1.7%, suggerendo che pazienti con asma non controllato o i cui sintomi peggiorano rappresentano un gruppo ad elevato rischio d'infezione da NTM. Il più comune cambiamento sintomatologico descritto era un peggioramento della tosse o della produzione di espettorato, oppure la presenza di frequenti riacutizzazioni. Una delle cause di questo aumentato rischio potrebbe essere l'utilizzo di steroidi inalatori (ICS) ad alte dosi o per os, ma potrebbe verificarsi anche la situazione contraria, che il peggioramento dei sintomi dovuto all'infezione di

NTM porti ad una prescrizione di alte dosi di steroidi inalatori o l'aggiunta di steroidi orali che può determinare un ritardo nella comparsa di sintomi sistemici di infezione da NTM. Inoltre nella loro casistica i soggetti asmatici con infezione da NTM avevano un'ostruzione delle vie aeree maggiore rispetto ai controlli [2].

Uno studio caso-controllo di popolazione effettuato in Danimarca pubblicato su Thorax nel 2013 da Andréjak et al. ha confermato come le malattie ostruttive croniche delle vie aeree sono un forte fattore di rischio di sviluppare un'infezione da NTM e che il trattamento con steroidi inalatori nella bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) aumenti il rischio, mentre nei pazienti con asma non è stata trovata differenza di rischio tra pazienti trattati o non trattati con ICS [3].

La nostra paziente ha presentato un marcato beneficio dal trattamento specifico antimicobatterico, sia sintomatologico, sia radiologico, ma soprattutto delle prove di funzionalità respiratoria. Questo dato non è presente in letteratura. Nel 2015 su Respirology è stato infatti pubblicato uno studio retrospettivo di Mehta et al. che ha valutato i reperti spirometrici di soggetti con infezione da NTM e l'impatto del trattamento antimicobatterico su di essi, mostrando che tutti i soggetti valutati (sani, asmatici o affetti da BPCO) presentavano prima del trattamento specifico antimicobatterico un quadro spirometrico alterato. I reperti più comuni erano ostruzione delle vie aeree, iperinflazione alveolare, riduzione della DLco. Nei soggetti con asma o BPCO le alterazioni funzionali erano maggiori rispetto ai soggetti sani, ma in nessuno dei gruppi è stato riscontrato un miglioramento significativo al termine del trattamento antimicobatterico, ad eccezione di una lieve riduzione dell'iperinflazione alveolare nel gruppo degli asmatici [4].

In conclusione, questo caso clinico è un esempio di come, quando ci si trovi di fronte a pazienti con asma grave e/o non responsivi alla terapia, bisogna considerare anche a infezioni che possono contribuire al peggioramento del quadro clinico in modo significativo con peggioramento della ostruzione bronchiale. Per una corretta individuazione di tali infezioni e un loro trattamento mirato può essere necessario effettuare un'esame invasivo come la fibrobroncoscopia, a maggior ragione se vi sono alterazioni delle vie aeree e del parenchima polmonare evidenziate radiologicamente. L'infezione da micobatteri atipici può essere associata ad asma e dovrebbe essere considerata nei pazienti con più grave ostruzione delle vie aeree e che utilizzano steroidi inalatori a dosi elevate o sistemici.

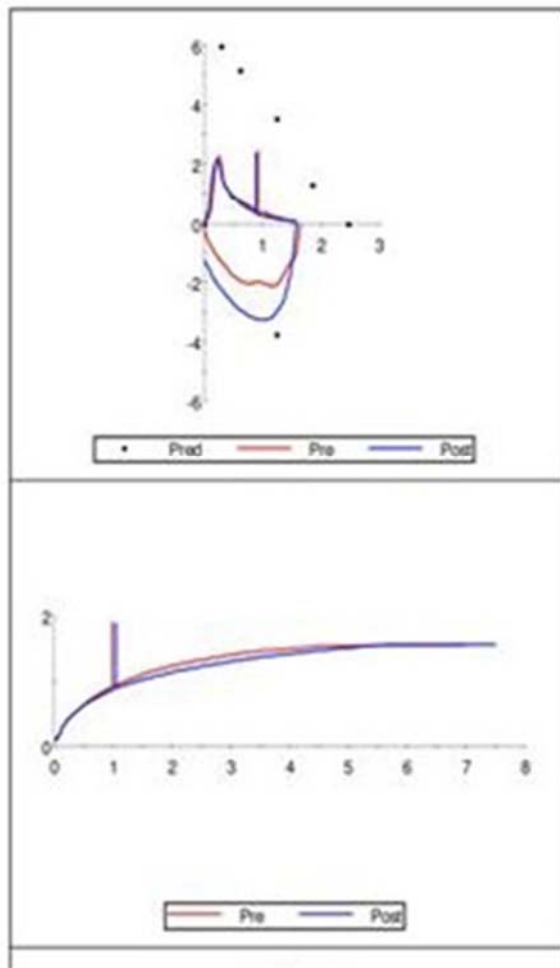


Fig1: Esame spirometrico: curve flusso-tempo e volume-tempo e volumi polmonari della paziente alla prima valutazione.

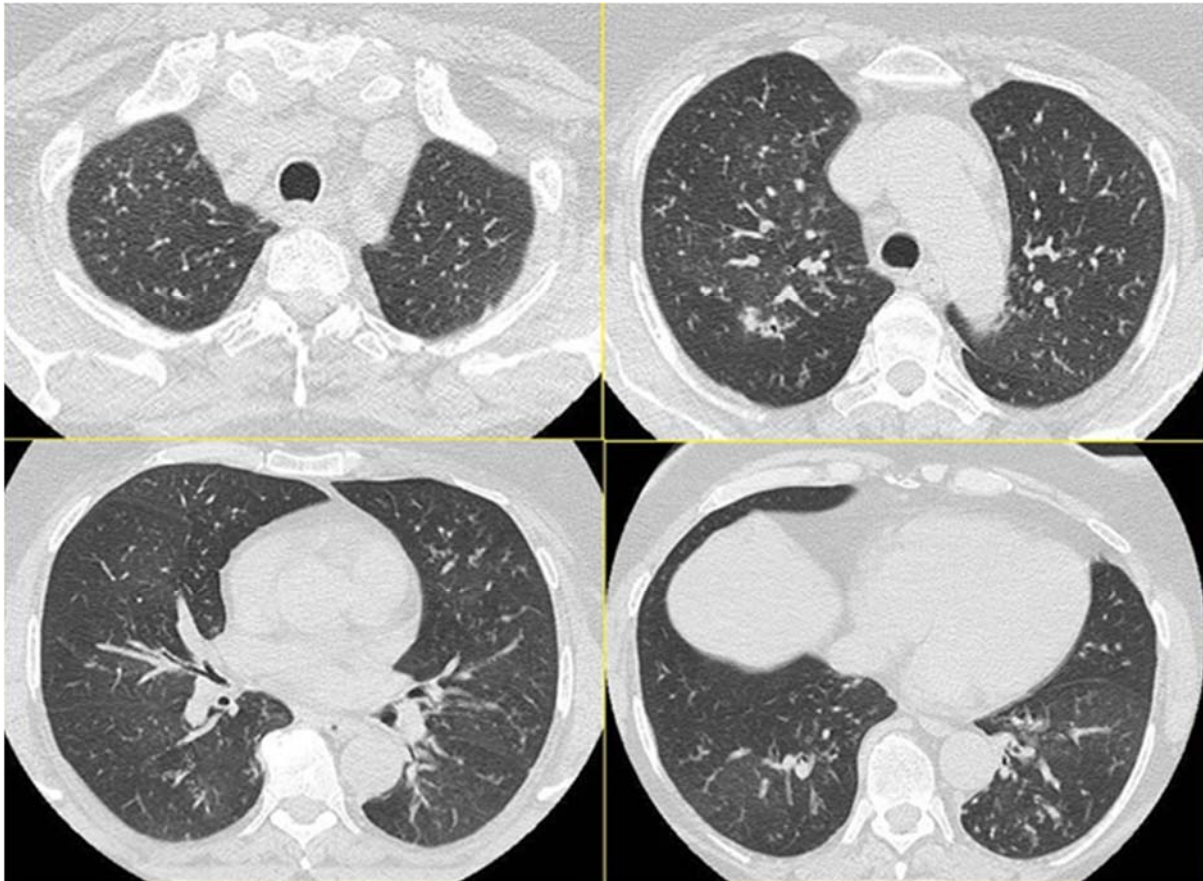


Fig2: HRCT del torace eseguita alla prima valutazione.

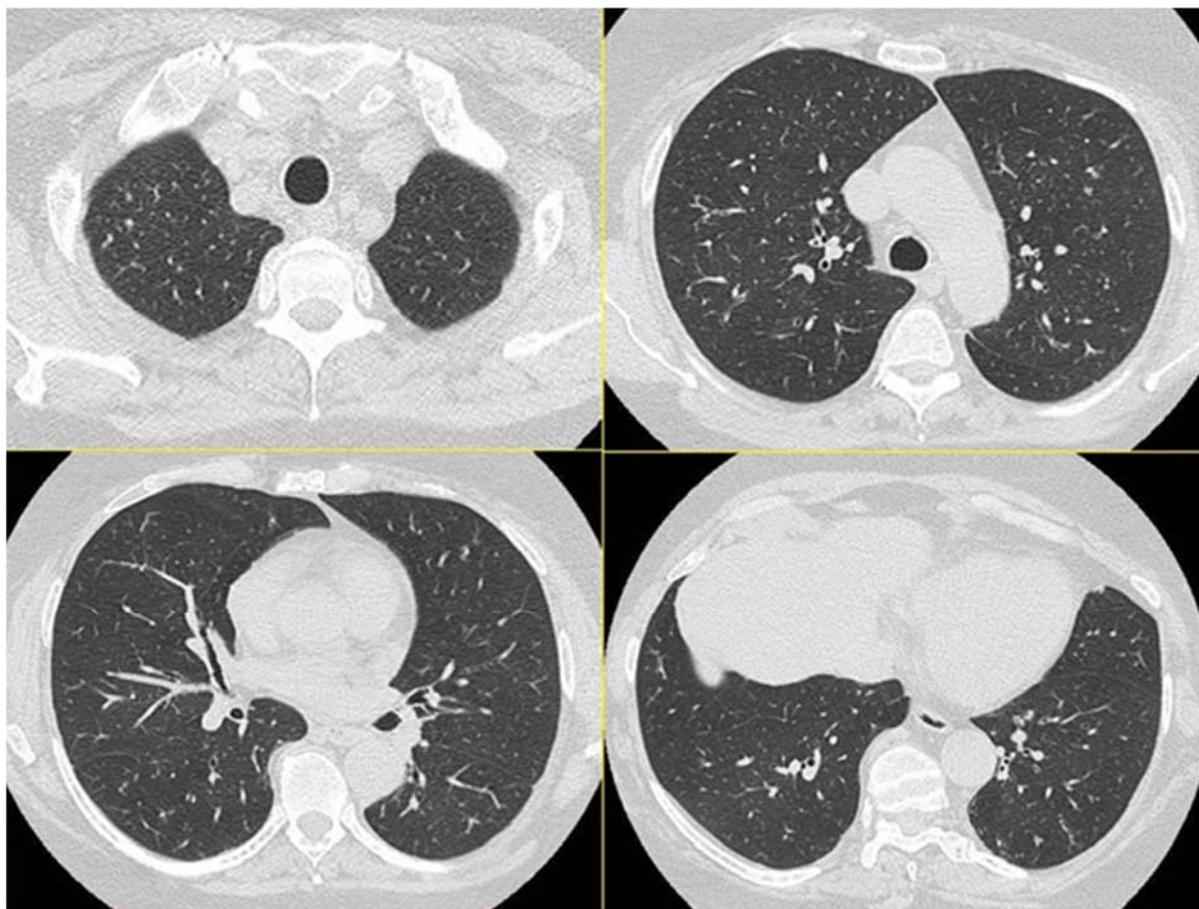


Fig3: HRCT del torace dopo otto mesi di terapia specifica antimicobatterica.

Bibliografia

1. Global strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update) available on www.ginasthma.org
2. Nontuberculous Mycobacterial Infection as a Cause of Difficult-to-Control Asthma. Fritscher, Marras, Bradi et al. *Chest* 2011; 139 (1): 23-27.
3. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Andréjak, Nielsen, Thomsen et al. *Thorax* 2013; 68: 256-262.

Impact of pulmonary nontuberculous mycobacterial treatment on pulmonary function tests in patients with and without established obstructive lung disease. Mehta, Chapman, Heffer et al. *Respirology* 2015 doi: 10.1111/resp.12565

Respiro sibilante con sorpresa: paziente atopico con broncospasmo non responsivo a terapia

Wheezing with surprise: atopic patient with resistant bronchospasm

Concas Alessandra*, Legorini Cristina, Milani Gianfranco

UOC di Pneumologia, Azienda ULSS 18, Rovigo

*Corresponding author: alessandra.concas@gmail.com

Riassunto

Un giovane soggetto atopico manifestava tosse persistente e respiro sibilante non responsivi a trattamento. Le prove di funzionalità respiratoria inducevano a sospettare asma bronchiale con avvio di terapia broncodilatatrice tuttavia inefficace. La radiografia del torace era negativa ma la TC del torace rivelava vegetazione endoluminale al bronco principale sinistro. La broncoscopia confermava tale quadro; con metodica rigida e supporto laser si provvedeva alla rimozione della vegetazione risultata essere un carcinoide, con successiva completa remissione clinica. La broncoscopia rappresenta quindi una tappa importante nella flow-chart diagnostica nei sintomi di broncospasmo resistenti a trattamento, potendo svolgere anche un efficace ruolo terapeutico.

Abstract

A young man with atopy reported persistent cough and wheezing unresponsive to treatment. The pulmonary function tests suggested bronchial asthma: bronchodilator therapy was started, however ineffective. The chest X-ray was negative but the chest CT revealed intraluminal vegetation in the left main bronchus. Bronchoscopy confirmed the lesion which was removed with rigid bronchoscope and laser support, with subsequent complete clinical remission. The histological exam found a typical carcinoid. Bronchoscopy is therefore an important step in the diagnostic flow-chart for symptoms of bronchospasm resistant to treatment, and it could also play an effective therapeutic role.

Parole chiave: asma resistente, broncospasmo, carcinoide, broncoscopia

Keywords: *resistant asthma, bronchospasm, carcinoid, bronchoscopy*

Caso clinico

A febbraio 2013 giungeva presso l'UOC di Pneumologia dell'Azienda ULSS 18 Rovigo il sig. F.G., di 28 anni, per sintomi di broncospasmo persistenti non responsivi a terapia farmacologica. Il Paziente, non fumatore, non presentava esposizione professionale/hobbistica. Riferiva oculorinite allergica con sensibilizzazione ad acari, in assenza di allergie a farmaci o ad altri allergeni. L'anamnesi patologica remota pneumologica risultava negativa. I sintomi esordivano ad inizio 2012, con dispnea associata a tosse secca specialmente durante sforzo o in clinostatismo, con respiro sibilante e sintomi anche notturni. A luglio 2012 una spirometria semplice effettuata presso altra sede evidenziava deficit ventilatorio di tipo ostruttivo di grado moderato con grave flusso limitazione ai volumi teleespiratori: FEV1 2,85 l (65% pred), FVC 4,05 l (77% pred), FEV1/FVC 70 (inferiore ai limiti inferiori di normalità), FEF25 4,85 l/s (57% pred), FEF50 2,81 l/s (50% pred), FEF75 0,33 l/s

(13% pred), FEF25-75 1,61 l/s (32% pred). La radiografia del torace non evidenziava alterazioni pleuroparenchimali. Il quadro clinico riferito ed i dati funzionali orientavano per una diagnosi di asma bronchiale estrinseco, per cui si avviava terapia regolare steroidea e broncodilatatrice insieme a terapia inalatoria broncodilatatrice al bisogno, con solo lieve miglioramento dei sintomi. Nonostante la verifica dell'adeguata compliance del Paziente al programma terapeutico ed il potenziamento del dosaggio della terapia pneumologica, con periodici cicli anche di steroide sistemico, il Paziente non presentava significativi miglioramenti.

A febbraio 2013 giungeva quindi alla nostra attenzione per i provvedimenti del caso. All'esame obiettivo toracico si repertava soffio bronchiale a sinistra con alcuni sibili inspiratori. L'RX del torace in due proiezioni era ancora nella norma. Il Paziente eseguiva una spirometria globale, che evidenziava volumetria polmonare conservata con pervietà delle vie aeree ai limiti inferiori della norma per persistenza di lieve/moderata flusso limitazione ai volumi teleespiratori: FEV1 3,58 l (81,7% pred), FVC 4,62 l (88,6% pred), FEV1/FVC 77, FEF25 6,56 l/s (77,5% pred), FEF50 3,84 l/s (69,1% pred), FEF75 0,91 l/s (34,8% pred), FEF25-75 2,83 l/s (56,6% pred). Il quadro funzionale respiratorio risultava in parte migliorato rispetto al precedente controllo, ma non ancora normalizzato e poco correlato all'entità della clinica. L'emocromo con formula, gli indici di flogosi, la funzionalità renale e la ionemia erano nella norma.

Emergeva quindi la necessità di una precisa definizione diagnostica, soprattutto alla luce del mancato miglioramento clinico nonostante avvio di adeguato trattamento farmacologico considerando le varie opzioni di diagnostica differenziale. Le ipotesi diagnostiche variano con l'età e nel periodo giovane – adulto consistono in quanto riportato in Tab.1.

Tabella 1. Diagnosi differenziale di asma bronchiale nell'adulto (fascia d'età 12-39 aa) (modif. da 1)

Condizione	Sintomi
Scolo retronasale (chronic upper airway cough syndrome)	Starnuti, pizzocore nasale, ostruzione nasale, necessità di schiarirsi la gola
Disfunzione delle corde vocali	Dispnea, stridore inspiratorio
Iperventilazione, respirazione disfunzionale	Vertigini, parestesie, sospiri
Bronchiectasie	Tosse produttiva, infezioni respiratorie ricorrenti
Fibrosi cistica	Produzione eccessiva di muco ed escreato
Malattie cardiache congenite	Rumori cardiaci
Deficit di alfa1 antitripsina	Dispnea, familiarità per enfisema polmonare precoce
Corpo estraneo/ingombro sterico endoluminale nelle vie aeree	Insorgenza rapida di sintomi, respiro sibilante monolaterale

I dati clinici ed anamnestici orientavano verso un'alterazione di tipo meccanico all'interno delle vie aeree (corpo estraneo? formazione endoluminale?). Alla TC del torace si riscontrava una vegetazione endoluminale a livello del bronco principale di sinistra, ocludente il lume bronchiale per i due terzi del diametro (Fig.1) in assenza di ulteriori rilievi patologici. Si poneva indicazione all'esecuzione di un esame endoscopico respiratorio, essendo la broncoscopia l'esame in questo caso dirimente per

distinguere un'asma grave non responsiva a terapia da una "falsa asma", in cui i sintomi non erano dovuti ad iperreattività bronchiale ma ad una causa prettamente meccanica.

In data 21/02/2013 veniva effettuata videobroncoscopia con riscontro di vegetazione endoluminale a livello del bronco principale di sinistra, ben vascolarizzata e non infiltrante la parete circostante (Fig.2). Con strumentazione rigida si procedeva quindi a resezione endoscopica laser assistita con asportazione completa della vegetazione, caratterizzata da doppia base di impianto, la minore a livello della parete laterale in prossimità dello sperone lobare, la maggiore originante dallo sperone stesso (Fig.3). L'indomani la videobroncoscopia di controllo riscontrava buona ricanalizzazione dell'emisistema bronchiale di sinistra. L'esame istologico dei campioni inviati deponeva per carcinoma tipico. Successivamente il Paziente riferiva miglioramento progressivo dei sintomi respiratori fino alla risoluzione pressochè completa. E' stato avviato follow up specialistico annuale con TC torace ed endoscopia presso la nostra sede, con esiti tuttora nella norma (Fig.4).

Il carcinoma bronchiale

Il carcinoma bronchiale appartiene alla famiglia dei tumori neuroendocrini nella variante ben differenziata, la cui incidenza è stata stimata di 1.35 casi/100 000 persone/anno (2, 3). I carcinoidi si localizzano spesso nell'apparato respiratorio (25-30% di tutti i tumori carcinoidi), nel piccolo intestino (25%), al retto (15%), appendice (10%), e stomaco (5%) ma possono coinvolgere anche altri organi. Rappresentano il 1-2% di tutte le neoplasie invasive del polmone ed includono il carcinoma tipico a basso grado (TC), come nel caso del nostro paziente, il carcinoma atipico di grado intermedio (AC), il carcinoma neuroendocrino ad alto grado a grandi cellule (LCNEC) ed a piccole cellule (SCLC). Circa il 70% dei carcinoidi si localizza a livello dei bronchi principali; sede preferenziale è l'emisistema destro (61%), prevalentemente al lobo medio (3). Fino al 92% dei pazienti si presenta sintomatico; la localizzazione bronchiale si può manifestare clinicamente con sintomi afferibili a quadro di broncoostruzione, come nel nostro paziente, quali oppressione toracica, dispnea e respiro sibilante monolaterale, oppure con emottisi, tosse, infezioni polmonari ricorrenti, febbre. Possono sussistere anche fenomeni di flushing (più frequenti nella variante bronchiale rispetto ad altre localizzazioni sistemiche, dalla durata anche di alcune ore), esacerbati soprattutto da stati di eccitazione, esercizio fisico o ingestione di alcol.

Più rara è la sindrome da carcinoma (<2%), determinata dal rilascio a livello sistemico da parte delle cellule tumorali neuroendocrine di sostanze biologicamente attive tra cui la serotonina, tachichinine, istamina e prostaglandine.

Il percorso diagnostico include RX del torace, TC del torace, broncoscopia; in casi selezionati anche la scintigrafia recettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina (Octreoscan), specie per i pazienti con produzione ormonale ectopica (sdr di Cushing, SIADH). Trattandosi di una neoplasia a lenta crescita, la PET-CT spesso fornisce falsi negativi, pur potendo rilevare zone di ipercaptazione nei tumori più aggressivi ad alta proliferazione (3).

La terapia principale per il carcinoma polmonare è la resezione, chirurgica o endoscopica; tale approccio dipende dalle dimensioni, dalla localizzazione e dall'istologia del tumore. L'escissione di carcinoidi bronchiali tipici intraluminali può essere attuata con la rimozione endoscopica del tumore che conduce nella maggior parte dei pazienti alla completa eradicazione. Solitamente l'approccio consiste in un primo step con broncoscopia rigida ed escissione della vegetazione con supporto laser per il controllo del sanguinamento e conservazione della base di impianto. Successivamente, se

l'esame istologico depone per carcinoma tipico, si procederà all'escissione endoscopica completa della neoformazione. In caso di carcinoma atipico all'istologia o di presenza di infiltrazione della parete bronchiale, la precedente conservazione in sede del cratere di impianto fornisce utile repere per la chirurgia toracica in corso di successivo intervento chirurgico resettivo (4,5). I tumori che non raggiungono i criteri per la resezione endobronchiale possono essere trattati con la resezione bronchiale tipo sleeve, con la segmentectomia o lobectomia fino alla pneumonectomia. La radioterapia esterna è un'opzione per la malattia localizzata sintomatica non trattabile chirurgicamente. Il trattamento laser endobronchiale, sebbene non curativo, può rivelarsi particolarmente utile nei casi selezionati per trattare l'ostruzione delle vie aeree (6). Il trattamento della malattia diffusa risulta più complesso, con approccio combinato chemioterapico e resettivo chirurgico (quando possibile), attualmente trattamento standard per i carcinoidi metastatici e per i carcinoidi tipici. I regimi chemioterapici attualmente disponibili dimostrano tuttavia scarsa efficacia (3).

I carcinoidi dell'apparato respiratorio solitamente hanno una prognosi migliore delle altre forme di neoplasie polmonari maligne, presentando una sopravvivenza a 5 anni del 78-95% ed a 10 anni del 77-90%. I carcinoidi nella variante tipica hanno una prognosi migliore rispetto alle forme atipiche, associate invece ad una sopravvivenza a 5 anni del 40-60% ed a 10 anni del 31-60% (7,8). Dopo la resezione chirurgica, i pazienti con carcinoma tipico e atipico dovrebbero essere inseriti in programmi di follow up almeno per 10 anni, allo scopo di riscontrare eventuale recidiva gestibile chirurgicamente. Marcatori biochimici come la cromogranina A dovrebbero essere monitorati nel tempo solo in casi con valori alterati già all'inizio della diagnosi; indagini radiologiche (TC o RM) e broncoscopia di controllo dovrebbero essere ripetute annualmente o più frequentemente (trimestralmente) in caso di pazienti con malattia metastatica o con recidive (3).

La broncoscopia ed il trattamento laser endoscopico

La broncoscopia è uno strumento diagnostico e terapeutico inestimabile per molteplici problematiche e patologie dell'apparato respiratorio. E' una procedura sicura con bassa morbilità (0.1–2.5%) e molto bassa mortalità (0.05%) (9). Si distingue in broncoscopia rigida e flessibile. La broncoscopia rigida è stata la prima forma di endoscopia respiratoria ed è caratterizzata da un canale operativo di dimensioni maggiori che consente un'ampia operatività, con possibilità di ventilare artificialmente il Paziente, rimuovere materiale anche di rilevanti dimensioni, utilizzare molteplici strumenti (pinze, sonde laser, ecc) e gestire tempestivamente emorragie anche di cospicua entità. L'accesso è tramite il cavo orale, necessita di anestesia generale e di assistenza anestesiológica; si svolge in sale appositamente attrezzate e da personale specializzato adeguatamente addestrato. Attualmente, data la complessità di esecuzione, esercita principalmente un ruolo terapeutico consentendo asportazione di corpi estranei o rimozione di neoformazioni endobronchiali con coagulazione anche con supporto laser.

La broncoscopia flessibile, introdotta alla fine degli anni '60, consente una maggior agilità di indagine, non necessitando di anestesia generale; presenta maggior semplicità di conduzione, con accesso dal cavo orale o per via nasale, e permette di esaminare l'albero tracheo-bronchiale più distalmente, fino ai livelli segmentari. Permette di eseguire toilette bronchiali con esame microbiologico e citologico del broncoaspirato ed altre indagini più approfondite, quali biopsie bronchiali e polmonari transbronchiali, brushing, agoaspirati linfonodali e lavaggi broncoalveolari per analisi microbiologica, citologica ed immunologica. Ha anch'essa un ruolo terapeutico (seppur

minimo) permettendo utilizzo laser in casi selezionati. L'esplorazione endoscopica consente di individuare variazioni anche lievi dell'epitelio delle vie aeree e dei pattern di vascolarizzazione dell'albero bronchiale. Queste minime variazioni possono influenzare significativamente la scelta del trattamento, il sito di esecuzione delle biopsie e la reseccabilità di neoplasie determinando i margini di resezione, specie in caso di neoplasie polmonari centrali ma anche in caso di malattia premaligna multifocale (10).

La broncoscopia riveste quindi un importante e poliedrico ruolo nella gestione delle patologie dell'apparato respiratorio, entrando in azione nel momento diagnostico, terapeutico e di follow up. Interessante sottolineare come anche pazienti sottoposti a trattamento chirurgico tradizionale delle vie aeree beneficino di follow up endoscopico, essendo questo strumento fonte preziosa di informazioni morfologiche ed anatomopatologiche per individuare recidive o persistenza di malattia. Tra gli strumenti terapeutici offerti dall'endoscopia respiratoria un ruolo importante è giocato dalla laserterapia. L'interazione tra raggio laser e tessuti determina vari effetti, tra cui vaporizzazione, coagulazione, emostasi e necrosi, utilizzati per il ripristino della pervietà delle vie aeree ed il controllo del sanguinamento (11, 12). Viene preferibilmente utilizzato il Nd:YAG laser, i cui vantaggi includono la possibilità di raggiungere vie aeree più distali, ottenere una maggior penetrazione nei tessuti e realizzare fotocoagulazione ed emostasi. E' meno preciso del laser CO₂, ma la sonda può scorrere anche nel canale di un broncoscopio flessibile standard, sebbene venga utilizzato prevalentemente in corso di endoscopia rigida, grazie alla maggiore disponibilità operativa di quest'ultima. Le indicazioni del laser sono: trattamento delle ostruzioni delle vie aeree di tipo neoplastico (benigne e maligne), trattamento delle stenosi cicatriziali; trattamento delle emottisi non massive. Gli svantaggi della terapia laser consistono nel costo dell'attrezzatura, nella possibilità di complicazioni e nella complessità del training (5, 13).

Conclusioni

L'asma bronchiale è una patologia cronica ostruttiva delle vie aeree con manifestazioni cliniche eterogenee e non sempre univocamente interpretabili. I casi di asma bronchiale resistente, non responsivi a trattamento farmacologico standard, possono beneficiare da una approfondita rivalutazione diagnostica al fine di considerare eventuali diagnosi differenziali per una terapia mirata ed efficace. Tra gli strumenti diagnostici a disposizione ha significativa rilevanza l'endoscopia respiratoria, che consente una caratterizzazione morfologica delle vie aeree endoscopicamente esplorabili ed esercita un ruolo fondamentale non solo nel percorso diagnostico ma, come nel caso descritto, anche nel percorso terapeutico e di follow up.

In conclusione, l'endoscopia respiratoria costituisce una tappa importante della flow chart diagnostica dell'asma bronchiale non responsiva a trattamento, consentendo una definizione diagnostica precisa e offrendo anche opzioni terapeutiche risolutive.

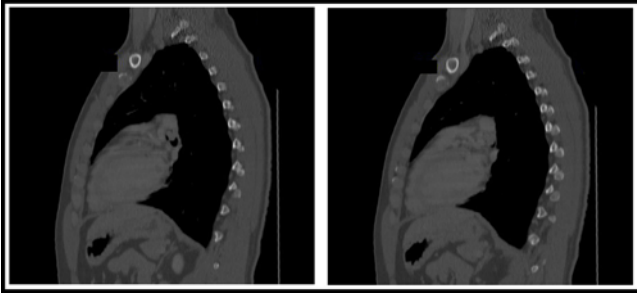


Fig.1 - Immagini TC in sezione coronale (finestra per mediastino) con visualizzazione dell'obliterazione del lume del bronco principale di sinistra da parte della vegetazione endobronchiale



Fig. 2 - Immagine endoscopica in corso di broncoscopia con strumentazione rigida, con visualizzazione della vegetazione nel lume del bronco principale di sinistra a livello dello sperone lobare, oblitterante il lume per circa due terzi del diametro



Fig. 3 - Immagine endoscopica in corso di broncoscopia flessibile, con visualizzazione della sede di impianto della vegetazione dopo resezione e trattamento laser



Fig.4 - Controllo endoscopico a 12 mesi dall'intervento di resezione endoscopica del carcinoide. In broncoscopia flessibile si visualizza il bronco principale di sinistra a livello dello sperone lobare, con area cicatriziale solo molto debolmente visibile in sede di pregressa localizzazione della vegetazione endoluminale con completo ripristino della pervietà del lume

Bibliografia

1. from the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Pag 8. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. Bergsland EK, The evolving landscape of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013; 40: pp. 4-22.
3. Öberg K, Hellman P, Kwekkeboom D et al, Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 21 (s5): v220–v222, 2010.
4. Sutedja T G, Schreurs A J., Vanderschueren RG, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid, *Chest* 1995; 107:556-58.
5. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL, Nd:YAG Laser Bronchoscopy, *Chest* 1988, 94:15-21.
6. Daddi N, Ferolla P, Urbani M et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 813–817.
7. Cardillo G, Sera F, Di Martino M et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1781-5.
8. Cao C, Yan TD, Kennedy C, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):339-43.
9. C. Dooms, L. Seijo, S. Gasparini et al, Diagnostic bronchoscopy: state of the art, *Eur Respir Rev* 2010; 19: 117, 229–236.
10. Van der Heijden E HFM, Hoefsloot W, van Hees H WH et al, High definition bronchoscopy: a randomized exploratory study of diagnostic value compared to standard white light bronchoscopy and autofluorescence bronchoscopy, *Respiratory Research* 2015;16:33.
11. Laforet EG, Berger RL, Vaughan CW. Carcinoma obstructing the trachea treatment by laser resection. *N Engl J Med* 1976; 294: 941.
12. Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J, et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86: 163-8.
13. Shulimzon TR, *Interventional Pulmonology: A New Medical Specialty*, *IMAJ* 2014;16:379–384.

Riacutizzazione di BPCO ed embolia polmonare: storia naturale della malattia

COPD exacerbation and pulmonary embolism: the natural history of the disease

Barbara Conti*, Barbara Canari Venturi, Guido Roggi

Pneumologia, Azienda Ospedaliera Lucchese

*Corresponding author: barbaraconti@aliceposta.it

Riassunto

La BPCO è una delle principali malattie mondiali. I pazienti con BPCO hanno un rischio maggiore di tromboembolismo venoso (embolia polmonare o trombosi venosa profonda) a causa dell'immobilizzazione, dell'età avanzata, dell'aumentata infiammazione sistemica, del fumo di sigaretta, della stasi venosa e della policitemia. Il caso clinico riportato mostra un quadro di embolia polmonare come causa di riacutizzazione di BPCO. La diagnosi di embolia polmonare come causa di riacutizzazione di BPCO è limitata dalla difficoltà clinica, ma inserendo il tromboembolismo venoso nella diagnosi differenziale si potrebbe migliorare l'outcome dei pazienti BPCO che si presentano con dispnea ed emboli occulti.

Abstract

COPD is one of the major health burden worldwide. COPD patients are thought at increased risk for venous thromboembolism (pulmonary embolism or deep venous thrombosis) because of immobilization, advanced age, heightened systemic inflammation, cigarette smoking, venous stasis and polycythemia. Reported clinical case is an example of pulmonary embolism as the cause of COPD exacerbation. Diagnosis of pulmonary embolism as cause of COPD exacerbation is limited by clinical difficulty, but incorporating venous thromboembolism into differential diagnosis could improve outcomes in COPD patients with dyspnea and occult emboli.

Parole chiave: BPCO riacutizzata, embolia polmonare, dispnea

Keywords: COPD exacerbation, pulmonary embolism, dyspnea

Introduzione

La BPCO rappresenta una delle principali cause di mortalità e di morbidità mondiali e si stima che diverrà la terza causa di morte nel 2020 (1). Questi pazienti, nel corso della storia naturale della patologia, vanno incontro a numerose riacutizzazioni, definite come un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni quotidiane e che porta ad un cambiamento nel trattamento; tale definizione non è né specifica né in grado di guidare il medico sulla sua eziologia. La gravità delle riacutizzazioni di BPCO può variare da forme lievi che si risolvono con aggiustamenti della terapia farmacologica domiciliare a forme più gravi tali da richiedere il ricovero ospedaliero per trattamenti intensivi e supporto ventilatorio. Nel 70% dei casi le riacutizzazioni sono legate direttamente alla patologia di base mentre nel restante 30% sono dovute a patologie che si sovrappongono alla BPCO.

Presentazione del caso

Una donna di 69 anni, affetta da BPCO di grado severo, già in OTLT domiciliare ad alti flussi, è stata ricoverata presso la terapia sub intensiva del nostro reparto per peggioramento improvviso della dispnea, episodio lipotimico nei giorni precedenti e lieve aumento della tosse non produttiva.

La paziente è affetta da obesità, arteriopatia obliterante degli arti inferiori, ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, portatrice di protesi d'anca sinistra, ipoacusia destra, pregressa eteroplasia mammaria attualmente in remissione, pregresso tabagismo.

All'ingresso in reparto la paziente appariva vigile, orientata nello spazio e nel tempo, francamente dispnoica (Frequenza Respiratoria 22), con cianosi periferica. All'E.O. si auscultava un RRN marcatamente ridotto su tutto l'AP con crepitii fini alle basi e ronchi parzialmente modificabili con la tosse diffusi bilateralmente, azione cardiaca ritmica tachifrequente, con segni di insufficienza artero-venosa agli arti inferiori, ed assenza di edemi declivi. Agli esami ematici leucocitosi neutrofila con lieve incremento della procalcitonina (0.11 mg/dL), della PCR (4.73 mg/d) e del NT-proBNP (108 pg/mL). L'emogasanalisi arteriosa eseguita con ossigeno al flusso di 10 L/min mostrava un'insufficienza respiratoria di tipo II con acidosi respiratoria parzialmente compensata. Alla Rx torace si osservavano strie disventilatorie in campo polmonare medio sinistro con diffusa accentuazione del disegno vascolare ed ombra cardiaca ingrandita, in assenza di lesioni a carattere di focolaio in atto. All'ECG evidenza di una tachicardia sinusale con alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare. All'Ecocardiogramma le sezioni destre e sinistre apparivano nei limiti con cinesi regionale e globale conservata (FE 55%), con evidenza soltanto di un piccolo spazio ecoprivo davanti alla parete libera del ventricolo destro non tamponante.

In considerazione del quadro clinico, degli esami ematochimici e della storia della paziente, pur non potendo escludere le altre cause di riacutizzazione (principalmente infettiva e da scompenso cardiocircolatorio), è stata avanzata l'ipotesi di embolia polmonare e la paziente è stata sottoposta ad AngioTC del circolo polmonare che ha confermato il sospetto diagnostico evidenziando alcuni millimetrici difetti di riempimento a carico di alcuni rami arteriosi periferici dei segmenti postero-basali di entrambi i lobi inferiori. All'ecocolordoppler evidenza di un quadro compatibile con trombosi a tipo esiti cronici a carico della vena femorale superficiale destra.

La paziente è stata pertanto sottoposta a terapia anticoagulante con Fondaparinux 7.5 mg in monosomministrazione giornaliera, antibiotica con levofloxacina e, successivamente piperacillina/tazobactam, cortisonica e diuretica con lento e progressivo miglioramento del quadro clinico, degli indici ematochimici e degli scambi gassosi, sebbene sia persistita un'importante ipossiemia anche con ossigeno ad alti flussi, già presente precedentemente al ricovero.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Questo caso clinico appare esplicativo di come la diagnosi di embolia polmonare talvolta può essere difficoltosa ed, a volte anche misconosciuta, simulando una riacutizzazione di BPCO dovuta ad altri fattori. Infatti, la sintomatologia aspecifica dell'embolia polmonare (dispnea, tosse, tachicardia, dolore toracico), riscontrabile anche nei pazienti con riacutizzazione di BPCO da altre cause, potrebbe spiegare la sua sottodiagnosi come fattore scatenante l'acuzie. Le infezioni virali e/o batteriche rappresentano la principale causa di riacutizzazione di BPCO, seguite dall'inquinamento atmosferico, anche se in 1/3 dei casi di gravi riacutizzazioni la causa può non essere identificata. Tra le forme dovute a patologie che si

sovrappongono alla BPCO, ancora non completamente chiaro è il ruolo dell'embolia polmonare, che appare il fattore scatenante nel 20% di questi casi. Negli studi autoptici la prevalenza dell'embolia polmonare sale fino al 50% (2) e questa differente prevalenza potrebbe essere spiegata dalle popolazioni in studio. L'embolia polmonare può peggiorare i sintomi nei pazienti con BPCO, fino anche all'exitus, e la diagnosi differenziale con le altre cause di riacutizzazione può risultare molto difficoltosa. I pazienti con BPCO hanno un rischio maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso a causa dell'immobilizzazione, dell'età avanzata, dell'aumentata infiammazione sistemica, del fumo di sigaretta, della stasi venosa e della policitemia. La BPCO si associa ad uno stato procoagulante caratterizzato da elevati livelli circolanti di fattori di crescita ad attività procoagulante (3), di fibrinogeno e di fattore XIII (4). E' stato dimostrato inoltre che la BPCO rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'embolia polmonare (5), soprattutto nei soggetti con età inferiore ai 60 anni (6) ed è stata pertanto ipotizzata la sua inclusione nei criteri per la valutazione del rischio clinico di embolia polmonare. La prevalenza dell'embolia polmonare nei pazienti con BPCO è importante poiché ne aumenta la mortalità e la morbilità, pertanto una mancata diagnosi amplifica ulteriormente questi rischi. Nello studio PLODED i pazienti con BPCO ed embolia polmonare mostravano un rischio relativo aggiustato di morte ad 1 anno maggiore rispetto a quelli affetti solo da embolia polmonare (1.94 vs 1.1), così come la mortalità ad un anno che era rispettivamente del 53.3% e 15%; anche nello studio di Piazza et al, i pazienti con BPCO ed embolia polmonare avevano un rischio di mortalità intraospedaliera ed entro 30 giorni dall'episodio acuto maggiore rispetto al gruppo di controllo (7). Il cardine del trattamento delle riacutizzazioni di BPCO consiste nella terapia broncodilatatrice, antibiotica, corticosteroidica sistemica, ossigeno terapia e, talvolta anche ventilazione meccanica non invasiva (8). Inoltre, secondo linee guida, nei pazienti non chirurgici ospedalizzati, e quindi anche nei BPCO, è indicata la profilassi eparinica quando siano a rischio medio ed elevato di tromboembolismo venoso (9). Nonostante che l'attività fisica dei pazienti con BPCO avanzata sia molto limitata, specialmente se affetti da malattie cardiovascolari o se in ossigeno terapia per 24 ore, ancora discussa e non completamente chiara è l'utilità di tale terapia a livello domiciliare. La prevalenza dell'embolia polmonare risulta più alta in un sottogruppo specifico di pazienti, ovvero nei BPCO ospedalizzati con severe riacutizzazioni da causa non nota (10), infatti nello studio condotto da Tille-Leblond et al nel 25% dei casi di severa riacutizzazione di BPCO da causa non nota, l'acuzie era correlata alla presenza di embolia polmonare (10). Sebbene la prevalenza del tromboembolismo venoso sia più elevata nei pazienti con riacutizzazione di BPCO da eziologia sconosciuta, anche la prevalenza nelle forme da causa nota appare considerevole, come evidenziato nello studio di Gunen et al (11) che ha osservato una prevalenza di 8.4%. Pertanto il sospetto di embolia polmonare deve essere considerato ogni qualvolta si osservi un episodio di riacutizzazione di BPCO, sia esso da causa nota o sconosciuta.

Bibliografia

1. World Health Organization, 2008. (Link: PubMed-NCBI)
2. Baum GL., Fisher FD. The relationship of fatal pulmonary insufficiency with cor pulmonale, right sided mural thrombi and pulmonary emboli: a preliminary report. *Am J Med Sci.* 1960;240: 609-12. (Link: PubMed-NCBI)
3. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res.* 2009;124:259- 261. (Link: PubMed-NCBI)
4. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2:71-77. (Link: PubMed-NCBI)
5. Poulsen SH, Noer I, Moller JE. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med.* 2001; 250: 137-43. (Link: PubMed-NCBI)
6. Stein PD, Beemath A, Meyers FA et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007; 8:253-257. (Link: PubMed-NCBI)
7. Gregory Piazza, Samuel Z. Goldhaber, Aimee Kroll, et al. Venous Thromboembolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: 1010-1018. (Link: PubMed-NCBI)
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013. 187(4):347-65. (Link: PubMed-NCBI)
9. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:338S-400S. (Link: PubMed-NCBI)
10. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 390-6. (Link: PubMed-NCBI)
11. Gunen H, G. Gulbas , E. In et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1243-1248. (Link: PubMed-NCBI)

Disostruzione bronchiale non invasiva in un caso di BPCO e atelettasia polmonare destra

Non invasive disobstruction manoeuvres in a case of COPD and right lung atelectasis

Vittoria Conti MD*, Andrea Smargiassi, Davide Rugiero, Vittorio Cardaci

Pulmonary Rehabilitation Unit, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy

*Corresponding author: vittoria.conti@gmail.com

Riassunto

Un paziente di 64 anni affetto da BPCO e insufficienza respiratoria va incontro a rapido peggioramento degli scambi con necessità di NIV continua. Una ecografia e una TAC del torace mostrano l'ostruzione del bronco principale destro ad opera di un tappo di muco, con atelettasia completa a valle. Il paziente viene quindi trattato con ventilazione ad alta frequenza percussiva e apparecchio per la tosse assistita.

Una ecografia eseguita durante le manovre di disostruzione bronchiale e due RX torace effettuate prima e dopo mostrano la completa riespansione del polmone atelettasico.

Il paziente è progressivamente migliorato, e la NIV limitata alla notte.

Abstract

A 64-year old man with COPD and chronic respiratory failure developed acute worsening of respiratory gases exchanges which required continuous NIV. Chest ultrasound (US) and thoracic TC scans showed the right main bronchus obstructed by a mucus plug, with atelectasis of the whole right lung, so we applied high frequency percussive ventilation and then cough assistant machine.

A real time chest US showed the progressive expansion of the right lung, and chest X-ray, performed before and after the disobstruction manoeuvres, showed marked right expansion.

In the following days the patient gradually improved and the NIV was limited to night hours.

Parole chiave: BPCO, atelettasia polmonare, manovre di disostruzione bronchiale non invasiva, ecografia toracica

Keywords: COPD, lung atelectasis, non invasive disobstruction manoeuvres, thoracic ultrasound.

Caso clinico

Un uomo di 64 anni, ex-fumatore, viene inviato presso il nostro reparto per essere sottoposto ad un protocollo completo di riabilitazione respiratoria, dopo un ricovero per episodio di insufficienza respiratoria acuta su cronica associato a BPCO riacutizzata.

In anamnesi patologica remota figurano: BPCO diagnosticata circa 10 anni prima, con necessità di frequenti ospedalizzazioni per riacutizzazioni stagionali; insufficienza respiratoria globale in trattamento con ossigenoterapia a lungo termine e ventilazione meccanica non invasiva (NIV) notturna domiciliare da 4 anni; obesità (BMI 33 kg/m²); ipertensione arteriosa; diabete mellito; ipertrofia prostatica benigna.

All'ingresso nel nostro reparto il paziente si presenta in condizioni cliniche generali discrete: deambula con l'ausilio di un deambulatore ed è parzialmente autosufficiente nelle attività quotidiane. L'esame obiettivo polmonare mostra un murmure vescicolare significativamente ridotto, senza sovrapposizione di rumori patologici aggiunti (nulla di rilevante da segnalare a carico degli altri apparati, fatta eccezione per un marcato ipotono-trofismo della muscolatura scheletrica); la radiografia del torace mette in evidenza un ispessimento delle pareti bronchiali, senza evidenti lesioni pleuro-parenchimali in atto, con complessivo aumento della radiotrasparenza. All'ECG sono evidenti segni di ipertrofia ventricolare sinistra, e all'ecocardiogramma è evidente un ispessimento del setto interventricolare, con frazione d'eiezione nei limiti (55%) e PAPs non quantificabile, apparato valvolare nei limiti, non versamento pericardico, né segni di aumento della pressione venosa centrale. L'EGA arteriosa mostra una acidosi respiratoria compensata (pH 7.42, pO₂ 78 mmHg, pCO₂ 50 mmHg con FiO₂ 0.24). Gli esami ematochimici non mostrano nulla di clinicamente significativo, fatta eccezione per lieve leucocitosi (globuli bianchi 11.200/mmc, neutrofili 8.500/mmc), con indici di flogosi nei limiti.

Il paziente esegue con buon adattamento i cicli di NIV notturna e si sottopone con ottima compliance ai trattamenti previsti dal protocollo riabilitativo.

Al termine della prima settimana di ricovero, però, compare dispnea ingravescente ed aumento significativo delle secrezioni bronchiali, che ben presto diventano di difficile espettorazione, nonostante un efficiente meccanismo della tosse; a questo si associa un rapido peggioramento degli scambi gassosi (pH 7.27, pO₂ 59 mmHg, pCO₂ 81 mmHg PaO₂-FiO₂ ratio 147.5) e necessità di cicli di NIV sempre più prolungati, fino a rendere quasi impossibile uno svezzamento sicuro: nell'arco di meno di 48 ore il paziente si ritrova in una condizione di semi-allettamento.

Gli esami di laboratorio documentano una rapida salita dei neutrofili (globuli bianchi 18.600/mmc, neutrofili 14.500/mmc), VES 120 mm/h, PCR 31 mg/L.

Un'ecografia del torace (5 MHz) eseguita in urgenza mostra il collasso completo del polmone destro e una falda significativa di versamento pleurico omolaterale (Figura 1); tale reperto viene confermato da una TAC del torace, che mette in evidenza l'ostruzione completa del bronco principale di destra (BPD) con atelettasia a valle, versamento pleurico destro ed attrazione del mediastino omolateralmente (Figura 2).

Una terapia antibiotica impostata empiricamente (Ceftazidima 2 g ogni 8 ore + Levofloxacina 500 mg ogni 24 ore), unita a steroidi sistemici a dosaggi standard, associati a idratazione + N-acetilcisteina per via infusione, e l'intensificazione del trattamento riabilitativo, finalizzato soprattutto al drenaggio delle secrezioni bronchiali, si mostrano totalmente inefficaci.

L'impossibilità a procedere ad una disostruzione bronchiale mediante fibrobroncoscopia, in considerazione della difficoltà allo svezzamento dal supporto ventilatorio, della estrema instabilità delle condizioni cliniche e dello stato di agitazione ingravescente del paziente, ci conducono a preferire un approccio 'conservativo', basato sull'applicazione di tecniche non invasive di disostruzione bronchiale.

Con il supporto del monitoraggio ecografico continuo (5 MHz), il paziente viene sottoposto pertanto a ventilazione ad alta frequenza percussiva (PERCUSSIONAIRE®, IPV®, Impulsator®), alternata all'applicazione di un apparecchio per la tosse assistita (RESPIRONICS®, Cough assist®, E70®).

Il reperto ecografico in tempo reale documenta la progressiva riespansione del parenchima del polmone destro, dimostrata inizialmente dal graduale aumento del broncogramma aereo dinamico, e

successivamente dalla comparsa di aree di parenchima espanso (linee B e polmone bianco), che si sostituiscono alle zone collassate (Figura 3); contestualmente si evidenzia il persistere di una quota di versamento pleurico.

Queste caratteristiche ecografiche vengono quindi interpretate come indici della presenza di una significativa flogosi, con aumento delle secrezioni bronchiali, che causano l'ostruzione completa del BPD, a causa della impossibilità di proteggere le vie aeree in un paziente in NIV continua.

Le radiografie del torace eseguite prima e dopo le manovre di disostruzione bronchiale confermano questa ipotesi, mostrando il collasso e la successiva totale riespansione del parenchima polmonare (Figura 4).

La rimozione del tappo di muco consente un netto e rapido miglioramento degli scambi gassosi (pH 7.40, pO₂ 73 mmHg, pCO₂ 53 mmHg, PaO₂-FiO₂ ratio 304), e permette inoltre di inviare un campione di espettorato per analisi microbiologica: le colture risultano positive per *Pseudomonas Aeruginosa* (106 UFC/ml), *Candida Albicans* (105 UFC/ml), *Staphylococcus Aureus* meticillina-resistente (106 UFC/ml); mediante antibiogramma viene quindi modificata la terapia antibiotica (Vancomicina 500 mg ogni 6 ore, Imipenem 1 g ogni 12 ore, Amikacina 500 mg ogni 12 ore, Fluconazolo 200 mg ogni 24 ore, per un totale di 15 giorni).

Gli esami di laboratorio mostrano una graduale riduzione della leucocitosi neutrofila e degli indici di flogosi (ultimo dato: globuli bianchi 9.800/mmc, neutrofili 6.600/mmc, VES 18 mm/h, PCR 0.0 mg/L); il paziente progressivamente migliora fino ad arrivare a limitare il trattamento ventilatorio non invasivo alle sole ore notturne.

Discussione

Malattie come polmoniti, asma, e soprattutto bronchiectasie e BPCO, hanno la caratteristica intrinseca di poter determinare un significativo aumento della componente secretiva bronchiale (1); nella pratica clinica spesso si adottano tecniche non farmacologiche finalizzate alla clearance delle vie aeree, con l'obiettivo di aiutare la mobilizzazione e l'espettorazione delle secrezioni, e di evitare pertanto le complicanze (soprattutto acute) associate ad una loro ritenzione.

Per quanto riguarda nello specifico i pazienti affetti da BPCO, nonostante le premesse fatte, parte della letteratura scientifica attuale ritiene che tali tecniche non siano raccomandate routinariamente a scopo profilattico, soprattutto nei pazienti con un efficiente meccanismo della tosse, ma debbano essere prese in considerazione solo in casi specifici di "ritenzione sintomatica di secrezioni bronchiali", sulla base della preferenza e tolleranza del paziente e della efficacia della terapia stessa (1).

Inoltre dalla maggior parte degli studi clinici randomizzati e controllati non sembra emergere sufficiente evidenza a sostegno dell'uso delle citate tecniche con l'obiettivo di migliorare l'ossigenazione, ridurre i tempi di ventilazione meccanica e la durata di degenza in terapia intensiva, risolvere atelettasie e migliorare la meccanica respiratoria (1, 2).

Solo alcuni lavori suggeriscono che l'applicazione della ventilazione intrapolmonare ad alta frequenza percussiva, possa ridurre i tempi di ricovero in rianimazione nei pazienti non intubati affetti da BPCO, ma anche in questo caso non sembra esistere un elevato livello di evidenza tale da consentire l'applicazione routinaria di tali terapie (3, 4).

In questa sede descriviamo un caso clinico di ostruzione completa del bronco principale di destra dovuta a ritenzione acuta di secrezioni, polmonite ostruttiva e atelettasia polmonare destra, in un

paziente in cui risultava evidentemente controindicata la disostruzione attraverso fibrobroncosopia (FBS), trattata efficacemente con tecniche di disostruzione bronchiale non invasiva, con monitoraggio real time mediante ultrasuoni.

Sebbene allo stato attuale una delle più comuni indicazioni per l'utilizzo della FBS sia la diagnosi ed il trattamento delle atelettasie dovute a ritenzione di secrezioni bronchiali, la letteratura scientifica sull'argomento lascia ancora aperti numerosi dubbi (5):

- 1) possiamo ritenere l'applicazione di tecniche invasive di disostruzione bronchiale effettivamente efficace nel risolvere le atelettasie?
- 2) la FBS è superiore in termini di efficacia rispetto ad altre strategie terapeutiche?
- 3) la FBS è una procedura sicura nei pazienti critici?

Un tentativo di rispondere almeno parzialmente a questi quesiti, può originare proprio dalla nostra esperienza clinica, con l'applicazione di tecniche non invasive e pressoché prive di controindicazioni, finalizzate a risolvere, nel più breve tempo possibile, un evento acuto. Già nel 2014 viene citata una esperienza analoga in un paziente di 82 anni affetto da sindrome di Meige, andato incontro ad insufficienza respiratoria ipercapnica associata a polmonite nosocomiale e atelettasia del lobo polmonare superiore destro, nel quale l'utilizzo della FBS a scopo disostruttivo era controindicata per livello di coscienza severamente compromesso e grave acidosi respiratoria. In questo caso la "sola" applicazione della NIV in 12 ore una completa risoluzione clinica, funzionale e soprattutto radiologica (6).

A questo si aggiunge quanto sostenuto in un articolo recentemente pubblicato, che ritiene che la ventilazione intrapolmonare percussiva possa offrire una importante assistenza nel trattamento di patologie polmonari avanzate che appaiono "refrattarie" alle convenzionali tecniche di fisochinesiterapia respiratoria (7).

I limitatissimi eventi avversi connessi a tali tecniche possono essere inoltre ulteriormente ridimensionati, e l'efficacia effettiva di queste procedure può essere costantemente documentata, grazie all'applicazione del monitoraggio continuo mediante ecografia toracica real time, supporto diagnostico diventato oramai routinario nella fase di decision making nel paziente respiratorio critico, anche grazie alla facile applicabilità al letto del paziente stesso (8).

Conclusioni

Questo case report stressa il concetto che in ogni momento e per ogni paziente possa essere possibile individuare un trattamento ottimizzato e "disegnato" sul paziente stesso; in oltre sottolinea l'utilità dell'applicazione degli ultrasuoni per diagnosticare i quadri di atelettasia polmonare, e per monitorare la riespansione polmonare.

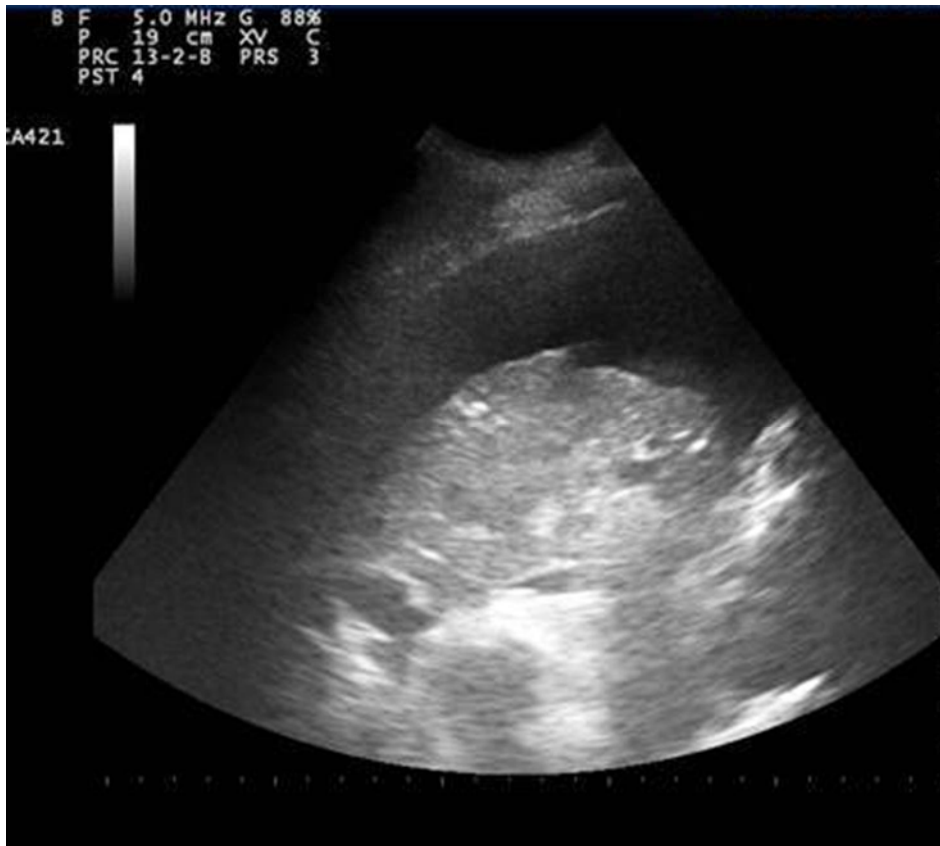


Figura 1. Ecografia del torace, che documenta l'atelettasia completa del polmone destro, con associato versamento pleurico omolaterale

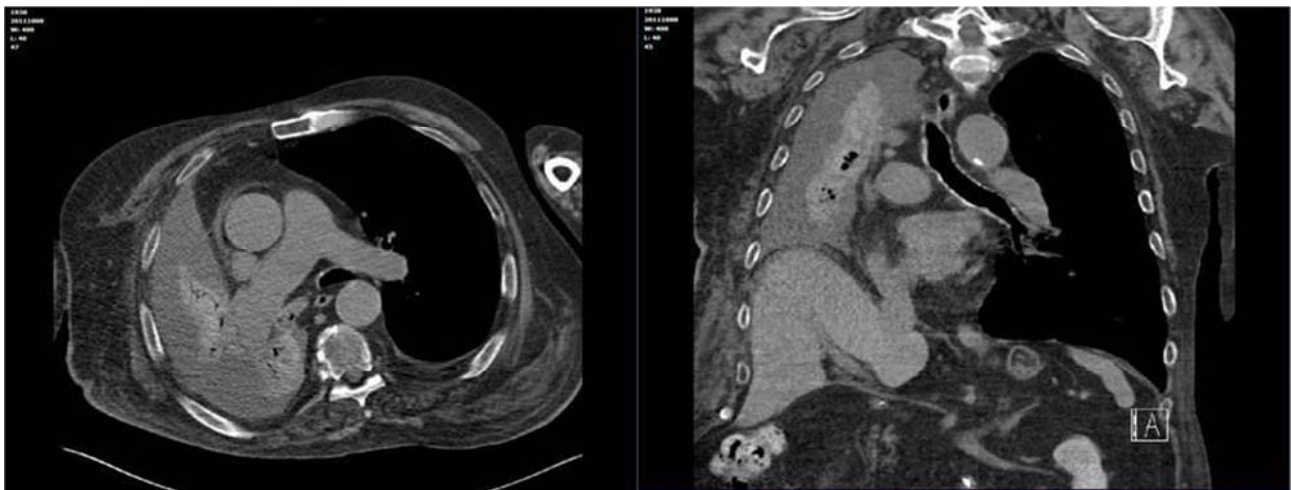


Figura 2. Scansioni TAC del torace (trasversale e coronale), che mostrano l'ostuzione completa del bronco principale di destra, con atelelettasia completa a valle, versamento pleurico omolaterale e attrazione del mediastino a destra

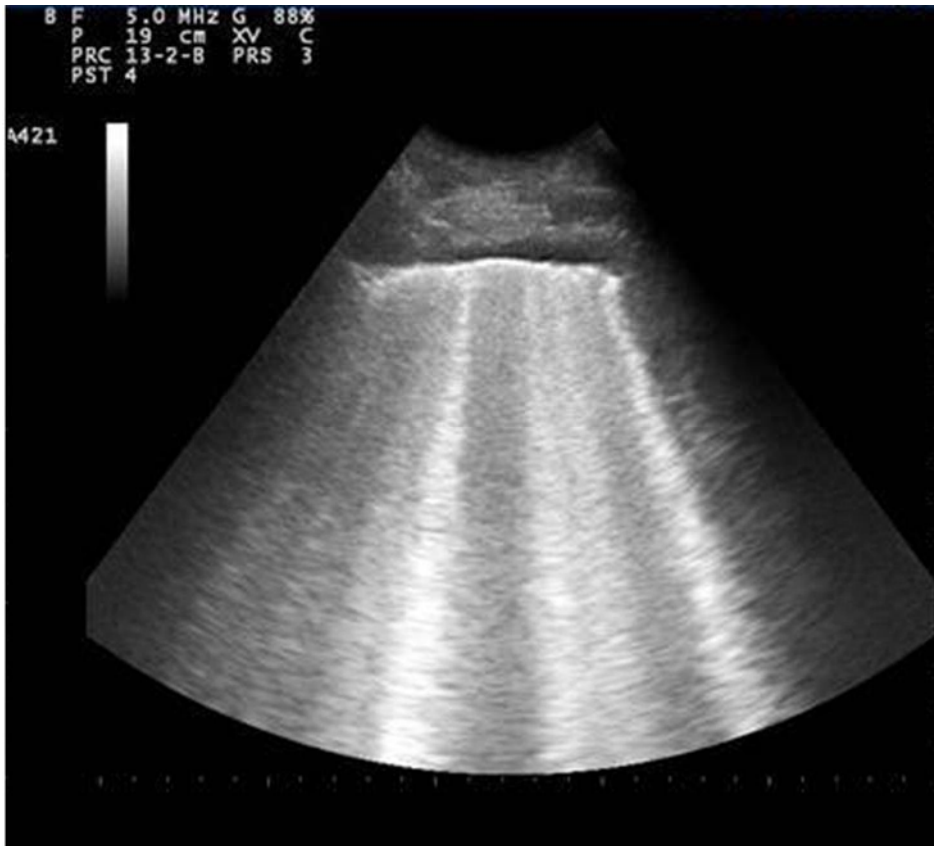


Figura 3. Ecografia del torace che documenta la riespansione del polmone destro



Figura 4. RX del torace standard, eseguite prima e dopo le manovre di disostruzione bronchiale non invasiva, che mostrano il collasso e la successiva totale riespansione del parenchima polmonare destro

Bibliografia

1. Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS, et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respir Care* 2013; 58: 2187-2193.
2. Andrews J, Sathe NA, Krishnaswami S, et al. Nonpharmacologic airway clearance techniques in hospitalized patients: a systematic review. *Respir Care* 2013; 58: 2160-2186.
3. Antonaglia V, Lucangelo U, Zin WA, Peratoner A, De Simoni L, Capitanio G, et al. Intrapulmonary percussive ventilation improve the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit Care Med* 2006; 34: 2940-2945.
4. Vargas F, Bui HN, Boyer A, Salmi LR, Gbikni-Benissan G, Guenard H, et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial [ISRCTN17802078]. *Crit Care* 2005; 9: R382-R389.
5. Kreider ME, Lipson DA. Bronchoscopy for atelectasis in the ICU: a case report and review of the literature. *Chest* 2003; 124: 344-350.
6. Mirambeaux Villalona R, Mayoralas Alises S, Díaz Lobato S. Resolution of obstructive atelectasis with non invasive mechanical ventilation. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 452-453.
7. Riffard G, Toussaint M. Indications for intrapulmonary percussive ventilation (IPV): a review of the literature. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 178-190.
8. Xirouchaki N, Kondili E, Prinianakis G, et al. Impact of lung ultrasound on clinical decision making in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 57-65.

Pneumomediastino recidivante in adolescente asmatico *Recurrent pneumomediastinum in asthmatic adolescent*

Michela De Toni^{1*}, Riccardo Cazzuffi¹, Elisabetta Cocconcelli¹, Alessia Fraccaro¹, Elisabetta Balestro¹, Marina Saetta¹, Manuel G. Cosio^{1,2}

¹ Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio-Unità Operativa di Pneumologia Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari. Università degli Studi di Padova, Italia

² McGill University, Montreal, QC, Canada

*Corresponding author: micheladetoni@gmail.com

Riassunto

Adolescente maschio di quindici anni asmatico, modesto fumatore, in fase di riacutizzazione viene ricoverato per comparsa all'RX-torace di pneumomediastino ed enfisema sottocutaneo palpabile sovraclaveare-sternale destra e trattato conservativamente. Successiva recidiva a otto mesi di pneumomediastino spontaneo in fase di completo controllo clinico. Lo pneumomediastino è la presenza aria o di altri gas all'interno del mediastino. Si tratta di una condizione poco frequente con un'incidenza nei pazienti asmatici dello 0.2-0.3%.

Abstract

A Fifteen-year-old male adolescent, modest smoker, during asthmatic exacerbations is being hospitalized for appearance to RX-chest of pneumomediastinum and subcutaneous emphysema palpable supraclavicular-sternal right and treated conservatively. Next recurrence eight months of spontaneous pneumomediastinum being complete clinical control. The pneumomediastinum is the presence of air or other gas within the mediastinum. It is a condition not very frequent in asthmatic patients with an incidence of 0.2-0.3%.

Parole chiave: pneumomediastino ; enfisema sottocutaneo; asma; adolescente

Keywords: *pneumomediastinum; subcutaneous emphysema; asthma; adolescent*

Caso clinico

Adolescente maschio di 15 anni, modesto fumatore (P-Y=0.5), normoressico (BMI 21), non allergico, accedeva in Pronto Soccorso e successivamente ricoverato presso la nostra Clinica Universitaria, per insorgenza di tosse produttiva, dispnea e respiro sibilante ingravescente da circa 10 giorni. Il paziente è affetto da asma bronchiale fin dall'infanzia scarsamente controllato (ACT 18), in trattamento di fondo con associazione corticosteroidi inalatori e beta2agonisti a lunga durata d'azione (ICS/LABA) e anti-leucotrienico orale con scarsa aderenza alla terapia di fondo stessa.

Il giovane è inoltre frequentemente esposto ad inalanti chimici (vernici e diluenti), sia per uso professionale (studente liceo artistico) sia per hobbies (disegnatore di murali).

All'ingresso in reparto, il paziente presentava i seguenti parametri vitali: saturazione ossiemoglobinica (spO₂) pari a 95% in aria ambiente, pressione arteriosa sistemica (PA) nella norma 120/80 mmHg, frequenza respiratoria (F.R.) di 16 atti/min e apiretico.

L'esame obiettivo toracico rivelava evidenti crepitii "a neve fresca" alla palpazione effettuata in regione sovraclaveare e sternale destra, mentre all'auscultazione toracica erano udibili fischi e gemiti sparsi bilateralmente.

L'emogasanalisi arteriosa in aria ambiente non mostrava compromissione degli scambi gassosi, con pH: 7.45, pO₂: 93.8 mmHg, pCO₂: 35.4 mmHg, HCO₃⁻: 24.2 mmol/l, e differenza alveolo-arteriosa calcolata pari a 9.68 mmHg. Infine, la radiografia del torace evidenziava segni di pneumocollo e di pneumomediastino superiore sovraclaveare destro (Fig.1).

Dopo adeguata valutazione, il Chirurgo Toracico non poneva indicazioni chirurgiche ed indicava solamente stretto monitoraggio osservazionale in regime di ricovero.

Durante la degenza, il paziente è stato sottoposto a controllo tramite TC del torace ad alta risoluzione, che confermava la presenza di pneumocollo bilateralmente con spessore massimo di circa 9 mm e pneumomediastino, con spessore massimo di 2.5 cm in paraesofagea, intrappolamento aereo ed evidenti minuti inclusi endoluminali più evidenti ai lobi inferiori, specie ai segmenti basali di destra (Fig.2 e Fig.3).

Gli esami ematochimici dimostravano un quadro all'elettroforesi proteica compatibile con stato infiammatorio; mentre la fibrobroncoscopia ispettiva e di toilette mostrava modeste secrezioni purulente con flogosi acuta presente in entrambi gli emisistemi bronchiali.

In corso di ricovero, il paziente oltre alle nebulizzazioni (beclometasone, salbutamolo e ipratropio bromuro) è stato trattato con terapia sistemica corticosteroidica (metil-prednisolone) e antibiotica dapprima empirica (ampicillina/sulbactam) e (azitromicina) poi con (trimetoprim/sulfametossazolo) per il riscontro microbiologico su espettorato di positività per *Stenotrophomonas Maltophilia*.

Il paziente è stato dimesso dopo cinque giorni di degenza con completa risoluzione del quadro clinico-radiologico con indicazione a domicilio a continuare la terapia orale antibiotica (trimetoprim/sulfametossazolo) e corticosteroidica orale (prednisone) per altri sette giorni oltre a riprendere la sua terapia di fondo con (ICS/LABA a dosaggio medio-alto) e l'anti-leucotrienico orale con maggior aderenza rispetto al trattamento precedente al ricovero.

Il paziente ha eseguito controlli ambulatoriali periodici ogni due mesi con un buon controllo dell'asma; le prove di funzionalità respiratoria, eseguite ad una distanza di sei mesi dalla dimissione, sono risultate nella norma (Tab.1).

Il paziente grazie all'approccio anche educativo durante le visite di controllo, ha migliorato l'aderenza alla terapia inalatoria di fondo, tuttavia seppur ripetutamente erudito alla cessazione dell'abitudine tabagica ha continuato a fumare e ha anche intensificato l'esposizione a vernici e ai diluenti. Dopo otto mesi dal precedente ricovero, il paziente si reca nuovamente in Pronto Soccorso per comparsa di senso di oppressione retrosternale e gonfiore al giugulo, associate ad algie laterocervicali insorte spontaneamente in assenza di altri sintomi respiratori. Seppur con parametri vitali e scambi emogasanalitici ed elettrocardiogramma nei limiti di norma, L'RX del torace (Fig.4) evidenziava segni di pneumomediastino con iniziale pneumocollo. Il paziente è stato nuovamente ricoverato in osservazione nel nostro reparto di Pneumologia, fino alla risoluzione spontanea dello pneumomediastino avvenuta in terza giornata di ricovero.

Discussione

L'asma è una malattia cronica caratterizzata da tosse, dispnea, respiro sibilante e senso di oppressione toracica, che può manifestarsi in modo variabile in termini di frequenza e intensità nell'arco del tempo (1). L'asma viene mantenuta terapeuticamente sotto controllo tramite l'uso di corticosteroidi inalatori, che si è dimostrato ridurre la frequenza e la gravità dei sintomi o delle riacutizzazioni (1).

Lo stato di severità dell'asma dipende non soltanto dalla malattia sottostante, ma anche dall'aderenza del paziente al trattamento. Oltre ai corticosteroidi inalatori, i beta2agonisti a breve durata d'azione possono essere utilizzati per alleviare i sintomi, tuttavia nelle forme di asma poco controllate si dovrebbero utilizzare altri farmaci di associazione quali beta2agonisti a lunga durata d'azione, farmaci anti-leucotrienici, teofillina, o corticosteroidi sistemici (3-4).

L'educazione del paziente all'importanza dell'aderenza al trattamento è fondamentale per l'adeguato controllo dei sintomi. La mancanza di percezione di un beneficio immediato dei sintomi giustifica in alcuni casi la scarsa aderenza del paziente alle indicazioni terapeutiche. Inoltre, i giovani e gli adolescenti riconoscono con difficoltà il grado di severità della loro malattia, e la necessità di dover ricorrere a farmaci per prevenire l'insorgenza di sintomi (5).

Lo Pneumomediastino è definito per la presenza aria o di altri gas all'interno del mediastino. Lo pneumomediastino può insorgere spontaneamente senza una causa apparente oppure secondariamente ad una causa specifica dimostrabile, come per esempio trauma, infezioni intratoraciche e/o perforazione esofagea (6), oppure secondariamente a patologie delle vie aeree, quali asma bronchiale e fibrosi cistica.

Si è riscontrato un picco iniziale di incidenza nella tarda infanzia probabilmente per l'elevata frequenza di patologie infettive respiratorie, e un secondo picco nel corso dell'adolescenza. Come nel caso dello pneumotorace, lo pneumomediastino colpisce prevalentemente i maschi giovani (età tra 5 e i 34 anni), magri, longilinei, alti ed affetti da asma (7,8,10,11). Si tratta di una condizione poco frequente con un'incidenza nei pazienti asmatici dello 0.2-0.3%.

Il meccanismo fisiopatologico alla base è definito effetto Macklin (5), ossia un fenomeno caratterizzato dalla rottura traumatica degli alveoli. L'aria libera quindi scolla i tessuti seguendo il decorso broncovascolare fino al mediastino. L'aria accumulata a livello del mediastino segue poi i piani delle fasce cervicali producendo l'enfisema sottocutaneo. Il gas inoltre può posizionarsi anche a livello retroperitoneale attraverso i piani periaortici e periesofagei causando pneumopericardio, pneumoretroperitoneo e pneumoperitoneo (5,12-15). Infine se la pressione a livello mediastinico aumenta, la pleura parietale può rompersi causando pneumotorace.

I fattori predisponenti lo pneumotorace spontaneo sono gli sforzi fisici intensi, gli accessi di tosse, le crisi asmatiche, il vomito prolungato, la pertosse, le immersioni, l'aspirazione di corpo estraneo, i traumi toracici.

Dal punto di vista clinico può presentarsi con dispnea, dolore restrosternale tipicamente pleuritico (8-9), con riesacerbazioni dopo inspirazioni profonde e che può diffondersi alle spalle, braccio e collo (7), sibili espiratori e enfisema sottocutaneo presente quest'ultimo nel 95% dei casi; un altro segno meno frequente è la rinolalia (16-18). La diagnosi si basa su criteri clinico radiologici.

Diagnosi differenziale è da porre con pericardite (7) e con la Sindrome di Boerhaave.

Il trattamento dello pneumomediastino dipende dalla comparsa o meno di complicanze. Lo pneumomediastino spontaneo è trattato con approccio conservativo tramite riposo, terapia antalgica

ed evitando manovre che possano incrementare la pressione intratoracica (19). Lo pneumomediastino massivo può invece essere complicato da pneumomediastino tensivo, che può interferire con il respiro e con il ritorno venoso. In questi casi si compie una mediastinotomia per drenare il pneumomediastino (20). Si tratta comunque di una condizione del tutto rara. Lo pneumomediastino spontaneo ha solitamente un decorso favorevole, portando a risoluzione spontanea in un periodo compreso tra i 3 e i 15 giorni (7,9,10). Nel 5% dei casi può verificarsi una recidiva, dal decorso del tutto benigno (9,10,21)

Questo caso ha illustrato la gestione conservativa di una complicanza rara ma possibile della riacutizzazione asmatica: lo pneumomediastino. Tale complicanza è stata gestita mantenendo in osservazione il paziente mentre la riacutizzazione asmatica è stata trattata con somministrazione di broncodilatatori e corticosteroidi sistemici e antibiotici.

In conclusione questo caso clinico è risultato interessante perché ha evidenziato che:

- 1) lo pneumomediastino è una rara ma possibile complicanza dell'asma bronchiale.
- 2) lo pneumomediastino può recidivare nei pazienti asmatici verificandosi sia in fase di scarso controllo e/o di una riacutizzazione sia in stato di completo controllo della patologia asmatica stessa.
- 3) lo pneumomediastino si è verificato in un adolescente maschio; con possibili triggers dati dalla storia recente di fumo di sigaretta e dall'esposizione professionale (vernici e diluenti).

1



2



3



4



Didascalie delle figure:

- 1: RX del torace al primo accesso in Pronto Soccorso durante il primo ricovero ospedaliero
- 2: TC del torace ad alta risoluzione durante il primo ricovero ospedaliero
- 3: TC del torace ad alta risoluzione durante il primo ricovero ospedaliero
- 4: RX del torace eseguito in Pronto soccorso secondo accesso durante il secondo ricovero ospedaliero

Tabella 1: Prove di Funzionalità Respiratoria

FEV1 (L,%)	3.65, 102%
FVC (L,%)	4.38, 109%
FEV1/FVC (%)	83.34%
TLC (L,%)	5.67, 110%
RV (%)	116%

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Hamilton, ON, Canada: GINA, November 2015. (<http://www.ginasthma.org>.)
2. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
3. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206. [Errata, *N Engl J Med* 1999;340:663, 1999;341:1632.]
4. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349-52.
5. Wechsler ME, Shepard JA, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-2007. A 20-year-old woman with asthma and cardiorespiratory arrest. *N Engl J Med*. 2007 May 17;356(20):2083-91. PubMed PMID: 17507708.
6. Caceres M, Ali SZ, Braud R., Weiman D, Garret HE. Spontaneous pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:962-6
7. Chalumeau M, Claince L, Sayeng N, Sannier N, Mitchel JL, Maranowski R, et al. Spontaneous pneumomediastinum in children. *Pediatric Pulmonol* 2001; 31,67-75
8. Stack AM, Caputo GL. Pneumomediastinum in childhood asthma. *Pediatric emerg Care* 1996; 12-98-101
9. Dekel B, Paret G, Szeinberg A, et al. Spontaneous pneumomediastinum in children: clinical and natural history. *Eur J Pediatr* 1996; 155:695.
10. Yellin A, Gapany-Gapanavicius M, Lieberman Y. Spontaneous pneumomediastinum: is it a rare cause of chest pain? *Thorax* 1983; 38:383.
11. Avaro JP, D'Journo XB, Hery G, Marghli A, Doddoli C, Pelsoni JM, Miltgen J, Bonnet D. [Spontaneous pneumomediastinum in young adults: a benign clinical entity]. *Rev Mal Respir*. 2006 Feb;23(1 Pt 1):79-82. French. PubMed PMID:16604030.

12. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory disease and other conditions. *Medicine (Baltimore)* 1994;23:281-352
13. Kucukosmanoglu O, Karakog GB, Yilmaz M, Altintas D, Gunesel KS. Pneumomediastinum and pneumopericardium: unusual and rare complication of asthma. *Allerg Immunopathol* 2001 29; 28-30
14. Zylak CM, Starden JR, Barnes GR, Zylak CJ. Pneumomediastinum revisited. *Radiographics* 2000; 20:1043-57
15. Mauder RJ, Person DJ, Hudson LD. Subcutaneous and mediastinal emphysema: pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Intern Med* 1984; 144:1447
16. Chiu CY, Wong KS, Yao TC, Huang JL. Asthmatic versus non asthmatic spontaneous pneumomediastinum in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005; 23:19-22
17. Hoover LR, Dennis L, Fabinger MD, Tripp HF. Rhinolalia an underappreciated sign of pneumomediastinum. *Ann Thorac Surg* 200; 69:615-6
18. Findlay CA, Morrissey S, Paton JY. Subcutaneous emphysema secondary to foreign body aspiration. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:81-2
19. Macia I, Moya J, Ramos R, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:1110.
20. Herlan DB, Landreneau RJ, Ferson PF. Massive spontaneous subcutaneous emphysema. Acute management with infraclavicular "blow holes". *Chest* 1992; 102:503.
21. Gerazounis M, Athanassiadi K, Kalantzi N, Moustardas M. Spontaneous pneumomediastinum: a rare benign entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:774.

Intensa astenia ed episodi di lipotimia in paziente con asma grave *Severe tiredness and episodic faintness in a patient with severe asthma*

Cinzia Ferrero^{1*}, Michela Bellocchia², Giulia Verri², Filippo Patrucco², Lorena Mercante¹, Alessio Mattei¹, Caterina Bucca².

¹S.C.Pneumologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino.

² Dipartimento di Scienze Mediche, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino.

*Corresponding author: cinzia_ferrero@alice.it

Riassunto

Viene descritto il caso di un paziente di 76 anni affetto da asma grave da 10 anni, con frequenti riacutizzazioni e necessità di terapia cronica con glucocorticoidi orali. Il paziente, ricoverato in settembre 2013 per grave riacutizzazione dell'asma, risultò affetto da aspergillosi broncopulmonare allergica. L'asma migliorò notevolmente dopo 2 mesi di terapia con itraconazolo e prednisone. Nei mesi successivi l'asma rimase in remissione solo con terapia inalatoria con fluticasone inalatorio 500 mcg/die e beta2 long acting. Dopo 6 mesi dalla sospensione del prednisone, essendo comparsi episodi lipotimici, astenia intensa, e dimagrimento, il paziente fu sottoposto ad approfonditi accertamenti diagnostici.

Abstract

We describe the case of a 76 years old patient with severe chronic asthma (10 years) with frequent exacerbations, despite treatment with oral glucocorticoids. The patient was admitted to our hospital in September 2013 for severe exacerbation and was found to have allergic bronchopulmonary aspergillosis. Asthma recovered after two months treatment with prednisone and itraconazole and remained in remission with inhaled fluticasone and a long-acting β_2 agonist. Six months after prednisone withdrawal the patient developed episodic fainting, severe tiredness and weight loss, and underwent several diagnostic procedures.

Parole chiave: Asma di difficile controllo, Asma nell'anziano, Aspergillosi Broncopulmonare Allergica, Insufficienza corticosurrenalica

Keywords: *Difficult asthma, Asthma in the elderly, Allergic BronchoPulmonary Aspergillosis, Adrenal insufficiency*

Caso clinico

Un paziente di 76 anni, non fumatore, con asma grave associato a rinosinusite cronica iperplastica e poliposi recidivante, fu ricoverato presso la nostra divisione nel settembre 2013 per riacutizzazione asmatica, con evidenza radiologica di ampio e sfumato addensamento parenchimale polmonare medio-basale sin più accentuato in sede peri-ilare. L'asma bronchiale era noto dal 2004 e causava frequenti accessi al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri, con necessità di lunghi periodi di terapia con steroidi sistemici. Nel 2006 il paziente era stato sottoposto a intervento di turbinotomia funzionale, seguito da transitorio beneficio clinico.

All'ingresso in ospedale erano presenti segni di flogosi sistemica e spiccata eosinofilia ($1.07 \times 10^9/L$, 12.3%).

Le indagini diagnostiche relative all'addensamento parenchimale dimostravano negatività dell'esame batteriologico dell'escreato, della sierologia per Legionella e Pneumococco, del Quantiferon TB test, come pure della sierologia per patologie autoimmuni, inclusa la sindrome di Churg-Strauss. Considerata l'eosinofilia, fu effettuato dosaggio delle IgE totali, risultate molto elevate (2170 UI/mL), e delle IgE specifiche risultate elevate per Aspergillo (2,58 UI/mL); erano altresì presenti elevati titoli di IgG e IgM per Aspergillo. Fu posta diagnosi di Aspergillosi Bronco Polmonare Allergica (ABPA), supportata dal reperto, alla HRCT del torace di bronchiectasie nei campi medio-superiori e ispessimento delle pareti di alcuni bronchioli. Da un'analisi approfondita delle abitudini del paziente emergeva che le crisi si presentavano spesso durante il soggiorno nella sua casa di campagna, molto umida e con macchie di muffa alle pareti. Il paziente fu trattato con prednisone e itraconazolo con rapida risoluzione del quadro clinico. Alla dimissione, la spirometria mostrava ostruzione bronchiale moderata: VC 3.95 L (85% del teorico), FEV1 2.11 L (67% del teorico), FEV1/VC 53% (78% del teorico). La terapia fu sospesa gradualmente nei tre mesi successivi, mantenendo soltanto la terapia inalatoria con fluticasone /formoterolo 250/10 µg bid.

Grazie anche alla raccomandazione di non soggiornare nella casa di campagna, l'asma si mantenne in completa remissione con alte dosi di ICS/LABA, senza più necessità di cicli di steroidi sistemici. A sei mesi dalla diagnosi di ABPA, la spirometria era normale.

Nel marzo 2014, il paziente si ripresentò al PS per episodi lipotimici associati a calo ponderale, insonnia, astenia intensa, anche a riposo e nelle ore notturne, della durata di alcune ore. Il paziente fu sottoposto a numerosi accertamenti diagnostici, in base ai quali furono esclusi: diabete, epatopatia, nefropatia, anemia, disturbi tiroidei, anomalie cardiache quali disturbi del ritmo (normale ECG holter), valvulopatie, mixoma atriale, neuropatia autonoma, lesioni cerebrali ischemiche. L'holter pressorio riscontrava valori pressori sisto-diastolici tendenzialmente bassi nel corso dell'intera giornata con episodi di ipotensione asintomatica durante i segnalati cambi di postura e nel post-prandium.

Considerato il quadro clinico, fu sospettata un'insufficienza surrenalica, confermata dal riscontro di bassi livelli di ACTH sierico (24 pg/mL), cortisolemia (1,8 mcg/dL) e cortisoluria delle 24 ore (17 mg/dL). Gli accertamenti radiologici non mostravano anomalie surrenaliche nè lesioni ipotalamo-ipofisarie. Il test con corticotropin releasing hormon (CRH) dimostrò una discreta risposta ipofisossurrenalica allo stimolo. Veniva posta diagnosi di insufficienza surrenalica verosimilmente secondaria a terapia corticosteroidica manifestatasi dopo sospensione degli steroidi sistemici per remissione della malattia.

Discussione

L'ABPA è una pneumopatia causata da ipersensibilità all'*Aspergillus fumigatus*. L'ipersensibilità all'Aspergillo si evidenzia attraverso la positività cutanea dei prick test per *Aspergillus* e sierologicamente con alti livelli di IgE specifiche anti-Aspergillo. Clinicamente è caratterizzata da asma scarsamente controllato, febbre, malessere generale, tosse produttiva con espettorazione di tappi di muco e talora emottisi. Nonostante sia spesso misconosciuta, l'ABPA è una patologia importante da diagnosticare perché, se non trattata, causa danni polmonari permanenti, quali le bronchiectasie (3). La terapia dell'ABPA è basata sull'utilizzo di steroidi orali con durata, dopo un episodio acuto,

da alcune settimane ad alcuni mesi. L'utilizzo di antifungini in associazione agli steroidi è tuttora dibattuto e il loro uso è solitamente riservato a pazienti con frequenti esacerbazioni (4).

Nel caso in discussione, la terapia con prednisone e itraconazolo per tre mesi, unita all'interruzione del soggiorno nella casa di campagna colonizzata da muffe, hanno condotto a completa remissione dell'asma, permettendo di sospendere totalmente la terapia steroidea sistemica mantenendo solamente gli ICS. Tale interruzione, seppur graduale, ha slantizzato il quadro di insufficienza surrenalica favorita dalla lunga terapia con steroidi sistemici effettuata in passato. I sintomi di insufficienza surrenalica sono emersi durante terapia inalatoria.

L'assunzione prolungata di steroidi sistemici è la causa più frequente di insufficienza surrenalica centrale, grazie all'effetto a feedback negativo sui recettori corticosteroidi dell'ipofisi anteriore e dell'ipotalamo: i glucocorticoidi sopprimono i livelli di CRH e di corticotropina con conseguente riduzione della secrezione di cortisolo dalla corteccia surrenale e la soppressione prolungata dei livelli di corticotropina si traduce in atrofia della corteccia surrenale (5). Analoghi effetti collaterali sono stati osservati in seguito ad assunzione di alte dosi di ICS(6). Inoltre l'uso concomitante di glucocorticoidi e di inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo, prolunga l'emivita dei glucocorticoidi ed aumenta notevolmente la soppressione della funzione surrenalica (7).

In caso di insorgenza di astenia e facile affaticabilità in pazienti in terapia con glucocorticoidi è importante sospettare un iposurrenalismo perché le sue conseguenze possono essere drammatiche (7).

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginasthma.org.
2. Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3:116-23.
3. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70:270-7.
4. Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, et al. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:1210-27.
5. Sannarangappa V., Jalleh R. Inhaled Corticosteroids and Secondary Adrenal Insufficiency. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2014; 8: 93-100
6. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf.* 2008; 31:769-74.
7. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360:2328-39.

Non solo FEV1: il ruolo delle analisi sull'espettorato nella gestione clinica della BPCO complessa

Not only FEV1: the role of sputum analysis in the clinical management of complex COPD

Federico Gumiero*

Ospedale di Circolo di Varese – Fondazione Macchi

*Corresponding author: federico.gumiero@gmail.com

Riassunto

La BPCO è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da un'ostruzione irreversibile al flusso aereo. Lo studio della funzionalità respiratoria rappresenta l'ideale inizio dell'iter diagnostico di questa malattia. Tuttavia nelle forme morbose più complesse un approccio esclusivamente fisiopatologico potrebbe non evidenziare delle condizioni patologiche sottostanti misconosciute. Per tale motivo ulteriori esami di approfondimento possono condurre a una corretta diagnosi. Le indagini microbiologiche e citologiche, metodiche considerate "classiche", sono in grado di risolvere ancora oggi, i casi clinici più complessi.

Abstract

COPD is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by irreversible airflow obstruction. The study of lung function is the gold standard for the diagnosis. However the pathophysiological approach alone sometimes could not highlight the correct underlying condition. For this reason, more in-depth examinations can lead to a correct diagnosis. Microbiological and cytological investigations, methods considered as "classic", are able to resolve, even today, these most complex clinical cases.

Parole chiave: BPCO, bronchiectasie, espettorato, polmonite, tumore del polmone

Keywords: COPD, bronchiectasis, sputum, pneumonia, lung cancer

Caso clinico

La broncopneumopatia cronica ostruttiva è una malattia infiammatoria cronica delle vie respiratorie condizionante una limitazione persistente al flusso aereo, specie espiratorio. Tuttavia limitare la patologia ad un semplice difetto disventilatorio ostruttivo cronico non rende giustizia delle molteplici problematiche che questa patologia spesso solleva al clinico che si trova ad affrontare e trattare quotidianamente tale malattia.

La BPCO si trova spesso associata a comorbidità sia polmonari (polmoniti, OSAS, asma bronchiale, tumore del polmone, bronchiectasie) che sistemiche (cardiopatia ischemica, aritmie, cerebrovasculopatie, diabete mellito, obesità, sindrome ansioso-depressiva, osteoporosi) [1]. Per tale motivo la valutazione funzionale respiratoria, che rappresenta il primo passo fondamentale nella valutazione del paziente, non può da sola descrivere appieno tutte le forme di BPCO, specie le più complesse.

In tali condizioni ulteriori indagini diagnostiche sia di carattere pneumologico (pletismografia, DLCO, EGA, saturimetria notturna, 6MWT, FeNO, fibrobroncoscopia) che microbiologico, radiologico o cardiologico rappresentano spesso la chiave di volta per risolvere casi clinici complessi, come nel caso presentato di seguito.

C.A., è un uomo di 56 anni, non fumatore, dipendente ospedaliero impiegato presso l'U.O. di Radioterapia in qualità di tecnico. In anamnesi ha una storia di pregresse multiple fratture costali destre post-traumatiche e una lunga serie di pregressi episodi di infezioni delle basse vie aeree.

Il paziente era già noto alla nostra U.O. per un precedente ricovero a giugno del 2012 per polmonite bilaterale a lenta risoluzione in quadro di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Lo studio della funzione respiratoria evidenziò allora una sindrome disventilatoria ostruttiva di lieve entità (FEV1 pari a 77% del teorico), una normale capacità di diffusione del CO e normali scambi gassosi. In tale occasione il paziente fu sottoposto a TC del torace ad alta definizione con riscontro di bronchiectasie bilaterali, prevalenti al lobo polmonare inferiore destro (FIG. 1).

Nella primavera del 2014 il paziente andava incontro ad un nuovo ricovero per riacutizzazione con emoftoe in quadro infettivo delle basse vie aeree. Veniva trattato con antibioticoterapia ad ampio spettro attraverso l'utilizzo in associazione di fluorochinolone e cefalosporina anti-pseudomonas (cefotaxime), successivamente sostituita con carbapenemico (imipenem). Alla dimissione veniva consigliato al paziente di proseguire con regolarità gli esercizi di fisiochinesiterapia respiratoria mirati alla disostruzione bronchiale, di eseguire la vaccinazione antiinfluenzale (annualmente) e antipneumococcica 23 valente (in mono somministrazione) e di effettuare periodici cicli con immunostimolanti a base di lisati batterici orali.

Il management del paziente affetto da bronchiectasie dovrebbe mirare a una rapida guarigione e prevenzione delle riacutizzazioni infettive, all'ottimizzazione della clearance muco-ciliare, al sollievo dalla sintomatologia respiratoria, a preservare per quanto possibile la funzione respiratoria e a garantire una buona qualità di vita minimizzando al contempo gli effetti avversi della terapia. Pertanto le più moderne linee guida [2] consigliano un tempestivo trattamento antibiotico nel caso di riacutizzazioni, possibilmente mirato sui dati microbiologici desunti da un esame colturale sull'espettorato. Si può considerare l'utilizzo prolungato di antibiotici (> 4 settimane) per la prevenzione delle riacutizzazioni nei pazienti con tre o più riacutizzazioni all'anno e/o un progressivo peggioramento della funzione respiratoria. Può essere di ausilio per migliorare i sintomi e la qualità della vita l'utilizzo di corticosteroidi inalatori e programmi di riabilitazione respiratoria. Gli esercizi di fisiochinesiterapia respiratoria finalizzati alla disostruzione bronchiale si sono rivelati utili per migliorare significativamente la clearance muco-ciliare e ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni.

Dopo tale episodio il paziente riferiva benessere soggettivo fino a settembre u.s., periodo a cominciare dal quale compariva dispnea da sforzo. Per tale motivo veniva sottoposto, su consiglio del MMG, ad ecocardiogramma con riscontro di lieve insufficienza mitralica e tricuspidalica. A distanza di poco più di un mese, per la comparsa di febbre, tosse produttiva e peggioramento della dispnea eseguiva ciclo di antibioticoterapia con levofloxacina con scarso beneficio. Veniva sottoposto quindi a radiogramma del torace con riscontro di pleuropolmonite bilaterale e veniva pertanto ricoverato c/o la nostra U.O. per gli accertamenti e le cure del caso.

All'ingresso il paziente si presentava in buone condizioni generali, eupnoico a riposo (SaO₂ 92% in aria ambiente), tachicardico (FC 110 bpm ritmico), normoteso e apiretico. All'esame obiettivo toracico si evidenziava un pectus excavatum con emitoraci normoespansi e normoespansibili, un'ipomobilità delle basi; all'auscultazione il murmure vescicolare risultava ridotto alle basi bilateralmente, in presenza di crepitazioni bibasali.

La radiografia di ingresso confermava la presenza di diffusi consolidamenti parenchimali bilaterali e versamento pleurico bilaterale (FIG. 2). All'emogasanalisi arteriosa si riscontrava modica ipossiemia con normocapnia (PaO₂ 61 mmHg, PaCO₂ 38.6 mmHg, pH 7.454). Gli esami ematici tuttavia non evidenziavano un significativo aumento degli indici di flogosi (GB 8.820/ml, PCR 6.9 mg/l, procalcitonina 0.03 ug/l). Inoltre le iniziali indagini microbiologiche (Ag urinario per legionella e pneumococco, sierologia per mycoplasma e clamidia, esame colturale su espettorato) erano risultate negative.

Sulla base dei rilievi clinico-radiologici veniva tuttavia impostata terapia antibiotica con meropenem. Eseguiva a completamento diagnostico nuovo studio della funzionalità respiratoria con sviluppo, rispetto all'esame precedente, di una sindrome disventilatoria di tipo misto (FEV₁ 2.67 l – 64% del teorico, TLC 4.09 l – 61% del teorico) e marcata riduzione della DLCO (38% del valore teorico). Per il riscontro di tachicardia il paziente veniva sottoposto ad accertamenti cardiologici (ECG, ECG dinamico secondo Holter, ecocardiogramma) con riscontro di ritmo sinusale condotto con blocco di branca destra focale; lieve insufficienza mitralica e tricuspide con stima di lieve aumento della pressione arteriosa polmonare (PAPs 33 mmHg + PAD) e lieve falda di versamento pericardico ubiquitario.

Dopo dieci giorni di terapia con iniziale beneficio clinico, il paziente presentava nuovo rialzo termico accompagnato da brivido e con aumento degli indici di flogosi (PCR 81,2 mg/l). Veniva pertanto eseguita una nuova serie di accertamenti microbiologici su diversi campioni biologici (sangue, espettorato, urine), risultata ancora negativa. Per la persistenza di abbondante escreato bronchiale veniva sottoposto a fibrobroncoscopia che non evidenziava neoformazioni vegetanti o infiltranti la mucosa o segni di compressione ab estrinseco, in presenza di una mucosa diffusamente iperemica con secrezioni mucopurulente bilaterali. Anche le ricerche microbiologiche eseguite su broncoaspirato (esame colturale, ricerca del bacillo di Koch e antigeni aspergillari) erano risultate negative.

Eseguiva quindi rivalutazione radiologica mediante TC torace con mdc che, confrontata con l'analogha indagine del 2012, mostrava falda di versamento pleurico destro che si disponeva a camicia, con lieve e diffuso ispessimento della pleura parietale, multiple bronchiectasie e bronchiolectasie a carico del lobo inferiore destro con ipoespansione del parenchima (rilievi più evidenti rispetto al precedente controllo) e la comparsa di multipli addensamenti di tipo interstizio-alveolari, in parte cavitati, diffusi a tutti i lobi. A sinistra erano presenti multipli analoghi addensamenti alla lingula ed al lobo inferiore, alcuni a morfologia nodulare, altri cavitati, con sottile falda di versamento pleurico basale e ispessimento pleurico (FIG. 3).

Per il peggioramento della clinica e del quadro radiologico veniva sostituita la terapia antibiotica con meropenem con cefepime associato ad amikacina, sempre su base empirica, con beneficio clinico e calo degli indici di flogosi (PCR 16.3 mg/l). Per il persistere di abbondanti secrezioni bronchiali veniva richiesto esame citologico su espettorato a completamento diagnostico. L'esito dell'esame citologico deponeva per cellule epiteliali atipiche disposte singolarmente e in papille, sospette per

malignità. Parallelamente lo studio citologico su broncoscoaspirato evidenziava anch'esso reperti cellulari sospetti per eteroplasia. Il successivo dosaggio dei marker tumorali evidenziava rialzo del CYFRA 21-1 (23.2 ng/ml, valori normali < 3,3 ng/ml).

Il quadro citologico tipico nell'adenocarcinoma polmonare è rappresentato da aggregati cellulari che si dispongono in papille o con aspetto acinare (FIG. 4). La cellula tumorale appare generalmente di grandi dimensioni, poligonale e con un voluminoso nucleo, pleomorfo ed eccentrico con cromatina disposta con un pattern vescicolare e nucleoli prominenti. Il citoplasma può contenere mucina o vacuoli, mimando il quadro di macrofagi schiumosi. Nelle varianti non mucinose vi è l'espressione del fattore di trascrizione TTF-1. Su alcuni preparati citologici è possibile ricercare, tramite metodiche di immunohistochimica, mutazioni del gene dell'EGFR, riarrangiamenti di ALK e mutazioni di BRAF, che, se presenti, possono rappresentare ulteriori validi target terapeutici [3].

Al fine di giungere ad una diagnosi istologica definitiva si concordava con il Collega Radiologo Interventista di eseguire una agobiopsia polmonare destra TC guidata (ago 20 Ch) a carico dell'addensamento polmonare di maggiori dimensioni. Tale decisione derivava dalle caratteristiche dell'addensamento (dimensioni, margini), dalla fattibilità operativa e dalle caratteristiche di acquisizione del mezzo di contrasto. (FIG. 5).

Al controllo radiologico eseguito immediatamente post-procedura, si evidenziava falda di pneumotorace parziale destro di circa 4-5 cm per cui, previa valutazione del Collega Chirurgo Toracico, si procedeva a posizionamento di drenaggio pleurico, mantenuto in sede per 8 giorni. Non si è assistito tuttavia a completa riespansione del lobo polmonare inferiore sinistro, verosimilmente per la sottostante patologia eteroplastica.

La biopsia polmonare transparietale con ago sottile (FNAB) sotto guida TC è una metodica di radiologia interventistica che trova indicazione nella definizione cito-istologica di lesioni periferiche del parenchima polmonare (noduli, masse, infiltrati) con fibrobroncoscopia negativa [4]. Controindicazioni assolute sono rappresentate da pneumonectomia controlaterale, coagulopatie gravi, paziente non collaborante, sospetta malformazione artero-venosa o cisti idatidea. Controindicazioni relative sono l'insufficienza respiratoria, la BPCO grave, l'ipertensione arteriosa polmonare e una malattia ischemica cardiaca instabile. La metodica ha una buona sensibilità (60 - 97%) in relazione alla sede e le dimensioni del nodulo, al tipo di ago utilizzato e all'esperienza dell'operatore. La complicanza più frequente è il pneumotorace, che si verifica circa nel 25% dei casi ma che necessita di posizionamento di drenaggio pleurico solo in circa il 6% dei casi. Emottisi, generalmente lieve e non necessitante di intervento, si verifica nel 5-10% dei casi. Complicanze rare (<0.5%) sono invece embolismo aereo, emotorace, empiema, insemminazione tumorale lungo il tragitto dell'ago ed emopericardio[6].

L'esito dell'esame istologico poneva diagnosi di adenocarcinoma polmonare discretamente differenziato (ricerca della mutazione EGFR negativa). Si procedeva quindi all'esecuzione degli esami di stadiazione con esecuzione di TC encefalo con mdc risultata negativa per lesioni secondarie e PET total body. L'analisi dei tomogrammi aveva documentato diffusi accumuli del tracciante glicometabolico a carico di entrambi i campi polmonari (SUV massimo 12.3 a destra e 7.2 a sinistra), del mediastino anteriore e del pericardio in toto.

Per il riscontro di lieve insufficienza respiratoria ipossiémica normocapnica (PaO₂ 58 mmHg) veniva posta indicazione ad ossigenoterapia domiciliare a lungo termine a basso flusso (1 l/min). Il paziente

veniva quindi dimesso con indicazione a visita oncologica per valutazione ad eventuale trattamento chemioterapico.

La BPCO, specie nelle sue forme clinicamente più complesse, richiede un approccio diagnostico diversificato sulla base dei sintomi e degli esiti delle indagini di primo livello eseguite. Nel caso presentato, ad esempio, l'esame citologico dell'espettorato ha rappresentato il cardine dell'iter diagnostico e l'elemento dirimente la diagnosi differenziale.

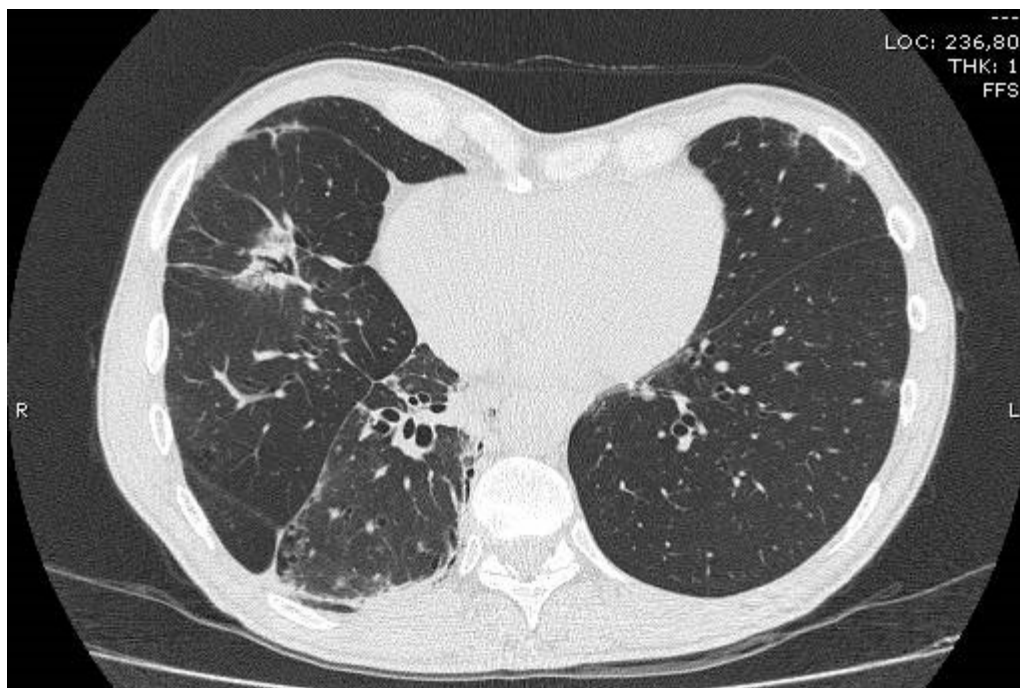


Figura 1 - TC torace ad alta definizione. Bronchiectasie e bronchiolectasie in parte detese e in parte ripiene bilaterali, maggiori ai lobi inferiori e a destra. ispessimento scissurale, maggiormente evidente a destra



Figura 2 - Diffusi consolidamenti parenchimali nei lobi inferiori, nel lobo medio e nella lingula, maggiormente estesi e compatti a destra, più sfumati a sinistra. Coesiste versamento pleurico basale bilaterale, maggiore a destra

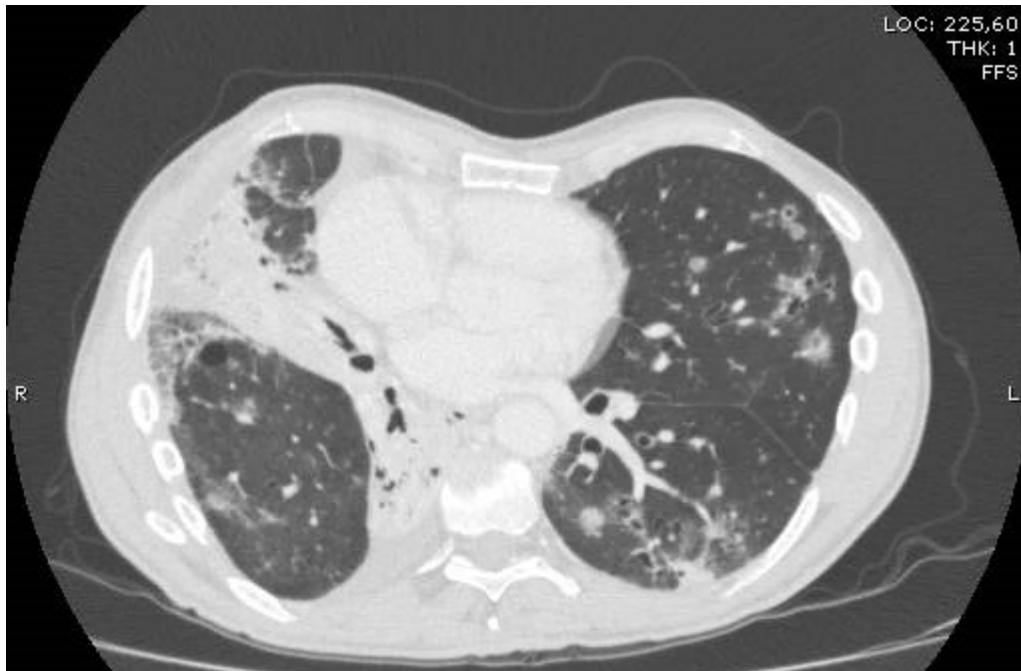


Figura 3 - TC torace ad alta definizione. Rispetto all'esame precedente del '12, aumento del territorio polmonare interessato da bronchiectasie con comparsa di addensamenti polmonari bilaterali, in parte cavitati, maggiori a destra. Versamento pleurico bilaterale

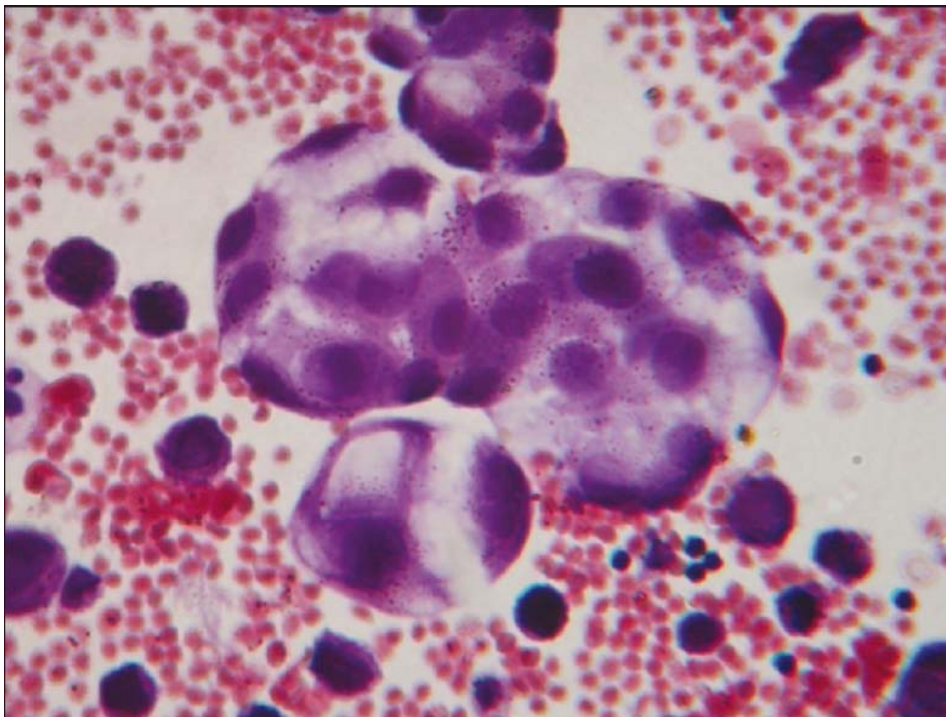


Figura 4 - Preparato citologico con PAP di espettorato bronchiale. Aggregato di cellule adenocarcinomatose (ingrandimento x400) [6]

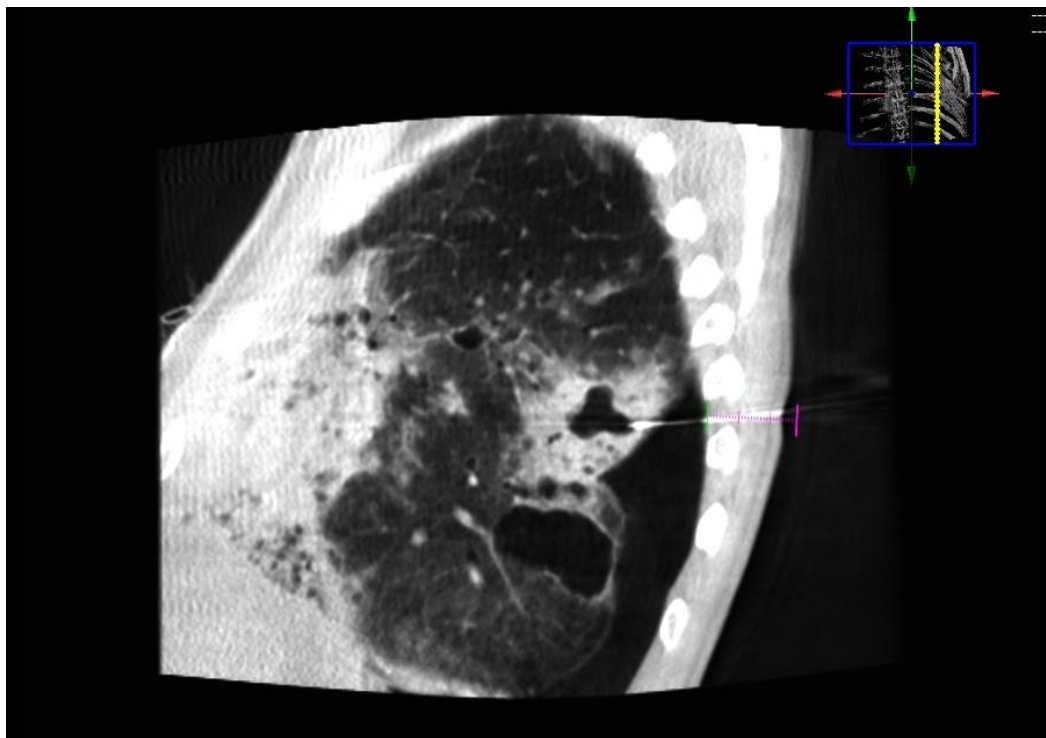


Figura 5 - Agiobiopsia polmonare destra TC guidata. Veniva eseguita agobiopsia a carico dell'addensamento di maggiori dimensioni; già durante la procedura si evidenziava pneumotorace iatrogeno destro

Bibliografia

1. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. Italian survey on prevalence and disease management of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity in ambulatory patients. SUSPIRIUM study rationale and design. *Monaldi Arch Ches dis* 2014; 82(1): 29-34.
2. Hill AT, Welham S, Reid K et al. British Thoracic Society national bronchiectasis audit 2010 and 2011. *Thorax* 2012; 667(10): 928-30.
3. Shaham D. Semi-invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer. I. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(3): 525-534.
4. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Population-based risk for complications after transthoracic lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011; 155: 137-144.
5. Kini L, et al. Eds. *Koss' Diagnostic Cytologi*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
6. Ammanagi AS, Dombale VD, Miskin AT, et al. Sputum cytology in suspected cases of carcinoma of lung. *Lung India* 2012; 29(1): 19-23

Diagnosi differenziale di asma grave: Un caso di Amiloidosi Tracheobronchiale

Differential diagnosis of severe asthma: A case of Tracheobronchial Amyloidosis

Carlo Iadevaia^{1*}, Carmine Guarino², Rossella Masiello¹, Maurizio Marino³, Marco Bifulco⁴, Nicolina De Rosa⁵, Gennaro Mazzeo¹, Cecilia Calabrese¹

¹ Clinica Pneumologica – Seconda Università Degli Studi di Napoli

² UOC Broncologia – AO Dei Colli- Ospedale Monaldi

³ UOC Radiodiagnostica -AO Dei Colli – Ospedale Monaldi

⁴ UOC Medicina Nucleare –AO Dei Colli – Ospedale Monaldi

⁵ UOC Anatomia ed Istologia Patologica – AO Dei Colli –Ospedale Monaldi

*Corresponding author: dott.carlo.iadevaia@gmail.com

Riassunto

L'amiloidosi polmonare è una patologia rara con una prevalenza di malattia di 5-10 casi per milione. La sintomatologia clinica non è peculiare e può essere sovrapponibile a quella dell'asma bronchiale. Si riporta il caso di una giovane paziente con anamnesi di asma grave risultata affetta da amiloidosi tracheobronchiale.

Abstract

Tracheobronchial amyloidosis is a rare disease. The prevalence of disease is 5-10 cases per million. Clinical presentation is not specific and similar to asthma. We report a case of a young woman with anamnesis of severe asthma whose diagnosis was tracheobronchial amyloidosis.

Parole chiave: amiloidosi tracheobronchiale, asma grave, spirometria

Keywords: *tracheobronchial amyloidosis, severe asthma, spirometry*

Introduzione

L'amiloidosi è una patologia rara ad etiologia sconosciuta, caratterizzata dalla deposizione extracellulare di materiale proteico fibrillare detto amiloide (1). Attualmente l'amiloidosi viene classificata in base alla natura delle proteine organizzate e alla sede anatomica del deposito. A livello polmonare distinguiamo tre forme: parenchimale diffusa, parenchimale nodulare e tracheobronchiale. Quest'ultima è la forma più comune (2) (3).

Si riporta il caso di una paziente affetta da amiloidosi tracheobronchiale cui era stata posta inizialmente una diagnosi di asma grave.

Caso clinico

Giunge alla nostra osservazione, presso gli ambulatori della UOC Clinica Pneumologica SUN, una giovane donna di anni 38, non tabagista, affetta da retinite pigmentosa, rinite allergica e con anamnesi di episodi infettivi recidivanti fin dall'infanzia. La paziente riferiva, negli ultimi tre anni, un notevole

peggioramento della dispnea, associata a tosse secca, senso di costrizione toracica e disfonia. In seguito al consulto con uno specialista pneumologo le veniva posta diagnosi di asma bronchiale e prescritta una terapia con un'associazione di B2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori da cui traeva scarso beneficio. Per tale motivo, la paziente praticava frequenti cicli di corticosteroidi orali.

L'esame obiettivo del torace evidenziava rumori patologici aggiunti fatta eccezione la presenza di tirage.

Lo studio radiologico standard del torace mostrava un rinforzo aspecifico della trama broncovasale. La spirometria (Figura 1) evidenziava un plateau nella fase espiratoria della curva flusso/volume compatibile con un'ostruzione variabile delle vie aeree intratoraciche. In accordo con le linee guida ATS/ERS, veniva praticata una TC collo-torace (Figura 2), e, successivamente, una fibrobroncoscopia (Figura 3). L'imaging radiologico veniva, infine, integrato con esame PET/TAC total body (Figura 4).

L'indagine endoscopica evidenziava la presenza di mammellonature nella regione tracheale cervicale sottoglottidea.

L'analisi istopatologica sui prelievi biotipici, la negatività di componenti monoclonali sieriche e urinarie e la negatività della ricerca di amiloide sul grasso periombelicale ha permesso di porre diagnosi di "Amiloidosi tracheobronchiale".

Discussione

L'amiloidosi è una malattia ed eziologia sconosciuta di cui ad oggi sono state identificate 27 forme. Presenta una prevalenza di 5-10 casi anno per milione con un picco di incidenza tra la quinta e sesta decade di vita.

I sintomi più frequenti sono tosse, dispnea e respiro sibilante e pertanto entra in diagnosi differenziale con l'asma bronchiale.

Nel caso da noi riportato la diagnosi di asma bronchiale era stata posta sulla base dei sintomi clinici e sulla presenza di una concomitante rinite allergica. L'esame spirometrico, giudicato nei limiti della norma, era, in realtà, non interpretabile a causa di una inadeguata collaborazione da parte della paziente. Non le era stato prescritto un test di reattività bronchiale al fine di confermare la diagnosi di asma. La persistenza della dispnea, del senso di costrizione toracico, il frequente ricorso a cicli di corticosteroidi orali avevano fatto porre diagnosi di asma grave.

L'aspetto peculiare della curva flusso volume col caratteristico plateau in fase espiratoria (4), evidenziato grazie ad un'esecuzione ottimale della spirometria presso i nostri ambulatori, ha indotto a sospettare una patologia delle vie aeree superiori. La TC volumetrica, la PET/TAC e la fibrobroncoscopia sono state essenziali per la diagnosi di amiloidosi tracheobronchiale

A tutt'oggi non vi è un'unanime accordo sulla terapia della amiloidosi tracheale, in particolare quando la localizzazione sottoglottidea, impedisce un trattamento endoscopico in sicurezza delle lesioni(5). Per tale motivo la paziente è stata indirizzata verso un follow-up clinico, funzionale e broncoscopico(6).

Conclusioni

L'amiloidosi tracheo-bronchiale è una patologia rara. La sintomatologia, sovrapponibile a quella di altre patologie respiratorie, rende la diagnosi particolarmente difficile. L'esecuzione ottimale della

spirometria è di cruciale importanza nella diagnostica dell'asma e deve essere completata dal test di reversibilità o di reattività bronchiale. In questo caso, la morfologia della curva flusso volume compatibile con un'ostruzione delle vie aeree centrali, ha indirizzato l'iter diagnostico successivo di una patologia erroneamente identificata come asma grave.

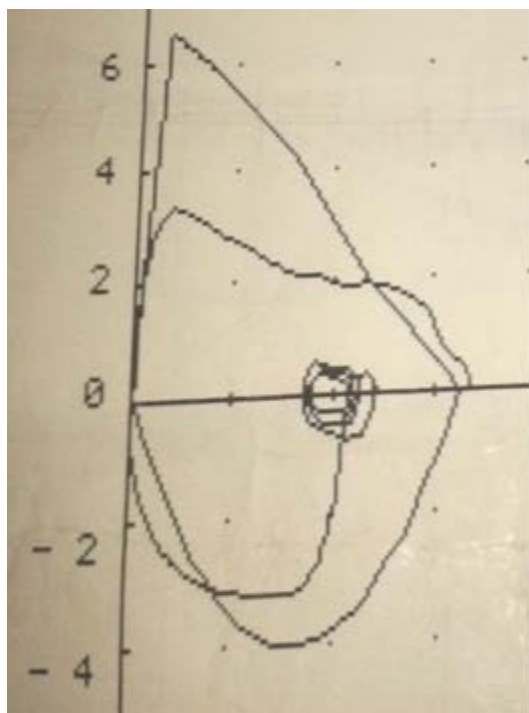


Figura 1: curva flusso volume suggestiva di una un'ostruzione intratoracica variabile



Figura 2: disomogeneo ispessimento della parete anteriore e laterale destra della trachea con maggiore interessamento della regione sottoglottidea

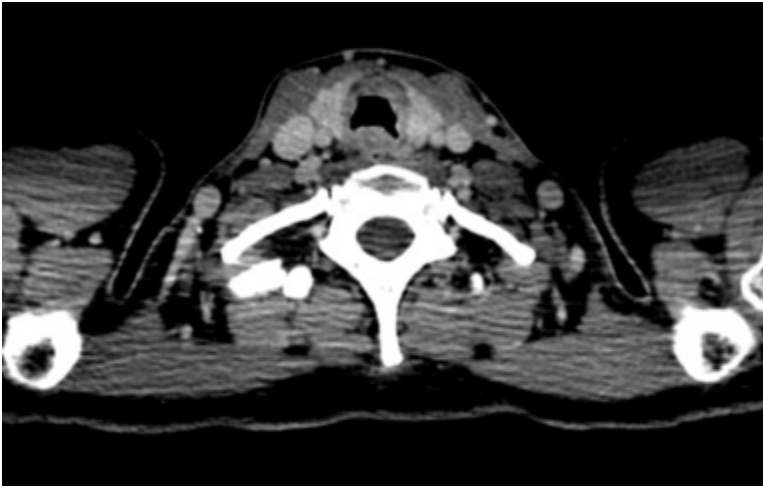


Figura 3: regione sottoglottidea della trachea cervicale, mammellonature sulle pareti antero-laterali degli anelli cartilaginei, ricoperte in parte da fibrina e sanguinanti

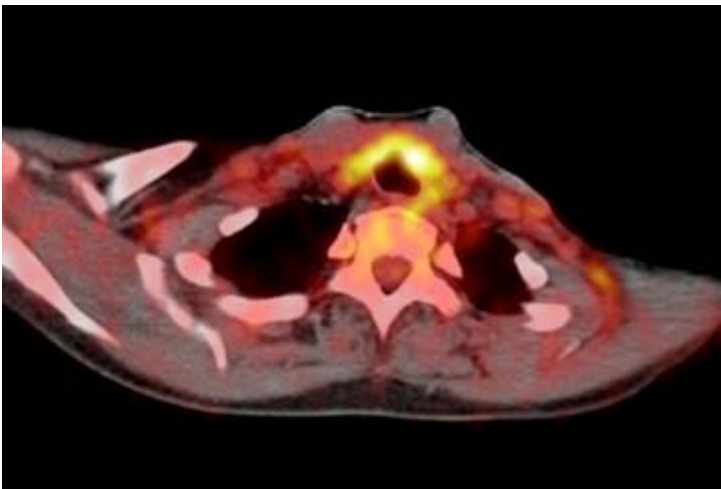


Figura 4: area di aumentata attività metabolica in corrispondenza dell'ispessimento della parete antero-laterale della trachea nel tratto sottoglottideo (SUV max 4.37).

Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. ,Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003;349(6):583-96
2. Georgiades CS, Neyman EG, Barish MA, et al Amyloidosis: review and CT manifestations. Radiographics. 2004;24(2):405-16.
3. Berk JL, O'Regan A, Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2002;23(2):155-65.
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. et al Interpretative strategies for lung function tests Eur Respir J. 2005 Nov
5. Fiorelli A, Accardo M, Galluccio G, et al. Tracheobronchial amyloidosis treated by endobronchial laser resection and self expanding Y stent. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 303-5.
6. Berraondo J, Novella L, Sanz F, et al Management of tracheobronchial amyloidosis with therapeutic bronchoscopic techniques. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 207-9.
7. Chung KF,et al. International ERS/ATS guideline on definition , evaluation and treatment of severe asthma Eur Respir J. 2014 Apr;43(4):1216

Diagnosi incidentale di lipoma endobronchiale in paziente con riacutizzazione di overlap syndrome Asma-BPCO

Incidental diagnosis of an endobronchial lipoma mimicking ACOS acute exacerbation

Carlo Iadevaia^{1*}, Carmine Guarino², Salvatore Longobardi¹, Giovanni Cioffi¹, Anna Pratallo¹, Andrea Bianco³, Edoardo Grella¹, Gennaro Mazzeola¹

¹ Clinica Pneumologica – Seconda Università Degli Studi di Napoli

² UOC Broncologia Ospedale dei Colli- Monaldi

³ Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute - Università del Molise

*Corresponding author: dott.carlo.iadevaia@gmail.com

Riassunto

Il lipoma endobronchiale è un raro tumore benigno del polmone.

Spesso esordisce con la sintomatologia clinica una polmonite su base ostruttiva endobronchiale, tuttavia i sintomi clinici sono in genere aspecifici e sovrapponibili ad altri processi patologici polmonari.

Riportiamo il caso di un paziente di anni 68 con storia clinica di ACOS, giunto alla nostra osservazione per frequenti riacutizzazioni negli ultimi mesi della sua broncopneumopatia di base.

Abstract

Endobronchial lipoma is a rare benign tumor of the lung and the tracheobronchial tree.

Symptoms are late, not specific and similar to other lung disease. Usually, first clinical manifestation is recurrent pneumonia due to the degree of airway obstruction. We report a 68 years old man, admitted to our chest division for a high frequency in past months of acute exacerbation of the ACOS.

Parole chiave: ACOS, Lipoma endobronchiale, broncoscopia

Keywords: ACOS, Endobronchial lipoma, bronchoscopy

Introduzione

I tumori benigni dell'albero tracheobronchiale sono rari. I lipomi endobronchiali rappresentano 0.1%–0.4% di tutte le neoplasie bronchiali e sono neoplasie a lenta crescita (1).

Originano dal tessuto adiposo peribronchiale e sono scarsamente vascolarizzati (2).

Si riscontrano più frequentemente a livello dei bronchi principali con prevalenza dell'emisistema bronchiale destro.

Si riporta il caso di un paziente maschio di 68 anni con recente diagnosi di ACOS giunto alla nostra osservazione per episodi febbrili recidivanti (3).

Caso clinico

Si riporta il caso di un maschio di 68 anni, tabagista (pack year =100), affetto da ipertensione arteriosa in ottimale controllo clinico.

Il paziente è giunto alla nostra osservazione per episodi infettivi polmonari recidivanti da molti mesi associati a tosse produttiva e recente diagnosi di ACOS per cui praticava terapia inalatoria con broncodilatatori e steroidi.

All'ingresso riferiva dispnea da sforzo, tosse produttiva ed iperpiressia non regredita dopo molti cicli di terapia antibiotica empirica.

L'esame obiettivo evidenziava una riduzione del murmure vescicolare in regione basale sinistra. Gli esami ematochimici evidenziavano un rialzo degli indici di flogosi (VES 15mm/1h), leucocitosi neutrofila (WBC 15,53*10³ /ul), ipercreatininemia (1,7mg/dl).

L'esame spirometrico basale mostrava un moderato deficit ventilatorio ostruttivo parzialmente reversibile dopo salbutamolo 400mcg (tiffenau 65% prebd 75% post bd, fev1 pre bd 67% post bd 81%).

La radiografia del torace praticata all'ingresso mostrava un addensamento parenchimale in campo medio inferiore di destra.

Veniva quindi praticata una TC del torace (Figura 1) che evidenziava una consolidazione flogistica a genesi ostruttiva per la presenza di formazione ipodensa nel bronco lingulare con caratteristiche sensitometriche adipose.

La PET (Figura 2) confermava la presenza di addensamento in regione lingulare e peribronchiale inferiore con moderata attività metabolica (SUV max 3,98)

Il successivo esame fibrobroncoscopico (Figura 3) confermava la presenza di una vegetazione sferica, a superficie liscia, che occludeva il territorio della lingula sulla quale venivano effettuati prelievi multipli bioptici e TBNA intralesionale. La successiva analisi istopatologica confermava la genesi lipomatosa della lesione descritta.

In videofibrobroncoscopia ed assistenza anestesiológica e toracochirurgica veniva successivamente rimossa la suddetta lesione mediante ansa diatermica previ spot elettrocoagulativi in sede perilesionale disancorando la stessa dalla base di impianto e con successiva rimozione con pinza bioptica e ricanalizzazione della lingula.

Discussione

L'età media di insorgenza del lipoma endobronchiale è la sesta decade. Il fumo e l'obesità rappresentato comuni fattori di rischio.

I pazienti sono raramente asintomatici. I sintomi più frequenti sono tosse produttiva (86%), emottisi (22%), dispnea (22%). In 2/3 dei pazienti l'esordio clinico è quello di una polmonite su base ostruttiva (4-5-6).

La TC volumetrica consente una valutazione precisa della densità grassosa della lesione permettendo una accurata diagnostica. La diagnosi differenziale è da porre con il timolipoma, il liposarcoma, il teratoma e l'amartoma endobronchiale che può essere costituito da tessuto lipoideo oltre che osteocartilagineo.

La TC volumetrica con mezzo di contrasto è essenziale inoltre per la programmazione terapeutica (7).

La fibrobroncoscopia è necessaria sia come indagine ispettiva dell'albero tracheobronchiale che per la diagnosi citoistologica che per il successivo step terapeutico.

La terapia chirurgica è, invece, riservata a casi selezionati ovvero: dimensioni eccessive della neoplasia, lo sviluppo extrabronchiale o localizzazioni bronchiali di difficile accesso con le tecniche endoscopiche (8-9).

Conclusioni

Il lipoma endobronchiale rimane una neoplasia rara e di riscontro spesso occasionale.

La sintomatologia clinica è spesso sfumata e difficilmente distinguibile da quella espressa da una bronco pneumopatia cronica sottostante. Gli autori ritengono che la diagnosi di neoplasia endobronchiale debba essere presa in considerazione nella diagnostica differenziale in pazienti broncopneumopatici cronici che presentano scarso controllo dei sintomi e consolidazioni polmonari recidivanti nonostante una terapia antibiotica adeguata.

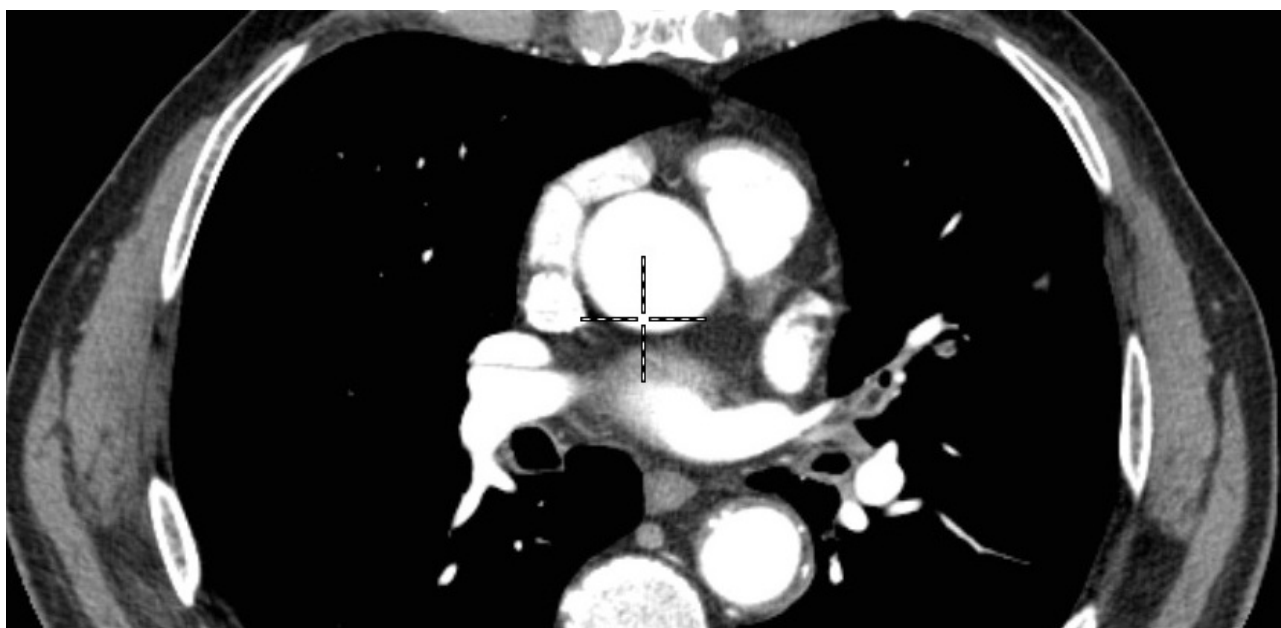


Figura 1: ostruzione endoluminale lingulare da neof ormazione ipodensa a densità grassosa

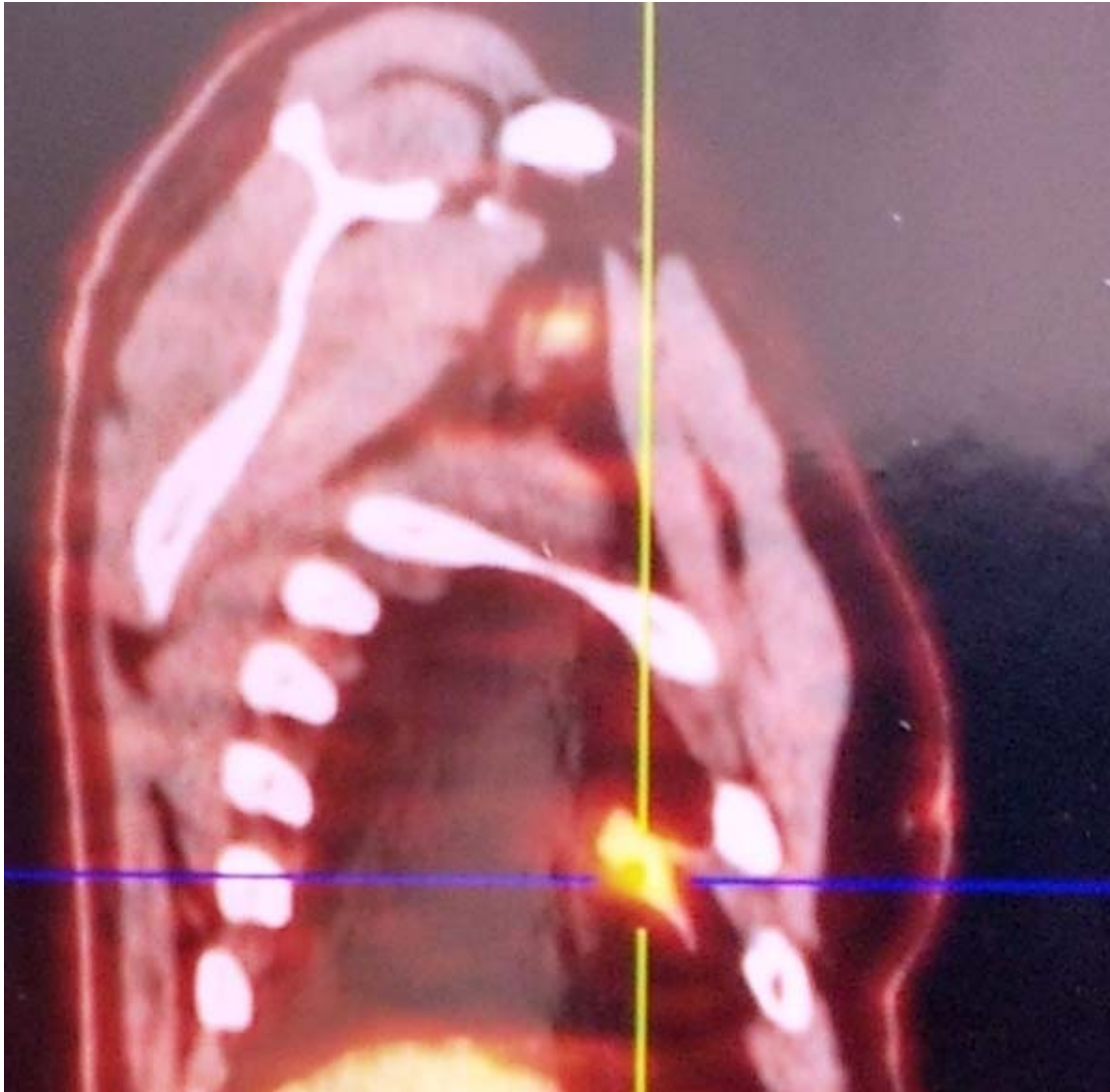


Figura 2: scansione coronale PET/TC- area di attività metabolica in regione lingulare



Figura 3: Vegetazione occludente in toto la lingua

Bibliografia

1. Guelbenzu Zazpe JJ, Ramírez Gil E, Vilá Mayo E .Talking about Endobronchial Lipoma. Arch Bronconeumol. 2014 Jul 21. pii: S0300-2896(14)00224-5
2. Boland JM1, Fritchie KJ, Erickson-Johnson MR et al. Endobronchial lipomatous tumors: clinicopathologic analysis of 12 cases wit molecular cytogenetic evidence supporting classification as "lipoma". Am J Surg Pathol. 2013 Nov;37(11):1715-21
3. Parulekar AD, Sharafkhaneh A, et al .The asthma COPD overlap Syndrome. Curr Allergy Asthma Rep. 2015
4. 4.Tronco Alves GR, Pasquali M, Da Silva RV. Et alet al .An infrequent cause of persistent cough: endobronchial lipoma. Ann Saudi Med. 2013 Nov-Dec;33(6):636-7
5. Rooijackers M et al.Endobronchial lipoma, an extremely rare benign tumour of the lung, mimicking asthma bronchiale. Acta Clin Belg. 2014 Jan-Feb;69(1):74-5.
6. Irani F,Kumar B. ,Reddy P, et al An endobronchial lipoma mimicking asthma and malignancy. Prim Care Respir J. 2010 Sep;19(3):281-3
7. Harris K, Dhillon S, Huang Met et al. Endobronchial lipoma: bronchoscopy, imaging and pathology Ther Adv Respir Dis. 2014 Oct;8(5):162-4.
8. Madan K, Agarwal R, Bal A et al. Bronchoscopic management of a rare benign endobronchial tumor. Rev Port Pneumol. 2012 Sep-Oct;18(5):251-4
9. Rodrigues AJ, Coelho D, Dias Júnior SA, et al.Minimally invasive bronchoscopic resection of benign tumors of the bronchi. J Bras Pneumol. 2011 Nov-Dec;37(6):796-800

Asma di difficile controllo in giovane donna con riscontro occasionale di sequestrazione polmonare intralobare

Difficult to treat asthma in a young patient with incidental diagnosis of intralobar lung sequestration

Carlo Iadevaia^{1*}, Angela Di Giorgio¹; Andrea Bianco², Gennaro Mazzearella¹

¹ Clinica Pneumologica - Seconda Università degli Studi di Napoli

² Dipartimenti Medicina e Salute -Università Degli Studi Del Molise

*Corresponding author: dott.carlo.iadevaia@gmail.com

Riassunto

Il sequestro polmonare è una malformazione polmonare caratterizzata da anomala irrorazione arteriosa sistemica e mancanza connessione con l'albero tracheobronchiale. Si riporta il caso clinico di una giovane donna, fumatrice con storia clinica di asma di difficile controllo caratterizzato da frequenti riacutizzazioni ed episodi infettivi durante l'adolescenza. La TC praticata ha evidenziato un sequestro polmonare intralobare dl polmone sinistro.

Abstract

Pulmonary Sequestration enclose a spectrum of congenital lung anomalies which comprises anomalous systemic arterial supply to the lungs and/or abnormal connection of one or more of the major components of lung tissue. We report a case of a 38 year old woman smoker with medical history characterized by difficult to treat asthma with frequent exacerbations and infections since childhood.

CT scan showed a PS of left lower lobe, supplied by an abnormal artery arising from supradiaphragmatic aortic diverticulum.

Parole chiave: Asma, Sequestro polmonare

Keywords: *Asthma, Lung sequestration*

Introduzione

Il sequestro polmonare è malformazione congenita descritta per la prima volta nel 1861 da Rektorzik. Deriva da un'anormale gemmazione dell'intestino cefalico primitivo e rappresenta una zona di parenchima polmonare senza connessione con l'albero bronchiale e le arterie polmonari. Distinguiamo il sequestro intralobare dal sequestro extralobare in cui il parenchima anomalo è contenuto in un suo rivestimento pleurico e il drenaggio venoso avviene attraverso vene sistemiche (1-2).

Caso clinico

Si riporta il caso di una giovane donna di 38 aa, tabagista, ipertesa in scarso controllo clinico, anamnesi di infezioni respiratorie recidivanti complicate da wheezing.

La paziente riferiva di essere affetta da asma bronchiale per cui era in terapia con associazione LABA/ICS.

Giunge alla nostra osservazione a seguito del riscontro occasionale di una consolidazione del lobo inferiore del polmone sinistro nel corso di accertamenti preoperatori per un fibroadenoma mammario. All'ingresso presso la nostra divisione riferiva la comparsa di febbre insorta nel mese precedente e non regredita dopo terapia antibiotica empirica. La paziente, inoltre riferiva tosse prevalentemente notturna con realativo peggioramento negli ultimi mesi in concomitana con gli episodi di iperpiressia. L'esame obiettivo evidenziava rantoli a piccole bolle basali a sinistra senza reperto di broncostenosi. Gli esami ematochimici evidenziavano un rialzo degli indici di flogosi (VES 46mm/1h) mentre l'emogasanalisi evidenziava una lieve ipossiemia (po2 76 mmhg, pco2 34 mmhg, pH 7,44, HCO3-25); l'esame spirometrico, infine, mostrava un moderato deficit ventilatorio ostruttivo già noto in anamnesi (Tiffenau prebd 66,7 post bd 76,7, FEV1 prebd 65% postbd 75%)

Il test ACT somministrato alla paziente all'ingresso presso la nostra UOC mostrava un punteggio di 16.

La fibrobroncoscopia mostrava segni endoscopici di flogosi a carattere acuto con secrezioni purulente dal lobo inferiore sinistro. Conservata la canalizzazione bronchiale a tutti i livelli.

Le indagini microbiologiche su espettorato e broncoaspirato selettivo lobo inferiore sinistro hanno dato esito negativo.

Lo studio TC volumetrico con mdc del torace invece mostrava un sequestro polmonare parziale del lobo inferiore con apporto arterioso da ramo aberrante aortico sovradiaframmatico proveniente da diverticolo simil aneurismatico (Figura 1 e 2).

La paziente è stata successivamente inviata a terapia chirurgica di sequestrectomia polmonare.

Il test ACT mostrava un punteggio di 10 a tre mesi dalla procedura chirurgica indice di una migliorato controllo dell'asma.

Discussione

Il sequestro polmonare rimane una patologia rara e non facile da riconoscere. È più frequentemente localizzato nel lobo inferiore di sinistra (2/3 dei casi).

Il sequestro interlobare è la forma più comune ed ha una frequenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine (6:1).

Può rimanere asintomatico e la diagnosi è spesso occasionale in corso di indagini radiologiche al torace. La sintomatologia insorge nei primi 20 anni di vita ed è caratterizzata da tosse, febbre e più raramente dolore toracico ed emoftoe (3). La TC con mdc è fondamentale nella diagnosi differenziale che comprende la TB, le polmoniti necrotizzanti e l'ascesso polmonare (4-5).

La nostra paziente riferiva dall'adolescenza frequenti episodi acuti respiratori etichettati sempre come riacutizzazioni asmatiche e trattati con terapia iniettiva steroidea; riferiva, inoltre, di non aver mai praticato indagini radiologiche in passato e questo ha sicuramente comportato un notevole ritardo diagnostico su una patologia già presente alla nascita.

Il follow up praticato dalla paziente a tre e sei mesi dopo terapia chirurgica di sequestrectomia (6-7) ha evidenziato un migliorato controllo dell'asma, l'assenza di riacutizzazioni e la scomparsa di febbre (8).

Conclusioni

L'asma è una patologia cronica ad andamento variabile nel tempo con lunghi periodi asintomatici ed improvvisi peggioramenti. Il controllo clinico della patologia non può prescindere, oltre che da una corretta terapia, anche da una attenta valutazione delle comorbidità. È nota l'associazione tra scarso controllo dell'asma e sinusite, malattia da reflusso gastroesofageo, bronchiectasie e malformazioni polmonari congenite.

Le comorbidità se non riconosciute, possono erroneamente far classificare l'asma come grave, resistente o refrattario alla terapia.

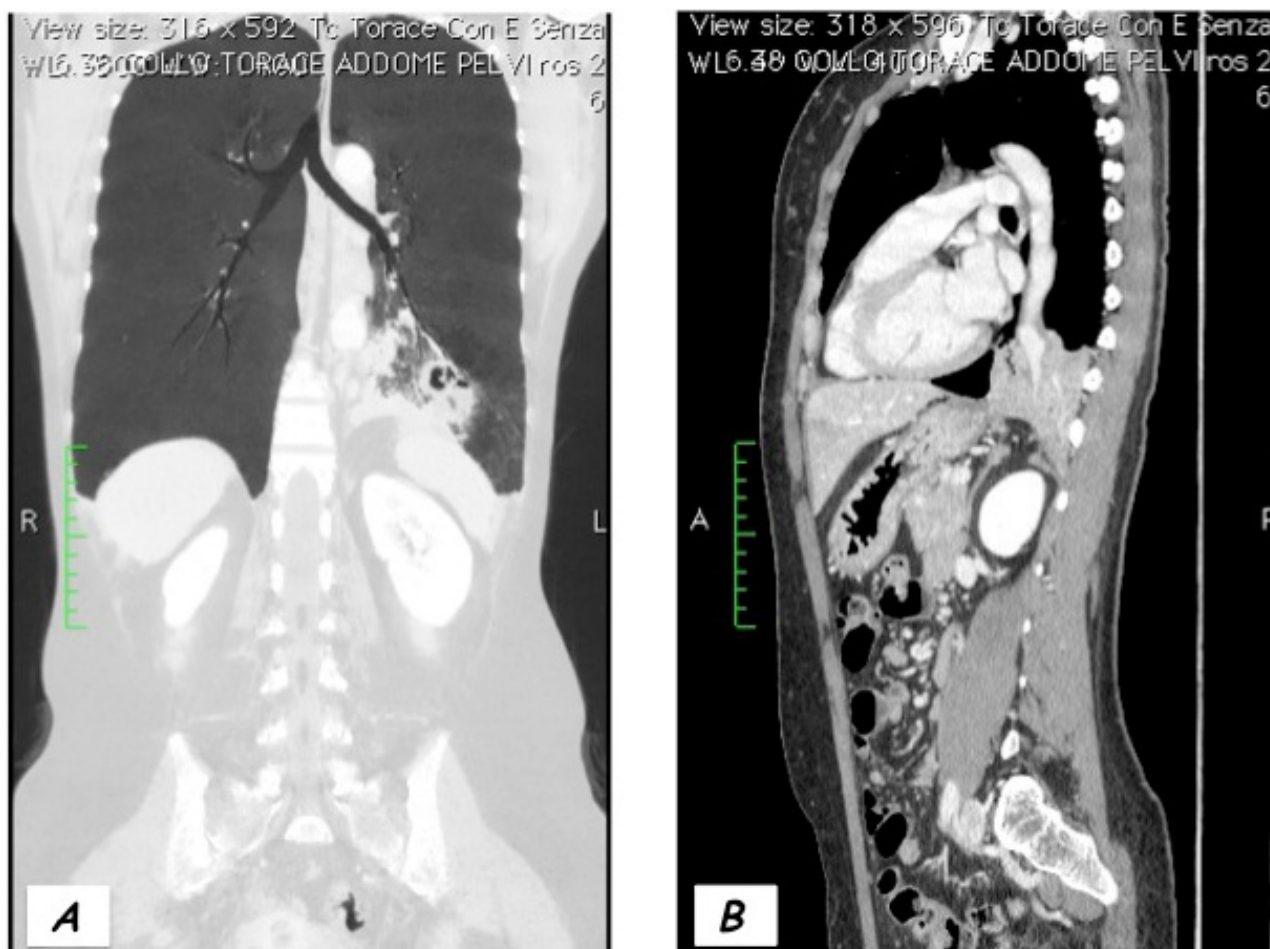


Figura 1 - scansioni TC sagittale e coronale – sequestrazione polmonare lobo inferiore sx

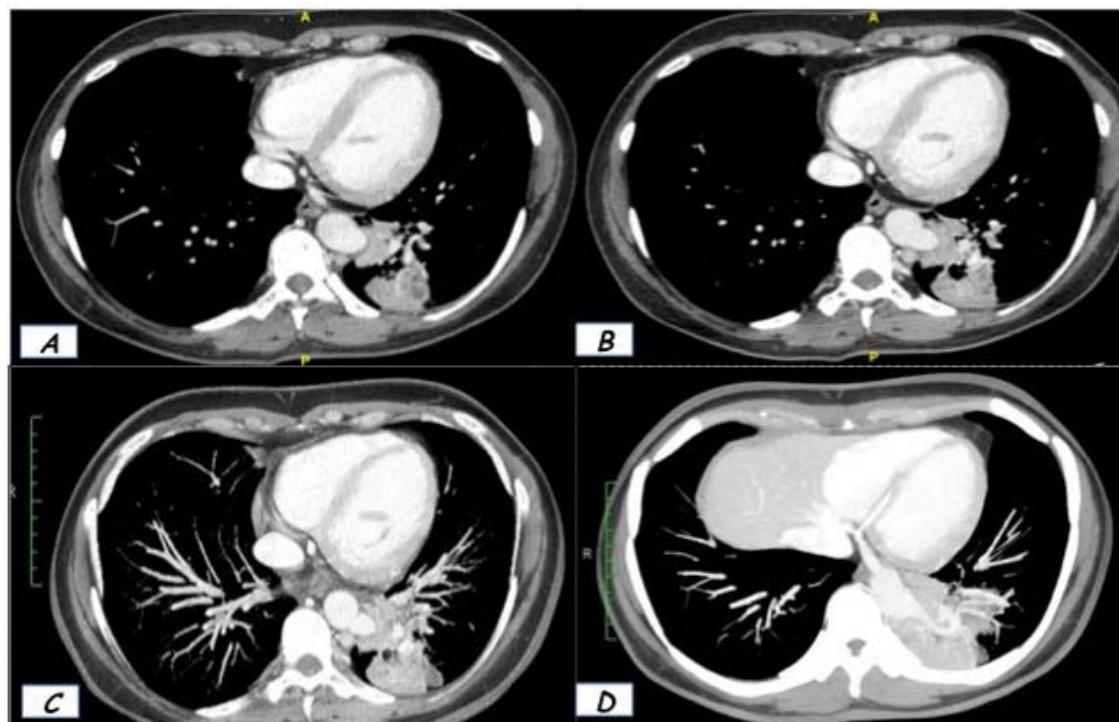


Figura 2 - scansioni TC finestra mediastinica (a-d) sequestrazione polmonare sinistra

Bibliografia

1. Clements BS, Warner JO. Pulmonary sequestration and related congenital bronchopulmonary-vascular malformations: nomenclature and classification based on anatomical and embryological considerations. *Thorax* 1987; 42:401-8.
2. Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol* 2011;37:259-71.
3. Gustafson RA, Murray GF, Warden HE, Hill RC, Rozar GE. Intralobar sequestration a missed diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 1989 Jun;47(6):841-7.
4. Kang M, Khandelwal N, Ojili V, et al. Multidetector CT angiography in pulmonary sequestration. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:926-32.
5. Fumino S, Iwai N, Kimura O, et al Preoperative evaluation of the aberrant artery in intralobar pulmonary sequestration using multidetector computed tomography angiography. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(10):1776–1779.
6. Gonzalez D, Garcia J, Fieira E, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in the treatment of intralobar pulmonary sequestration. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12 : 77-9.
7. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, et al. Surgical treatment of infected intralobar pulmonary sequestration: a collective review of patients older than 50 years reported in the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13 : 331-4.
8. Chung KF, et al. International ERS/ATS guideline on definition , evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1216

Steroidi inalatori e aspergilloso polmonare invasiva: una relazione pericolosa! *Inhaled steroids and invasive pulmonary aspergillosis: a dangerous relationship!*

Silvia Iovino* e Andrea Vianello

UOC Fisiopatologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria; Ospedale-Università di Padova

*Corresponding author: silvia_iovino@yahoo.it

Riassunto

Gli steroidi inalatori sono largamente utilizzati dai pazienti affetti da BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva. E' stato ipotizzato che essi abbiano un effetto immunosoppressivo e facilitino le infezioni respiratorie da specie di Aspergillo, in particolare l'insorgenza di Aspergilloso Polmonare Invasiva (IPA). Sporadici casi di IPA in corso di terapia steroidea inalatoria sono stati finora descritti. Viene riportato il caso di un uomo di 76 anni, sottoposto a trattamento steroideo inalatoria per oltre tre anni, che ha sviluppato un'IPA ad esito letale. Non è stato individuato alcun altro agente immunosoppressivo concomitante.

Abstract

Inhaled corticosteroids are widely used in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It has been suggested that such therapy may have an immunosuppressive action and favour the occurrence of Aspergillus spp infections, particularly Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA). In the present case, a 76-year-old man treated with inhaled corticosteroids for over 3 years developed IPA. No other immunosuppressive factor was found. To our knowledge, only a few cases of IPA in such patients have been described in the literature.

Parole chiave: Aspergilloso Polmonare Invasiva; BPCO; Steroide inalatorio

Keywords: *Invasive Pulmonary Aspergillosis; COPD; Inhaled steroid*

Introduzione

L'Aspergilloso Polmonare Invasiva (IPA) è una grave infezione opportunistica, generalmente letale, causata da varie specie di Aspergillus: il micete viene inalato sotto forma di conidi che conducono alla crescita di ife e all'invasione dei vasi sanguigni del polmone, con necrosi emorragica, infarto e potenziale disseminazione ad altri siti (1).

L'IPA colpisce primariamente il paziente immunocompromesso; i principali fattori di rischio sono rappresentati da: neutropenia prolungata (>3 settimane), trapianto di organi solidi (in particolare polmone) e di cellule staminali emopoietiche, neoplasie ematologiche, immunodeficienza congenita o acquisita e trattamento con farmaci immunosoppressori (2). Raramente sono stati descritti casi di IPA in pazienti immunocompetenti o con lieve immunodepressione, in particolare in soggetti alcolisti oppure affetti da malattie epatiche croniche, chetoacidosi diabetica, sarcoidosi ed ustioni (3).

Nel corso degli ultimi dieci anni la BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) ha evidenziato una significativa, seppure rara, associazione con l'insorgenza di IPA; vi è unanime consenso nel

considerare estremamente sfavorevole la prognosi dei pazienti con COPD che sviluppino tale infezione (4-7).

La terapia steroidea orale e/o endovenosa, comunemente assunta in fase di esacerbazione, viene concordemente ritenuta un fattore potenzialmente predisponente all'insorgenza di IPA nella BPCO (8). Vi sono sporadiche segnalazioni che ipotizzano che anche la terapia steroidea assunta per via inalatoria rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di IPA, in conseguenza dei suoi effetti locali e sistemici (9-11).

Riportiamo di seguito il caso di un paziente affetto da BPCO in trattamento con terapia steroidea inalatoria che ha sviluppato una forma letale di IPA.

Caso clinico

Il giorno 7/10/2014 un uomo di 76 anni viene ammesso alla Sezione di Terapia Intensiva Respiratoria del Reparto di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Padova per l'insorgenza di Insufficienza Respiratoria Acuta in portatore di addensamento polmonare destro di recente comparsa, associata ad instabilità emodinamica in fibrillazione atriale (FA) ad alta risposta ventricolare.

Si tratta di un ex-fumatore (40 pack years), con pregressa esposizione occupazionale (ha lavorato come falegname). E' affetto da BPCO, stadio B GOLD: la malattia è stata diagnosticata nel 2011 e da allora il paziente viene sottoposto a regolare follow-up ambulatoriale pneumologico. In data 27/05/14, ha eseguito una spirometria globale con riscontro di moderato deficit ventilatorio di tipo ostruttivo non reversibile dopo somministrazione di broncodilatatore (FEV1/FVC=65%, FEV1= 1.76L, 62% predetto; FEV1 post-BD 1.86L) ed un'emogasanalisi arteriosa, risultata nei limiti di norma. In tale occasione riferiva condizioni cliniche stabili, caratterizzate da lieve dispnea da sforzo e tendenza all'ingombro secretivo bronchiale; da circa tre anni fa uso di regolare terapia broncodilatatrice e steroidea inalatoria; quest'ultima viene assunta al dosaggio convenzionale tramite nebulizzazione (flunisolide: 1mg per due volte/die), in quanto tale modalità risulta meglio tollerata. E' inoltre affetto da ipertensione arteriosa in trattamento e FA cronica in terapia anticoagulante orale. Non riporta storia di infezioni ricorrenti.

In data 19/09/14, in seguito a comparsa di dolore al fianco destro, associato a febbre, dispnea ingravescente e cardiopalmo, il paziente si era recato al Pronto Soccorso dove aveva eseguito Rx-torace che non evidenziava alterazioni pleuro-parenchimali. Ricoverato in un reparto medico a causa del persistere della sintomatologia algica e della comparsa di paraplegia agli arti inferiori, eseguiva Rx della colonna dorso-lombare che riscontrava: "riduzione in altezza dei corpi vertebrali di D6 e D7 che presentano profili irregolari". Veniva quindi sottoposto a TC torace che evidenziava: "Presenza di tessuto solido al mediastino posteriore tipo colata, con qualche minuta areola liquida nel contesto, determinante lisi del corpo vertebrale di D6 e coinvolgimento anche dello spazio intersomatico sottostante; quadro di micronodulia diffusa ad entrambi i polmoni, nodulo di 12 mm al segmento linguare inferiore e sottile falda pleurica bilaterale con modesta atelettasia consensuale". Una successiva RMN del rachide dorsale risultava suggestiva di lesione spondiloliscitica medio-dorsale. Nel sospetto di una sottostante affezione neoplastica il paziente veniva sottoposto ad agobiopsia TC guidata di D6, che tuttavia metteva in rilievo un quadro di flogosi cronica aspecifica. Allo stesso modo, la successiva biopsia transbronchiale effettuata in corso di tracheobroncoscopia non risultava diagnostica. Nonostante l'esame microbiologico sull'aspirato bronchiale fosse risultato negativo, in seguito a parere del consulente infettivologo veniva intrapresa terapia con rifampicina, nel sospetto

di infezione polmonare micobatterica con coinvolgimento vertebrale. Nei giorni successivi le condizioni cliniche del paziente peggioravano, con aggravamento della dispnea ed insorgenza di ipossiemia e per tale motivo veniva trasferito nel nostro Reparto.

All'ingresso appare dispnoico, tachipnoico, sofferente; lo stato di nutrizione è buono (BMI: 25.1). Presenta una notevole ipossiemia, che viene corretta mediante ossigenoterapia supplementare tramite maschera di Venturi con FiO₂ del 50% (pH 7.54, PaCO₂: 31 mm Hg, PaO₂: 67 mm Hg, e PaO₂/FIO₂: 134). In considerazione dell'accentuarsi dell'ipossiemia e della necessità di ossigenoterapia ad elevati flussi viene quindi sottoposto a trattamento con sistema Optiflow TM regolato al flusso di 60 L/min e FiO₂ 60%. Esegue TC torace urgente che evidenzia: "Riduzione di spessore della colata tissutale mediastinica posteriore; presenza, in regione apicale polmonare destra, di estesa area di addensamento tissutale disomogeneo di circa 9 cm in stretta contiguità con il processo mediastinico, con ampie aree di necrosi colliquativa al suo interno, oltre a due formazioni tondeggianti con analoghe caratteristiche densitometriche di circa 28 e 26 mm al segmento apicale del lobo inferiore destro; il lobo inferiore sinistro risulta completamente addensato con aspetti di broncogramma aereo" (vedi fig.1).

La conta leucocitaria globale e differenziale risulta nei limiti di norma. Vengono condotte una serie di indagini microbiologiche che evidenziano:

- positività per anticorpi anti-CMV; CMV-DNA in numero elevato di copie (>50.000);
- positività alla ricerca diretta di Ag pneumococcico urinario;
- crescita di *Stenotrophomonas Maltophilia* sull'aspirato bronchiale;
- negativa la ricerca dell'Antigene aspergillare sul sangue e sull'aspirato bronchiale.

Tenuto conto di ciò e del quadro clinico ingravescente, con ricomparsa di febbre e peggioramento degli indici di flogosi, viene intrapresa terapia antivirale con ganciclovir (5 mg/kg x 2vv/die), in aggiunta alla politerapia antimicrobica già in atto (rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazolo, tigeiclina, meropenem, fluconazolo).

Il 10/10/2014, in seguito all'ulteriore deterioramento degli scambi respiratori (pH 7.34, PaCO₂: 53 mm Hg, PaO₂: 66 mm Hg, PaO₂/FIO₂: 66) e alla comparsa di notevole instabilità emodinamica, il paziente viene sottoposto ad Intubazione Tracheale e Ventilazione Meccanica Invasiva; si rende inoltre necessario il ricorso a supporto inotropo (noradrenalina + dopamina). In seguito alla comparsa di Insufficienza Renale Acuta con oligoanuria, viene attivato il trattamento con Emofiltrazione Veno-Venosa Continua. Nonostante tali provvedimenti, il giorno 11/10/2014 il paziente decede.

Viene quindi sottoposto ad esame autopico che evidenzia: "Quadro di broncopolmonite pentalobare con caverna al polo superiore del polmone destro; diffusi noduli biancastri intraparenchimali e subpleurici suggestivi per aspergillosi diffusa con reperto di angioinvasione micotica; a carico del miocardio e del parenchima renale si evidenziano ascessi comprendenti spore e ife di aspergillo" (vedi fig.2).

Successivamente al decesso perviene il risultato di un ulteriore esame colturale dell'aspirato bronchiale, che evidenzia la crescita di *Aspegillus Fumigatus*.

Sulla base di tali dati si conclude per la diagnosi di Aspergillosi Polmonare Angioinvasiva quale causa del decesso.

Discussione

Il paziente affetto da BPCO che assuma terapia steroidea sistemica presenta un'aumentata suscettibilità verso l'infezione da *Aspergillus*. Tale fenomeno è stato ricondotto all'inibizione dell'attività fungicida dei macrofagi alveolari e dei granulociti neutrofilici, come pure alla riduzione della risposta proliferativa e della produzione di citochine da parte dei linfociti T-Helper (7,8). Il rischio di infezione è accresciuto dalla concomitante alterazione della clearance muco-ciliare, dovuta al danno diretto del fumo di tabacco ed al ripetersi degli episodi di esacerbazione (12). Come effetto di ciò, un'ampia revisione della letteratura ha riportato che la BPCO può essere considerata la condizione predisponente all'IPA in circa l'1.3% dei casi fatali (13).

Il possibile ruolo degli steroidi inalatori nel promuovere l'infezione da *Aspergillus* nella BPCO è tuttora dibattuto e le segnalazioni in letteratura sono sporadiche (9-11). Per tale ragione, il caso che abbiamo riportato risulta importante, in quanto evidenzia quale unica possibile causa di immunosoppressione la terapia steroidea topica. E' stato ipotizzato che gli steroidi inalatori esercitino un'azione immunosoppressiva deprimendo localmente la funzione dei neutrofilici e macrofagi alveolari (14); inoltre, è stato dimostrato che tali farmaci stimolano la crescita di *Aspergillus fumigatus* in vitro, mediante un legame con le proteine prodotte dal micete (8). E' inoltre interessante sottolineare che nel nostro caso l'effetto proattivo si è verificato al dosaggio convenzionale della terapia steroidea assunta dal paziente.

In conclusione, la nostra segnalazione si aggiunge alle emergenti evidenze che gli steroidi inalatori possono rappresentare un fattore di rischio per immunosoppressione ed infezione da *Aspergillus* negli individui con BPCO: il medico che prescriva tali farmaci non può ignorare questa pericolosa relazione!

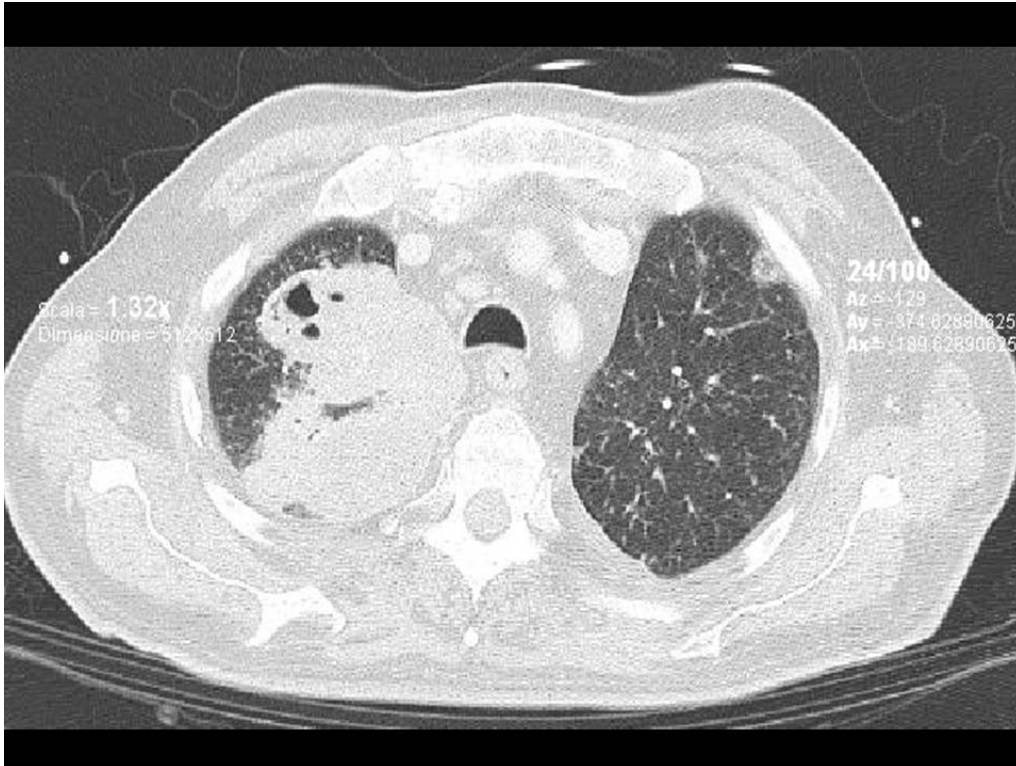


Fig.1: TC torace che dimostra esteso addensamento disomogeneo con aree di necrosi colliquativa a carico del lobo superiore del polmone destro

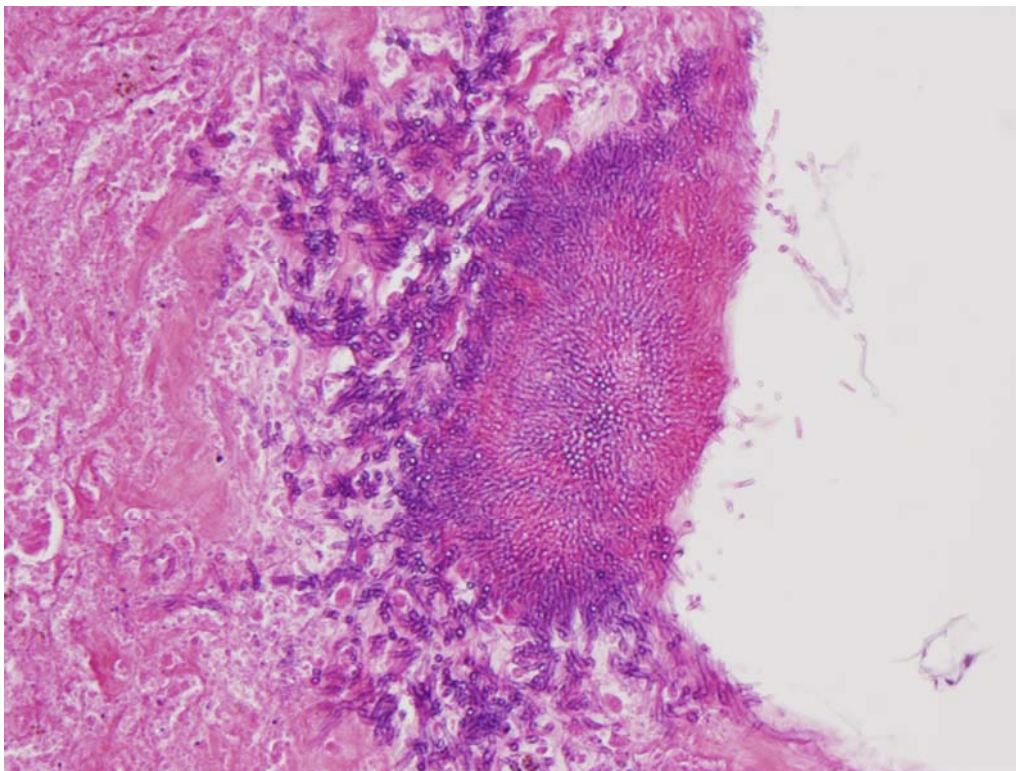


Fig.2: Parenchima polmonare con necrosi, emorragia e ife aspergillari

Bibliografia

1. Kristan SS., Kern I, Music E. Invasive pulmonary aspergillosis. *Respiration* 2002;69: 521-5
2. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99
3. Patterson TF, “Aspergillus species,” in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell GL, Bennet JE, and Dolin R, Eds., pp. 3241–3256, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, USA, 7th edition, 2010
4. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782-800
5. Ader F, Nseir S, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease : an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:427-9
6. Ali ZA, Ali AA, Tempest ME et al. Invasive pulmonary Aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease in an immunocompetent patient. *J Postgrad Med* 2003; 49:78-80
7. Aucott JN. Glucocorticoids and infection. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:655–70
8. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone enhanced growth of *Aspergillus* spp: implications for pathogenesis. *Microbiology*. 1994;140:2475-9
9. Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000;343:586
10. Peter E, Bakri F, Ball DM, et al. Invasive pulmonary filamentous fungal infection in a patient receiving inhaled corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;36:54-6
11. Barouky R, Badet M, Saint Denis M et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis. *Eur J Intern Med* 2003;14:380-2
12. Ramos FL, Krahnke JS, Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:139-50
13. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358-66
14. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:941–55

Un caso clinico di BPCO con enfisema polmonare da deficit di α 1-antitripsina sottoposto a trapianto polmonare: problemi ancora aperti

A case report of COPD with emphysema in a patient with alpha-1 antitrypsin deficiency underwent lung transplantation: open problems

Sofia Karamichali*

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia, Ospedale san Martino Genova

*Corresponding author: sofia.karamichali@yahoo.it

Riassunto

La broncopneumopatia cronica ostruttiva deriva da uno squilibrio tra fattori lesivi per il polmone e meccanismi protettori endogeni. Viene descritto il caso clinico di un uomo di 54 anni con BPCO diagnosticata 15 anni fa, ricoverato presso il nostro reparto per una polmonite. Durante il ricovero veniva diagnosticato il deficit enzimatico di α 1-antitripsina ed è stata valutata l'ipotesi di terapia sostitutiva. Il livello di gravità funzionale del nostro paziente (FEV1 24%) escludeva il ricorso al trattamento enzimatico sostitutivo. Considerando il contesto clinico complessivo, il paziente veniva avviato a valutazione per eventuale trapianto polmonare risultando eleggibile e veniva successivamente sottoposto con successo a trapianto polmonare bilaterale.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease caused by the imbalance between factors harmful to the lungs and endogenous protective mechanisms. We describe the clinical case of a 54 year old man with COPD diagnosed 15 years ago, he was admitted to our department for pneumonia. During hospitalization it was diagnosed enzyme deficiency of α 1-antitrypsin and was valued the possibility of replacement therapy. The level of functional severity of our patients (FEV1 24%) ruled out the use of enzyme replacement treatment. Considering the overall clinical context, the patient started to be evaluated for possible lung transplantation resulting eligible and he was subsequently underwent successful bilateral lung transplant.

Parole chiave: BPCO, deficit α 1-antitripsina, terapia sostitutiva, trapianto polmonare

Keywords: COPD, α 1-antitrypsin deficiency, replacement therapy, lung transplantation

Introduzione

Sebbene il fumo sia il fattore di rischio meglio studiato della BPCO, è tuttavia sempre importante ricordare che, seppure non frequentemente, possono presentarsi casi di malattia nei quali il meccanismo patogenetico prevalente è diverso. In altri termini, considerando che la malattia deriva da uno squilibrio tra fattori lesivi per le strutture polmonari e fattori difensivi endogeni preposti alla neutralizzazione dei primi, è vero che, usualmente la malattia insorge per predominanza dei fattori lesivi, ma è anche noto che in una minoranza dei casi il danno derivi da riduzione o mancanza di meccanismi protettivi endogeni. In questa seconda categoria patogenetica, il fattore di rischio meglio documentato è il deficit ereditario di alfa -1 antitripsina (AAT), una globulina sintetizzata dagli

epatociti che appartiene alla famiglia degli inibitori delle proteasi che blocca l'attività dell'elastasi e di altre proteasi. Il deficit di AAT è una malattia genetica riconosciuta [1]. La ridotta o assente attività della proteina consente la distruzione progressiva da parte delle proteasi dell'impalcatura del polmone. Sono presenti 3 fenotipi elettroforetici: PiMM, PiMZ e PiZZ. Il primo è quello normale, il secondo è l'eterozigote con livelli di AAT pari al 60% circa, mentre l'omozigote PiZZ ha livelli di AAT intorno al 10-15% del normale. Si ritiene che il deficit di AAT sia diagnosticato solo in circa il 5% delle persone affette da questa malattia. Di conseguenza un elevato numero di pazienti va incontro allo sviluppo di BPCO con un rapido declino della funzionalità respiratoria, tale da richiedere quale unica opzione terapeutica, il trapianto polmonare.

Caso clinico

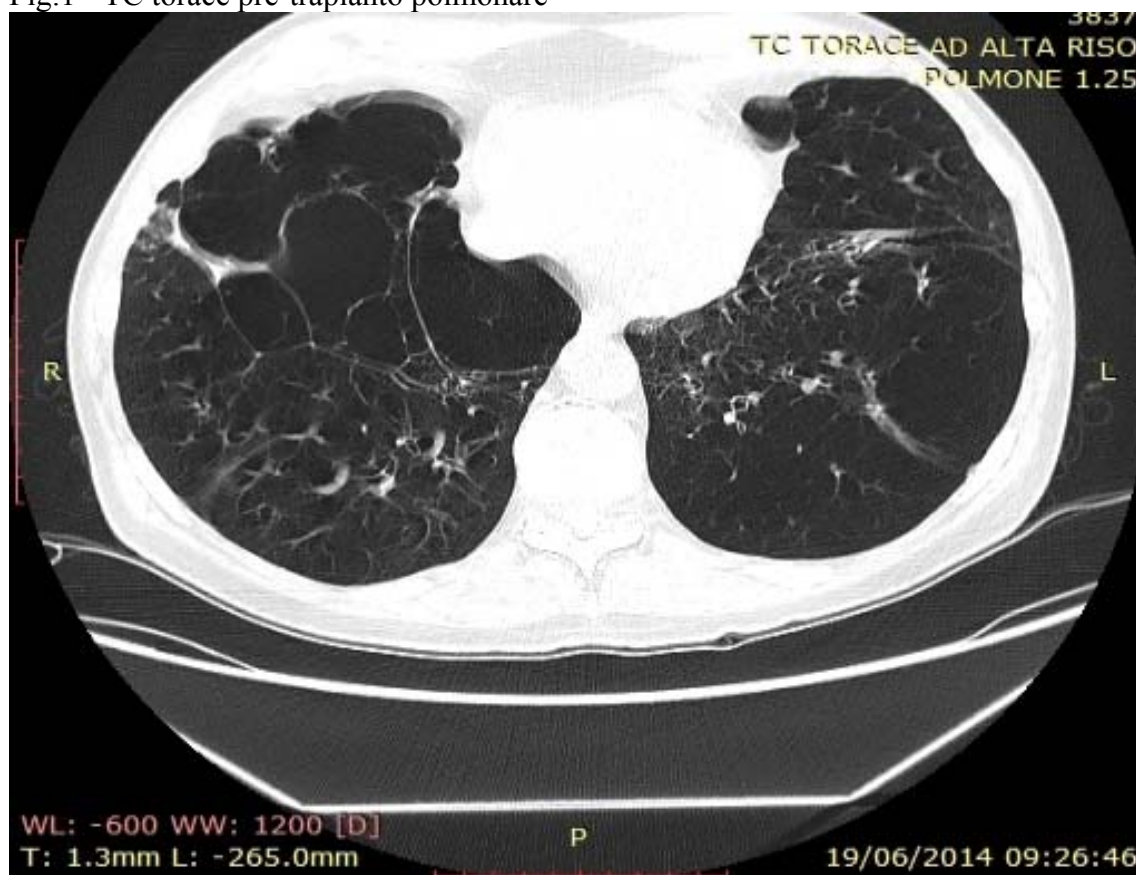
Uomo di 54 anni, ex forte fumatore, impiegato. In anamnesi: BPCO diagnosticata 15 anni prima con enfisema polmonare, frequenti riacutizzazioni (3/anno), ipertensione arteriosa. Il paziente veniva trasferito presso il nostro reparto per la prima volta a Giugno 2014, proveniente dal reparto di Malattie Infettive dove era ricoverato per polmonite del lobo superiore destro.

All'ingresso in reparto il paziente si presentava apiretico, tachipnoico a riposo, con SPO₂ 89% in aria ambiente. L'esame obiettivo toracico evidenziava emitoraci iperespansi ed iperfonesi plessica a livello degli apici polmonari. All'auscultazione il murmure vescicolare si presentava diffusamente e fortemente ridotto. Gli esami ematochimici evidenziavano lieve aumento degli indici di flogosi aspecifica.

Durante la degenza sono stati eseguiti:

- TC torace ad alta risoluzione (Fig.1): diffuse alterazioni enfisematose di tipo panlobulare con distrofia bollosa caratterizzata da voluminose bolle bilaterali, le maggiori con diametro max. di 7.5 cm. Concomita lieve addensamento del lobo superiore di destra. Alcuni linfonodi di 13 mm di diametro massimo in sede peribronchiale a destra.
- Spirometria con tecnica pletismografica: anomalia spirometrica ostruttiva di grado molto grave con iperdistensione ed intrappolamento d'aria non reversibile dopo broncodilatatore: FEV₁: 0.80L (24%), FVC 2.50 L (61%), IT 32%, TLC 9.08 L (140 %), VC 2.50 L (59%), RV 6.59 L (304%), DLCO 8.6(30%) ml mmHg/min . Precedenti spirometrie avevano rilevato FEV₁ di 1.04 L (28%) nel 2013, FEV₁ 0.92 L (26%) nel 2012, FEV₁ 1.13L (30%) nel 2010.
- EGA in aria ambiente: pH 7.41, PO₂ 55 mmHg, PCO₂ 37 mmHg, HCO₃ 23.6 mmol/l, SO₂ 90%.
- Dosaggio Alfa 1 antritripsina: 0.137 g/l (0.900-2.000)
- 6MWT con 02 3 l/min: metri percorsi: 248 (38% del predetto), desaturazione a 77 % dopo 3 minuti.
- Ecocardiogramma: ventricolo sinistro di normali dimensioni. Conservata funzione contrattile. Ventricolo destro dilatato. PAPs 48 mmHg.
- Cateterismo cardiaco destro e sinistro: ipertensione polmonare pre-capillare di grado lieve (PAPmedia 32 mmHg). Malattia coronarica (IVA prossimale stenosi 50%, CD dx prossimale stenosi 40%.

Fig.1 - TC torace pre-trapianto polmonare



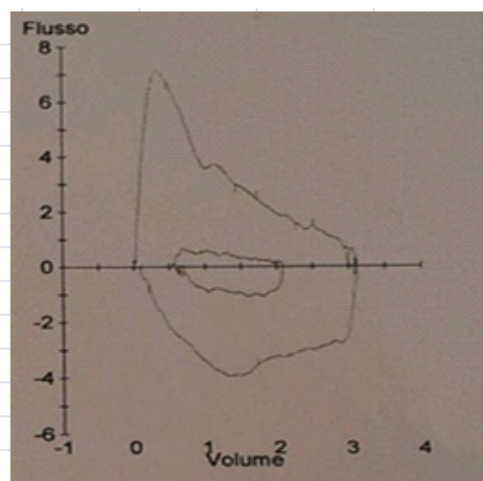
Alla luce della diagnosi del deficit di AAT, avevamo considerato l'ipotesi di terapia sostitutiva. Tuttavia, le linee guida ATS/ERS raccomandano il trattamento cronico sostitutivo solo in soggetti con carenza congenita di inibitore dell'alfa 1- proteinasi con danno funzionale di grado moderato (FEV1 35-60%) [2]. Il livello di gravità funzionale del nostro paziente (FEV1 24%) escludeva il ricorso al trattamento enzimatico sostitutivo [3-4-5]. Pertanto, il paziente veniva avviato al solo trattamento sintomatico della malattia compresa OLT. Inoltre, considerando il contesto clinico complessivo, era avviato a valutazione per eventuale trapianto polmonare presso il Centro Trapianti dell'ospedale Molinette di Torino, risultando eleggibile.

Dopo un periodo di 5 mesi, durante il quale il paziente ha avuto numerosi episodi di riacutizzazione ed ulteriore decremento funzionale non reversibile (FEV1 19% del predetto), a Gennaio 2015 è stato sottoposto con successo a trapianto polmonare bilaterale.

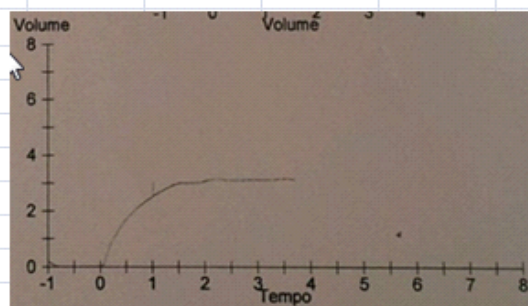
A distanza di 4 mesi dall'intervento, i dati funzionali del paziente sono riportati nelle figure sottostanti.

Tab 1. Spirometria post-trapianto

ESPIRATORIA				
		Ref	PRE Meas	PRE %Ref
FVC	Litri	3.82	3.13	82
FEV1	Litri	3.08	2.55	83
FEV1/FVC	%	77	82	105
FEV1/SVC	%	83	82	98
FEF25-75%	L/sec	3.60	2.22	62
FEF75%	L/sec	1.59	1.34	85
PEF	L/sec	8.02	7.13	89
FEF50%	L/sec	4.27	2.56	60
IC	Litri		1.73	
VC	Litri	3.96	3.13	79



INSPIRATORIA				
		Ref	PRE Meas	PRE %Ref
FIVC	Litri	3.82	3.04	80
FIV1	Litri		2.71	
FEF/FIF50			0.71	
FEV1/FIV1			0.94	
PIF	L/sec		3.94	



Tab.2 Test 6 Minuti Post Trapianto

6MWT								
		PA	SpO2	FC	FR	FiO2	BorgD	BorgFM
A riposo		130/80	97%	69	12	AA	O	O
↑↓↑↓↑↓	1'		95%	92		AA		
↑↓↑↓↑↓	2'		97%	106		AA		
↓↑↓↑↓↑	3'		95%	107		AA		
↓↑↓↑↓↑	4'		96%	112		AA		
↑↓↑↓↑↓	5'		96%	112		AA		
↑↓↑↓↑↓	6'	210/100	94%	113	24	AA	O	1
Dopo 5'		130/90	97%	80	12	AA	O	O
Distanza predetta max		Distanza predetta min		Distanza percorsa		% del predetto		
644,89		491,89		530		82,18%		
Metri 530		Pause/arresto: NO						
SpO2 min 94%		FC max 113		Aria Ambiente				
FR max 24		PA max 200/100		Borg mod D/FM : 1				

Discussione

Negli ultimi 25 anni sono notevolmente cresciute le conoscenze scientifiche riguardanti gli aspetti biologici del deficit di AAT, con importanti ricadute terapeutiche da quando disponibile la terapia sostitutiva [6-7]. Tuttavia, nonostante tutto questo, molto spesso il deficit enzimatico resta misconosciuto per una bassa propensione dei clinici, specie se di area non pneumologica, ad avviare la ricerca del deficit e di ritenere sufficiente per la cura del paziente una generica diagnosi di BPCO. Con questo atteggiamento, si privano di fatto i pazienti portatori del deficit dell'unico trattamento efficace nel prevenire la progressione del danno [8-9].

Il caso del nostro paziente rappresenta un tipico esempio di questa condizione di superficialità clinica nell'approccio alla BPCO. La diagnosi del deficit è stata posta solo quando il danno funzionale era estremamente severo, tale da non consentire neppure al paziente l'accesso all'unico trattamento che avrebbe potuto, se instaurato precocemente, modificare in modo rilevante la progressione della sua malattia [10].

Pertanto, la prima riflessione che emerge dall'analisi del nostro caso riguarda la assoluta necessità di promuovere da parte delle Società Scientifiche Pneumologiche la conoscenza del problema presso gli operatori sanitari, specie di ambito internistico non specialistico respiratorio e di Medicina Generale, affinché venga ricercato il deficit con maggiore frequenza, particolarmente in casi nei quali, per la giovane età del paziente o per la sproporzione tra il livello di esposizione al fumo ed il danno polmonare, appaia insufficiente una generica diagnosi di BPCO priva di tipizzazione fenotipica per l'attività antiproteasica.

Il secondo importante punto di discussione è l'uso della terapia sostitutiva in pazienti con deficit di α_1 antitripsina sottoposti a trapianto polmonare. Le linee guida ATS/ERS non raccomandano la

terapia con inibitore dell'alfa 1 proteinasi umano, a causa di insufficiente evidenza clinica, ma questo potrebbe non essere vero per tutti i pazienti. Infatti, un recente studio di Banga et al [11], ha confrontato i risultati di singolo e doppio trapianto in pazienti con COPD senza (231 casi) e con deficit di AAT (45 casi.) Gli Autori non avevano riscontrato differenze per quanto riguardava mortalità, numero di riacutizzazioni e declino funzionale nei due gruppi di pazienti. Tuttavia, il declino del FEV1 nei pazienti con deficit AAT sottoposti a trapianto bilaterale era più rapido rispetto a quelli senza deficit. L'ipotesi formulata dagli Autori era che nel gruppo di pazienti con singolo trapianto erano più numerosi i soggetti che avevano proseguito la terapia sostitutiva rispetto al gruppo con doppio trapianto, mantenendo pertanto un effetto protettivo.

Analoghe riflessioni emergono anche dalle osservazioni di Teschler [12], che riporta una casistica personale di 4 casi di pazienti con deficit AAT sottoposti a trapianto polmonare bilaterale, descrivendo risultati positivi del trattamento enzimatico in due di essi, nei quali il deterioramento clinico e funzionale post trapianto era stato controllato solo dopo il ripristino della terapia con AAT sospesa dopo il trapianto.

In conclusione, il caso del nostro paziente offre spunti di riflessione su due diverse tematiche connesse al tema del deficit di AAT. Le risposte al secondo punto che abbiamo individuato emergeranno con studi post trapianto suggeriti da quanto emerso dalla osservazione di casi sporadici come quelli che abbiamo ricordato. Le soluzioni al primo punto di discussione, apparentemente il più semplice da risolvere, potranno scaturire solo da un intenso sforzo formativo mirato a rendere meno abitudinario e generico l'atteggiamento dei medici nei confronti della BPCO.

Bibliografia

1. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group: Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49–59. 1.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
3. Stoller JK, Aboussouan LS: Alpha1-Antitrypsin deficiency : intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004; 59: 708–712.
4. Wilke A, Grohé C. Prospektive Untersuchung et al: Alpha-1-Antitrypsinmangelsyndrom unter i.v. Prolastin-Heimtherapie [Prospective evaluation of clinical parameters of AAT patients with i.v. prolactin therapy in a homecare setting]. *Pneumologie* 2013; 67: 545–550.
5. Stockley RA, Turner AM. α -1-Antitrypsin deficiency: clinical variability, assessment, and treatment. *Trends Mol Med* 2014; 20: 105–115.
6. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al: Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316: 1055–1062
7. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of α 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1468–1472.
8. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345–1353.
9. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, et al. Therapeutic efficacy of α -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010; 11: 136.
10. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al: alpha1 antitrypsin (a1aT) preserves lung density in homozygous alpha1 antitrypsin deficiency (a1atd): a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187, A6069.
11. Banga A, Gildea T, Rajeswaran J, et al: The natural history of lung function after lung transplantation for α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 274–281
12. H. Teschler : Long-term experience in the treatment of α 1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy *Eur Respir Rev* March 1, 2015 vol. 24 no. 135 46-51

Nuove prospettive per l'asma resistente: anticorpi monoclonali e terapia personalizzata

New perspectives for resistant asthma: monoclonal antibodies and personalised therapy

Donato Lacedonia*, Laura Bergantino, Giovanna Elisiana Carpagnano, Maria Pia Foschino Barbaro

S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Foggia

*Corresponding author: donatolacedonia@gmail.com

Riassunto

Anche se la maggior parte dei pazienti con asma può essere trattata efficacemente con i farmaci attualmente disponibili in commercio, esiste un gruppo di pazienti che resta non controllato, nonostante il miglior trattamento possibile. Il nostro caso clinico riguarda una giovane donna affetta da asma grave dipendente dall'uso di corticosteroidi sistemici. Abbiamo seguito la paziente da novembre 2012 ad oggi, sottoponendola a terapia con due nuovi farmaci biologici antiasmatici attualmente in sperimentazione. I benefici ottenuti rendono indispensabile la precisa caratterizzazione dei pazienti per poter individualizzare la terapia.

Abstract

Although the majority of patients with asthma can be effectively treated with the drugs currently available on the market, there exists a group of patients who remain uncontrolled despite the best possible treatment. Our clinical case involves a young woman suffering from severe asthma dependent on the use of systemic corticosteroids. We've followed the patient from November 2012 to date, subjecting her to treatment with new biologic drugs currently in clinical asthma. The positive outcomes make it essential to the accurate characterization of patients to individualize therapy.

Parole chiave: asma resistente, asma grave, anticorpi monoclonali

Keywords: *resistant asthma, severe asthma, monoclonal antibodies*

Introduzione

Anche se la maggior parte dei pazienti con asma può essere trattata efficacemente con i farmaci attualmente disponibili, esiste un gruppo di pazienti che resta non controllato, nonostante il miglior trattamento possibile. Questi pazienti affetti da asma severo non controllato costituiscono una fonte relativamente grande di spesa e di consumo di risorse. Attualmente è largamente accettata l'idea che l'asma severo sia in realtà una malattia eterogenea, costituita da più fenotipi. La fenotipizzazione integra caratteristiche biologiche e cliniche, con l'obiettivo di orientare la terapia in maniera sempre più specifica per il singolo paziente. Numerosi studi sono in corso per individuare biomarkers fenotipici, e molti sono ormai i risultati che dimostrano l'efficacia delle terapie biologiche mirate al fenotipo. Il primo anticorpo monoclonale che ha dimostrato efficacia nell'asma 1-2 ed ora è raccomandato nelle linee-guida sull'asma come opzione di trattamento per i pazienti con asma severo è l'omalizumab che blocca il legame tra le IgE e il loro recettore. Sono in corso molti studi su altri

anticorpi monoclonali verso specifiche citochine conosciute esser importanti nell'avvio o nel mantenimento dell'infiammazione asmatica.

Ciò nonostante, resta ancora molto da chiarire riguardo quale possa essere l'approccio migliore nella gestione dei pazienti con asma severo non controllato, e riguardo i meccanismi alla base di questa patologia.

Caso clinico

Il nostro caso clinico riguarda una giovane donna, mai stata fumatrice, non allergica, con storia clinica silente fino all'età di 34 anni, quando comincia ad accusare dispnea, tosse secca e respiro sibilante. Dopo vari esami di routine, viene posta diagnosi di asma e iniziata terapia con corticosteroidi inalatori (CSI), broncodilatatori beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e antileucotrieno. Nonostante ciò per il persistere della sintomatologia la paziente è costretta a frequenti accessi al PS e a cicli pressoché continui di terapia corticosteroidica per os. A novembre 2012, dopo circa un anno e mezzo dall'inizio della problematica, giunge per la prima volta alla nostra osservazione per approfondimenti diagnostici atti ad escludere possibili altre cause di malattia. Gli accertamenti (videocapillaroscopia, elettromiografia, autoanticorpi, TC torace) risultano tutti nella norma, per cui viene confermata la diagnosi di asma grave.

Inoltre vengono effettuati Spirometria basale e post-broncodilatatore, dosaggio della frazione di ossido nitrico esalato (FENO), DLCO, PRIST e RAST, emocromo, cellularità dell'espettorato indotto (Tabella 1).

A inizio 2013 si decide di includere la paziente in un trial multicentrico per valutare l'efficacia di Mepolizumab nell'asma grave eosinofilo. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL5 e la paziente aveva tutte le caratteristiche per essere arruolata, in particolare FEV1 basale < 80% del predetto, test di broncoreversibilità positivo, eosinofili nel sangue > 150 cell/mm³).

A febbraio 2013 la paziente viene randomizzata, per l'assunzione dell'anticorpo monoclonale anti-IL5. Il farmaco viene somministrato sottocute una volta al mese in quantità pari a 100 mg. Dopo 6 somministrazioni il trattamento viene interrotto per mancanza di efficacia. Al termine dello studio viene accertato che la paziente era inclusa nel braccio di trattamento e non nel placebo. Durante il periodo di trattamento comunque le riacutizzazioni sono state frequenti, circa una al mese, trattate con antibiotico e corticosteroidi sistemici. Dopo circa 8 mesi dalla sospensione di mepolizumab, con la situazione clinica invariata, in accordo con la paziente si decide di insistere sulla strada dei farmaci biologici. In particolare a marzo 2014 la paziente inizia il trattamento sperimentale con dupilumab, un anticorpo monoclonale che si lega alla subunità α del recettore per l'interleuchina 4 (IL-4R α), bloccando sia il segnale dell'IL-4 che dell'IL-13, entrambe coinvolte nella fisiopatologia dell'asma bronchiale e dell'infiammazione eosinofila. Fin dalla prima somministrazione di dupilumab (somministrato sottocute ogni 2 settimane) i benefici sono evidenti: netto miglioramento dei sintomi e incremento degli indici di funzionalità respiratoria. Durante tutto il periodo di trattamento non si sono verificate riacutizzazioni, la paziente non ha assunto corticosteroidi sistemici e ha ripreso a praticare un'attività fisica non agonistica con netto miglioramento della sua qualità di vita. Come previsto dal disegno dello studio sperimentale, a settembre 2014, dopo 6 mesi di trattamento, il farmaco sperimentale viene sospeso ed inizia un periodo di follow-up, durante il quale si osserva un graduale peggioramento degli indici di funzionalità respiratoria della paziente fino a rendere necessario nuovamente il ricorso a steroidi sistemici. Anche in questo caso la paziente era

stata inclusa nel trattamento e non nel braccio placebo vista variabilità dei sintomi in concomitanza con l'assunzione e la sospensione del farmaco, oltre alla successiva conferma avuta dal board scientifico.

Ad aprile 2015 viene comunicata la possibilità di proseguire lo studio in open label con il dupilumab, quindi la paziente ha ripreso l'assunzione di dupilumab con una dose carico di 600 mg attraverso due iniezioni sottocutanee e già al successivo controllo dopo due settimane il FEV1 è aumentato significativamente. Il trattamento è tuttora in corso, gli indici di funzionalità respiratoria si mantengono elevati e non si sono verificate crisi asmatiche. Inoltre il miglioramento dopo trattamento con dupilumab è coinciso con una scomparsa dell'ipereosinofilia nell'espettorato della paziente, presente prima del trattamento e durante la terapia con mepolizumab.

Discussione

L'uso degli anticorpi monoclonali umanizzati per trattare l'asma è stato supportato dalla evidenza dell'efficacia di omalizumab nei pazienti con asma allergico e la sua conseguente approvazione dalle agenzie regolatorie per i farmaci nel mondo. Da allora numerosissimi studi si sono susseguiti su vari anticorpi monoclonali, molti dei quali si basano sul tentativo di ridurre i livelli di eosinofili nelle vie aeree, dato che approssimativamente il 50% delle riacutizzazioni di asma severo sono di natura eosinofilia, e gli studi hanno dimostrato che le decisioni terapeutiche basate sul diminuire i livelli di eosinofili nelle vie aeree (misurati nell'espettorato indotto) possono ridurre il rischio di riacutizzazioni severe (3). Sono stati sviluppati due anticorpi monoclonali che legano l'IL-5 e prevengono l'interazione con il suo recettore (mepolizumab e reslizumab). Sono stati da poco pubblicati i risultati di uno studio con mepolizumab (4) su pazienti con asma severo non controllato con livelli di eosinofili nel sangue relativamente alti (>150 cellule/mcl), che ha mostrato una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche e un miglioramento negli indici di funzionalità respiratoria, del controllo dell'asma e della qualità di vita. Comunque un sottogruppo con eosinofili >500 cellule/mcl ha mostrato la risposta maggiore.

Successivamente il trattamento con reslizumab ha mostrato benefici nel miglioramento del FEV1 e del controllo dell'asma, sempre in pazienti con asma refrattario ed eosinofilia persistente delle vie aeree (5).

Sono in corso studi clinici su un terzo anticorpo monoclonale anti-IL-5 (benralizumab), che si lega al recettore per l'IL-5 e che ha già mostrato di ridurre le riacutizzazioni in pazienti con asma severo non controllato ed eosinofili nel sangue >300 cellule/mcl (6).

Anche l'IL-4 e l'IL-13 sono importanti citochine nell'avvio e nel mantenimento dell'infiammazione allergica delle vie aeree. È stato dimostrato che sono necessarie per la produzione delle IgE, per l'iperplasia delle ghiandole mucose, per l'infiammazione eosinofilia delle vie aeree e per l'iperreattività delle vie aeree. Queste citochine agiscono attraverso recettori che condividono una catena alpha in comune (IL-4R α), che possono legare sia l'IL-4 che l'IL-13. Sono stati usati diversi approcci per bloccare l'attivazione di questi recettori. Uno studio, su pazienti con asma severo refrattario (7), ha riportato che un anticorpo che si lega all'IL-13 e impedisce che questa si leghi al recettore per IL4/IL13 (lebrikizumab) non ha migliorato significativamente i valori di FEV1 nella popolazione considerata per intero, ma ha mostrato un significativo miglioramento nei pazienti con alti livelli sierici di periostina, una proteina che fa parte del tessuto fibroso sub-epiteliale, rilasciata dalle cellule

epiteliali in seguito alla stimolazione da parte dell'IL-13 (8). E' stato dimostrato che il gene per la periostina è up-regolato o sovra-espresso nelle cellule epiteliali dei pazienti asmatici (9).

Molto promettenti sono i risultati di un altro approccio terapeutico con l'anticorpo monoclonale diretto contro IL-4R α (dupilumab), che blocca il segnale sia dell'IL-4 che dell'IL-13. In pazienti con asma moderato-severo ed elevati livelli di eosinofili, dupilumab ha mostrato rispetto al placebo, meno riacutizzazioni dopo la sospensione della terapia inalatoria con glucocorticosteroidi e LABA, con migliorata funzione polmonare e riduzione dei livelli di markers infiammatori associati alla risposta Th210.

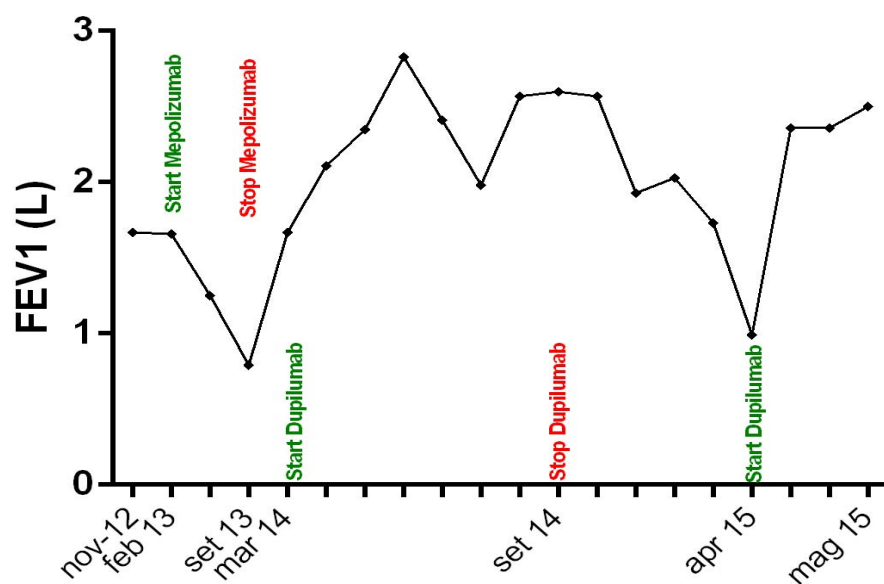
I risultati preliminari dello studio su dupilumab a cui ha partecipato anche la nostra paziente, mostrano un miglioramento significativo del FEV1, in particolare nel sottogruppo con elevati livelli di eosinofili nel sangue (>300 cellule/mcl), e una riduzione delle riacutizzazioni severe.

Complessivamente, questi studi hanno enfatizzato l'importanza di porre attenzione al fenotipo di pazienti con asma severo refrattario prima di iniziare un trattamento con anticorpi monoclonali.

Sottoliniamo che le caratteristiche della nostra paziente, sostanzialmente quelle di un asma grave eosinofilo, la rendevano perfettamente arruolabile sia per lo studio con anti-IL5, sia per quello con anti-IL4R α , disegnati infatti per la stessa tipologia di pazienti. Ciò nonostante uno solo dei due anticorpi monoclonali è risultato efficace nel cambiare la storia naturale dell'asma nella nostra paziente. E' importante anche precisare che l'anticorpo che non ha dato alcun beneficio a questa paziente, ha invece mostrato ottimi risultati in un'altra paziente affetta da asma grave eosinofilo trattata dal nostro gruppo.

In che cosa si distinguono queste pazienti apparentemente appartenenti allo stesso fenotipo? Non è ancora possibile saperlo, ma è probabile che dall'analisi dei dati raccolti dagli studi in corso si possa definire qualche biomarker capace di predire la risposta al trattamento con i diversi anticorpi monoclonali, come ad esempio la periostina ed il FENO.

In conclusione riteniamo che questo caso clinico sia importante perché dimostra che i nuovi farmaci biologici cambieranno la storia naturale dell'asma severo refrattario ma starà al clinico, oltre che alla ricerca, individuare il giusto farmaco per il giusto paziente.



Età (anni)	35
BMI (kg/m²)	20,5
Storia di fumo	no
ACT	14
Atopia	no
IgE (IU mL⁻¹)	11
Eosinofili (%)	703/mm ³ (6,6%)
FeNO₅₀ (ppb)	23
FEV1 (L)	1,67
FEV1 (% del predetto)	56
FVC (L)	3,02
FVC (% del predetto)	88
FEV1/FVC	55
ΔFEV1post-broncodil.	+24%
DLCO	72%
Espettorato indotto	
Eosinofili (%)	31
Neutrofilo (%)	64

Bibliografia

1. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154:573–82.
2. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364:1005–15.
3. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: Effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27:483–94.)
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207)
5. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1125–32.)
6. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014)
7. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088–98.),
8. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:98–104.).
9. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:15858–63).
10. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2455-66).

Fuori controllo! Un caso di asma bronchiale riacutizzato *Losing control! A case of asthma exacerbation*

Kim Lokar Oliani^{1*}, Silvia Zagallo¹, Marina Saetta¹, Manuel G. Cosio^{1,2}

¹ Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Unità Operativa di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova, Italia.

² McGill University, Montreal, QC, Canada.

*Corresponding author: kim.lokaroliani@live.com

Riassunto

Le riacutizzazioni di asma bronchiale sono definite come un peggioramento acuto-subacuto dei sintomi e della funzionalità polmonare rispetto allo stato clinico abituale del paziente. Il trattamento iniziale consiste nella somministrazione di broncodilatatori a breve durata d'azione, steroidi sistemici e ossigenoterapia se necessario. La gestione di tali eventi, inoltre, dovrebbe basarsi non solo sulla valutazione dei parametri clinico-funzionali, ma anche delle comorbidità e sull'identificazione di possibili complicanze (1). Lo pneumotorace, anche se costituisce un evento raro, è una possibile complicanza di una riacutizzazione asmatica, talvolta difficile da diagnosticare data la presentazione clinica simile ad un attacco di broncospasmo grave (2, 3).

Abstract

Exacerbations of asthma are defined as an acute or subacute worsening of symptoms and lung function compared with usual clinical status of the patient. Initial treatment consists of the administration of short-acting bronchodilators and if necessary systemic steroids and oxygen. The management of these events should be based on the evaluation of clinical and functional parameters, the identification of comorbidities and also complications (1). Although pneumothorax is a rare event, it is a possible complication of an asthma attack. Sometimes it is difficult to diagnose because symptoms are similar to those of a severe attack of bronchospasm (2, 3).

Parole chiave: asma bronchiale riacutizzato; asma bronchiale grave; ostruzione bronchiale; pneumotorace

Keywords: *exacerbation of asthma; severe asthma; bronchial obstruction; pneumothorax*

Caso clinico

Il caso clinico presentato ha come protagonista una donna di 70 anni, non fumatrice e con anamnesi professionale negativa per esposizione lavorativa a sostanze inalanti nocive. La paziente era affetta da asma bronchiale grave, controllato dal punto di vista sintomatologico con steroidi e broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (ICS/LABA, dosaggio medio-alto) e terapia anti-leucotrienica orale. Inoltre, la storia patologica remota era caratterizzata dalla presenza di comorbidità quali rinosinusite cronica allergica (allergia a pollini) con poliposi nasale e malattia da reflusso gastroesofageo.

La paziente veniva inviata in consulenza pneumologica urgente dal pronto soccorso per la comparsa da qualche giorno di episodi di tosse inizialmente secca, poi scarsamente produttiva con espettorazione purulenta, associata a dispnea e sibili respiratori. Tali episodi erano gradualmente peggiorati in frequenza e intensità, presentandosi anche la notte e limitando l'attività quotidiana della donna. A domicilio la paziente, come da istruzioni ricevute durante le precedenti visite pneumologiche in merito ad un eventuale attacco asmatico, aveva iniziato trattamento con beta 2 agonisti a breve durata d'azione ed aveva aumentato l'abituale dosaggio della terapia inalatoria. Dato lo scarso beneficio sulla sintomatologia aveva quindi cominciato ad assumere steroidi per via orale e si era recata in pronto soccorso per valutazione urgente.

La paziente durante la visita si presentava tachipnoica (frequenza respiratoria 20 atti/minuto) e cianotica; l'obiettività toracica evidenziava un murmure vescicolare diffusamente ridotto con sibili espiratori e ronchi sparsi bilateralmente. L'emogasanalisi arteriosa, eseguita in respiro spontaneo e FiO₂ 21%, mostrava un quadro di grave ipossiemia ed alcalosi respiratoria (pO₂ 48.2 mmHg, SatHbO₂ 88%, pH 7.56, pCO₂ 24.9 mmHg, HCO₃ 21.6 mmol/L, BE 1.2 mmol/L); la differenza alveolo-arteriosa (pari a 70 mmHg) indicava la presenza di una grave alterazione degli scambi gassosi a livello del parenchima polmonare. La radiografia del torace mostrava, oltre ad un diffuso rinforzo del disegno peribroncovasale, una riduzione del volume polmonare sinistro ed un addensamento apico-paratracheale omolaterale a netta delimitazione, con trazione delle strutture perilari verso l'alto (Figura 1).

La paziente veniva quindi ricoverata e adeguatamente trattata con ossigenoterapia, terapia aerosolica (broncodilatatori e steroidi) e steroidi sistemici. Dopo poche ore insorgeva un episodio sincopale, associato ad importante desaturazione ossiemoglobinica; la paziente riprendeva conoscenza a breve e spontaneamente, riferendo un'intensa toracoalgia sinistra esacerbata dall'inspirio profondo. All'esame obiettivo del torace si evidenziava un'importante riduzione del murmure vescicolare all'emittoce di sinistra.

Veniva esclusa un'eventuale tromboembolia polmonare ed eventi acuti ischemico-emorragici cerebrali ed ischemici del miocardio. La radiografia del torace eseguita in urgenza evidenziava una falda di pneumotorace in sede marginocostale superiore a sinistra ed un addensamento delle strutture parenchimali a livello ilo-perilare omolaterale, con perdita del profilo cardiaco in tale sede (Figura 2). Veniva quindi eseguita una TC del torace che confermava la presenza di un'ampia falda di pneumotorace apico-basale sinistro. Si evidenziava inoltre un'atelectasia completa del lobo polmonare superiore omolaterale, che aveva causato la comparsa dell'addensamento polmonare e la cancellazione della silhouette cardiaca sinistra alla radiografia del torace (Figura 3). La TC infine mostrava un versamento pleurico e alcune bolle enfisematose al lobo polmonare inferiore, a sinistra. Si procedeva quindi al posizionamento di un drenaggio toracico e si eseguiva inoltre una broncoscopia per dirimere la causa dell'atelectasia lobare. Venivano evidenziate tenaci secrezioni mucopurulente, occludenti a stampo l'imbocco del bronco superiore di sinistra, le quali venivano rimosse con ripristino della pervietà bronchiale. La radiografia del torace dopo tali procedure documentava la riespansione del lobo superiore di sinistra con risoluzione dell'addensamento polmonare e ricomparsa della silhouette cardiaca sinistra.

Abbiamo ipotizzato che nel caso clinico presentato la formazione dello pneumotorace e del versamento pleurico sia stata causata dai seguenti meccanismi fisiopatologici:

1. la riacutizzazione dell'asma ha comportato la produzione di tenaci secrezioni mucopurulente. Tali secrezioni talvolta possono consolidarsi ed organizzarsi in spirali riproducendo la forma dei bronchioli da cui derivano (spirali di Curshman);
2. le secrezioni mucopurulente tenaci hanno causato l'ostruzione completa del bronco lobare superiore di sinistra con conseguente atelectasia del lobo corrispondente;
3. l'atelectasia lobare completa ha causato un importante incremento della pressione negativa intrapleurica, con conseguente espansione delle bolle enfisematose presenti al lobo inferiore omolaterale, rottura di una di queste e formazione dello pneumotorace. Inoltre anche il versamento pleurico può essere una conseguenza dell'importante aumento della pressione negativa intrapleurica. Infatti l'uscita di liquido trasudatizio dai vasi sanguigni può essere causata dalla generazione di pressioni negative intrapleuriche molte elevate, tali da superare la pressione oncotica intracapillare (secondo l'equazione di Starling).

Conclusioni

Lo pneumotorace, sebbene raro, può essere una complicanza di una riacutizzazione di asma bronchiale. Tale complicanza deve sempre essere considerata, infatti, la sintomatologia dello pneumotorace può essere misconosciuta in quanto simile a quella di una esacerbazione asmatica (2, 3). Nel caso clinico presentato, il collasso del lobo polmonare causato dalla presenza di tenaci secrezioni bronchiali, ha provocato un importante e probabile brusco aumento della pressione negativa intrapleurica, con conseguente rottura della parete alveolare (o di una bolla) e formazione dello pneumotorace. In questo caso è importante sottolineare che senza l'esecuzione della broncoscopia, il posizionamento del drenaggio toracico non sarebbe stato sufficiente a risolvere l'atelectasia lobare. Infatti, l'esame endoscopico delle vie aeree ha permesso l'identificazione e la rimozione delle secrezioni bronchiali e quindi la riespansione del lobo polmonare. Quindi, l'identificazione e l'adeguato trattamento delle possibili complicanze sono aspetti fondamentali nella gestione di una riacutizzazione di asma bronchiale. È importante sottolineare, inoltre, che la valutazione dei pazienti asmatici deve comprendere non solo il controllo dei sintomi, ma anche l'identificazione dei fattori di rischio per riacutizzazioni future; infatti, la nostra paziente era affetta da comorbidità quali rinite allergica e malattia da reflusso gastro-esofageo, le quali possono contribuire alla perdita di controllo dell'asma fino alla grave riacutizzazione (1). Infine, il ricovero ospedaliero per riacutizzazione asmatica costituisce un ulteriore fattore di rischio futuro per uno scarso controllo e nuove esacerbazioni della malattia (1), per cui la paziente necessiterà di uno stretto follow-up.

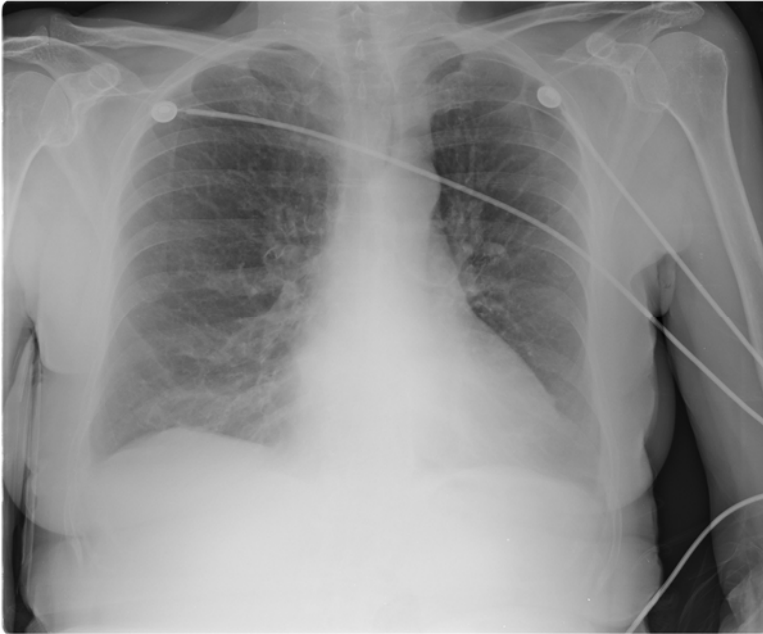


Figura 1. Radiografia del torace che mostra un diffuso rinforzo del disegno peribroncovasale e i segni di un'iniziale atelectasia lobare superiore sinistra: riduzione del volume polmonare sinistro, addensamento apico-paratracheale omolaterale a netta delimitazione con trazione delle strutture perilari verso l'alto



Figura 2. Radiografia del torace che mostra lo pneumotorace sinistro e l'addensamento polmonare con perdita della silhouette cardiaca omolaterale

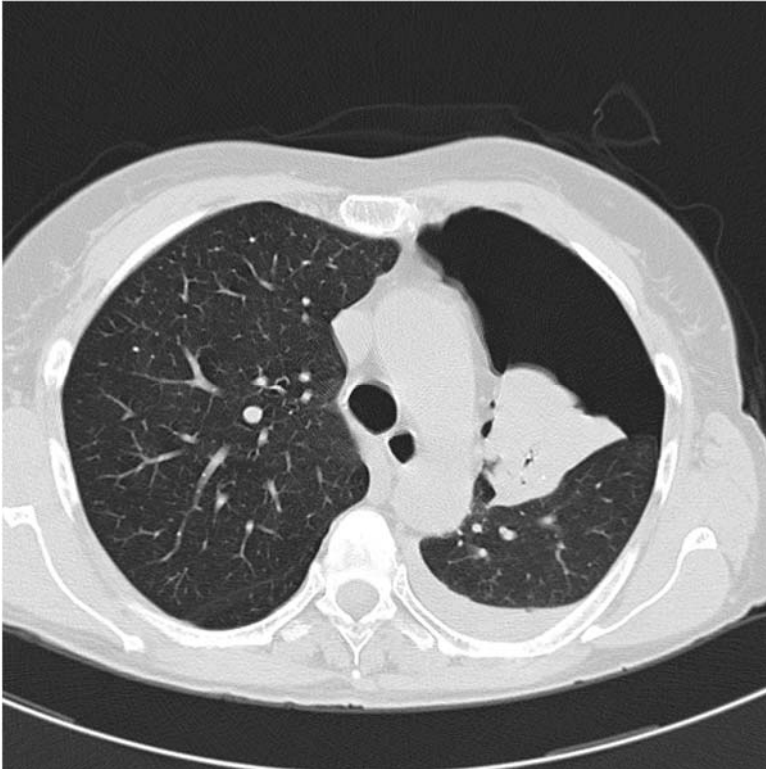


Figura 3. Scansione TC torace che mostra lo pneumotorace sinistro, l'atelectasia completa del lobo polmonare superiore e la falda di versamento pleurico omolaterale

Bibliografia

1. Global initiative for asthma management and prevention 2014 (revision). <http://new2.ginasma.it/>
2. Mitchell PD, King TJ, O'Shea DB. Respir Care. 2015 Jan 20. [Epub ahead of print]
3. Porpodis K, Zarogoulidis P, Spyratos D et al. J Thorac Dis 2014;6(S1):S152-S161

Emoftoe persistente in un paziente con aspergilloma polmonare e BPCO *Persistent hemoptysis in pulmonary aspergilloma and BPCO*

Valentina Luzzi*, Elena Torricelli, Massimo Pistolesi

Pneumologia e Fisiopatologia Toracopolmonare. AOU Careggi Firenze

*corresponding author: valentinaluzzi@hotmail.com

Riassunto

Il caso discusso nel presente case report mette in evidenza come l'approccio diagnostico-terapeutico nell'aspergilloma polmonare sia difficile nella realtà della pratica clinica, sia in relazione all'esordio subdolo ed aspecifico dei sintomi, sia per la non univoca diagnosi differenziale e per le comorbidità presenti che influenzano la scelta terapeutica.

Abstract

In this case report we underline the difficult diagnostic and therapeutic approach to pulmonary aspergillosis in the daily clinical practice. This infection has late onset poorly specific symptoms. The differential diagnosis is difficult and comorbidities influence the therapeutic choices.

Portiamo all'attenzione del lettore il caso di un paziente di 74 anni, ex forte fumatore (40 p/y), affetto da BPCO di grado moderato (GOLD 2) ed ipertensione arteriosa, ricoverato nel settembre 2014 per ripetuti episodi di emoftoe.

Nell'anamnesi remota si rileva diagnosi di carcinoma polmonare a cellule squamose con conseguente intervento di lobectomia superiore sinistra nel 2009; l'intervento è complicato da formazione di cavo aereo residuo [Fig.1]. I Successivi follow up oncologici risultano negativi per recidiva di malattia.

Negli anni successivi si manifestano numerose riacutizzazioni di BPCO, per cui il paziente esegue ripetuti cicli di antibiotico terapia associati a corticosteroidi sistemici.

Nel febbraio 2010, in concomitanza di un episodio infettivo a lenta risoluzione, è effettuato esame colturale dell'escreato nel quale sono isolate su due campioni, alla settima settimana di incubazione, numerose colonie di Mycobacterium Avium Complex. E' pertanto impostata triplice terapia con Claritromicina, Rifampicina ed Etambutolo per otto mesi con risoluzione del processo infettivo.

Nel maggio 2012 si manifesta la comparsa di emoftoe. Le immagini TC del torace non evidenziano reperti patologici di nuova insorgenza in un quadro polmonare invariato rispetto al precedente controllo post- chirurgico.

In questa occasione il paziente viene sottoposto a broncoscopia, che non evidenzia il punto di sanguinamento. Il BAL citologico ed infettivologico risultano negativi e, per la persistenza dell'emoftoe, è effettuato angio TC polmonare e successiva embolizzazione di un'arteria bronchiale sinistra con risoluzione dell'emoftoe.

Ad Agosto 2014, a seguito di recidiva di emoftoe, il paziente è di nuovo ricoverato ed esegue nuovo esame TC[Fig.2] che evidenzia un ispessimento della parete posteriore del cavo residuo, e una formazione nodulare di mm 14x14, con puntiformi immagini iperdense calcifiche.

È segnalato inoltre un incremento del tessuto solido in prossimità del moncone bronchiale residuo.

Per il sospetto di ripresa di malattia neoplastica, è eseguita PET total body che evidenzia modesta ipercaptazione a carico della lesione segnalata, non compatibile con lesione neoplastica.[Fig.3]

A completamento diagnostico è eseguita una nuova broncoscopia con positività del BAL per Galattomannano. Le biopsie mirate sul moncone bronchiale per l'esame istologico risultano negative, così come l'esame microbiologico per germi comuni e BK.

Sono escluse altre condizioni di deficienza immunologica, quali HIV o malattie ematologiche, e risultano negative la ricerca delle precipitine sieriche e delle IgG totali anti *Aspergillus* spp.

Sulla base dei dati clinici, radiologici e microbiologici è ipotizzata la diagnosi di aspergilloma polmonare. Date le comorbidità e le condizioni cliniche generali del paziente, non è possibile effettuare la resezione chirurgica dell'aspergilloma. E' pertanto impostata una terapia con Voriconazolo 200mg bid per 8 mesi. A completamento, il paziente non presenta più episodi di emoftoe e la lesione precedentemente descritta è lievemente ridotta al controllo evolutivo [Fig.4].

Discussione

L'aspergillosi è una patologia causata dal fungo dimorfico ubiquitario nell'ambiente *Aspergillus*, del quale sono state descritte più di 300 specie diverse, solo alcune delle quali patogene per l'uomo: *A. Fumigatus*, *A. Niger*, *A. Flavus* e *A. Glaucus*.

La malattia causata dall'*Aspergillus* si può manifestare in tre forme distinte: aspergillosi broncopolmonare allergica, malattia invasiva ed infezione saprofitica. Quest'ultima è caratterizzata da crescita fungina con colonizzazione dell'albero tracheobronchiale, o all'interno di una cavità preesistente o di un bronco ectasico senza invasione dei tessuti vitali (Aspergilloma polmonare) (1,2). L'aspergilloma polmonare è definito come un agglomerato di ife fungine assemblate a muco e detriti cellulari all'interno di una cavità polmonare. La presenza di una patologia polmonare cronica sottostante quale BPCO, asma bronchiale, bronchiectasie, fibrosi cistica, TBC ed il prolungato uso di antibiotici e corticosteroidi, sono significativamente associate ad un aumentato rischio di aspergillosi. (3)

L'approccio diagnostico-terapeutico nell'aspergillosi saprofitica polmonare è complesso.

L'esordio subdolo ed aspecifico dei sintomi in pazienti con patologie croniche polmonari preesistenti e comorbidità rendono necessario il sospetto clinico dell'infezione. La diagnosi di certezza è ottenibile mediante la positività dell'esame istologico da biopsia polmonare. Una diagnosi probabile o possibile è data dalla presenza di dati laboratoristici e strumentali come la positività delle precipitine sieriche, dell'antigene galattomannano e delle IgG anti aspergillo, associati alla positività dell'esame microbiologico su escreato o BAL.

Il riscontro radiologico alla TC del torace di immagini suggestive di aspergilloma polmonare, quali una massa di tessuto molle, talvolta mobile, all'interno di una cavità preesistente a pareti sottili in contiguità con la superficie pleurica (4,5), ha un ruolo fondamentale nell'approccio diagnostico.

Il gold standard terapeutico per l'aspergilloma è rappresentato dalla chirurgia radicale.

Tale metodica viene riservata pazienti con emottisi massiva pericolosa per la vita o paziente senza comorbidità. La mortalità intraoperatoria (>7%) e le complicanze postoperatorie quali emorragie, fistole bronco-pleuriche e infezione del cavo pleurico, sono relativamente comuni.

In alternativa, in accordo con la letteratura, è descritto l'uso razionale del Voriconazolo orale per limitare l'eventuale progressione ad aspergillosi invasiva (6). La durata della terapia non è attualmente standardizzata e viene determinata in base alla risposta clinica e radiologica ed alla tollerabilità da parte del paziente(6,7).

Il caso descritto conferma come la diagnosi di aspergilloma polmonare in un paziente affetto da BPCO sia spesso difficile per la scarsa specificità dei sintomi che possono essere considerati causati da riacutizzazione infettiva di BPCO.

Si rende pertanto necessaria un'attenta diagnosi differenziale al fine di escludere neoplasie od infezioni che possono presentare similitudini di presentazione clinica e di aspetto radiologico.

La deficienza immunitaria tipica di questi pazienti, in parte dovuta alle comorbidità, in parte dovuta ai trattamenti farmacologici protratti, fa sì che spesso non sia possibile ricorrere ad un intervento chirurgico radicale lasciando unicamente aperta la possibilità di un trattamento che tenda a limitare la progressione di malattia.

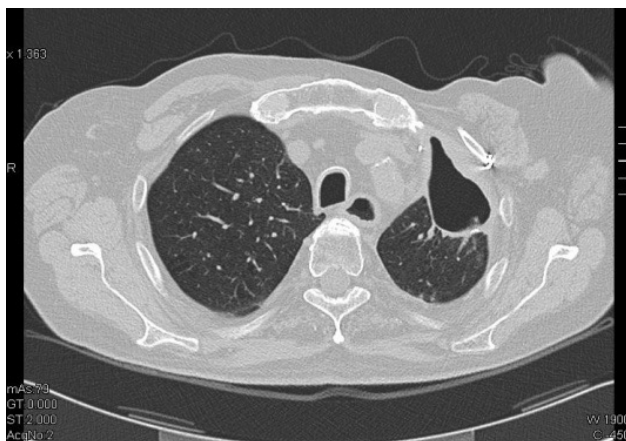


Fig1-TC torace 2009-Cavo aereo residuo

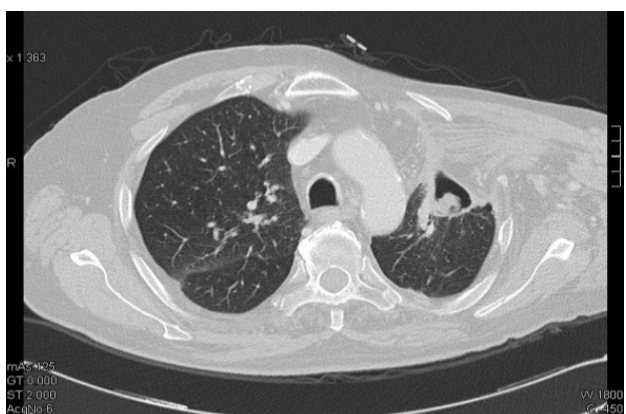


Fig2-TC torace 2014- Cavo aereo residuo con all'interno formazione nodulare solida

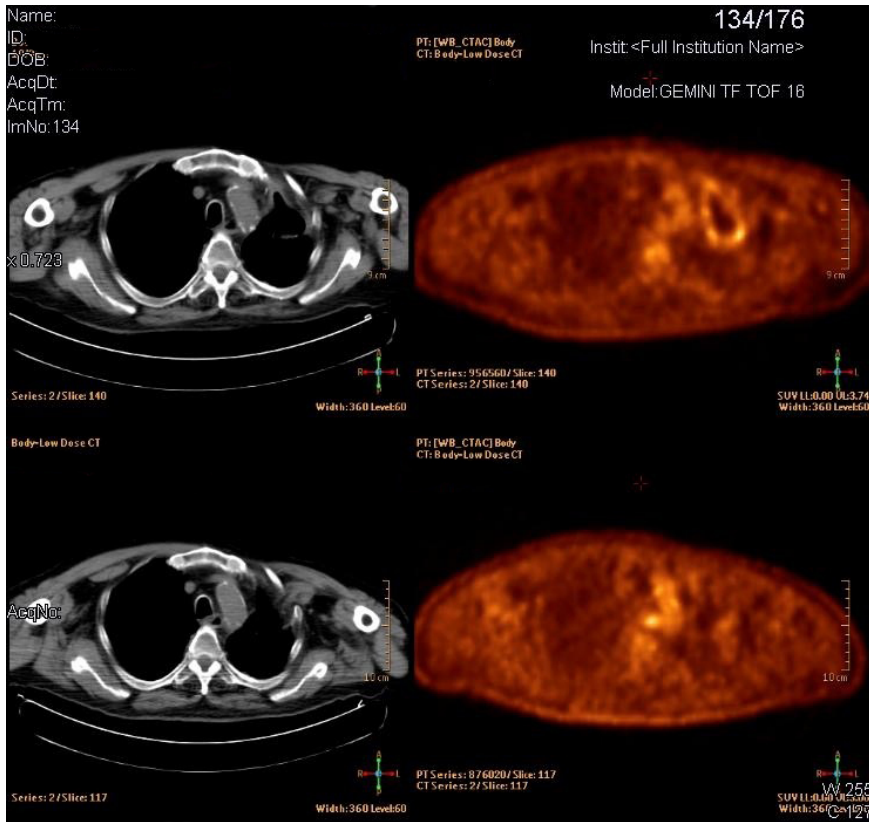


Figura 3 - PET 2014-Captazione modesta a livello delle pareti del cavo aereo residuo e del moncone bronchiale

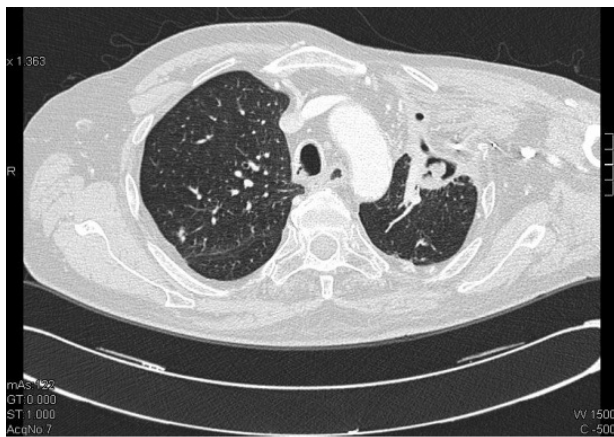


Figura 4 - TC torace 2015-Formazione nodulare solida all'interno di cavo aereo lievemente ridotta.

Bibliografia

1. Stevens D.A., Kan V.L, Judson M.A. et al Practice Guidelines for Diseases caused by *Aspergillus*. *Clinical Infection Diseases* 200;30:696-709
2. Walsh T.J, Anaissie E.J, Denning D.W et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327–60
3. Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B et al. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:279-87. Epub 2009 Aug 3.
4. Godet C, Philippe B, Laurent F et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration*. 2014;88(2):162-74. doi: 10.1159/000362674. Epub 2014 Jun 17.
5. Schweer KE, Bangard C, Hekmat K et al. Chronic pulmonary aspergillosis *Mycoses*. 2014 May;57(5):257-70. doi: 10.1111/myc.12152. Epub 2013 Dec 2.
6. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov;31(11):3231-9. doi: 10.1007/s10096-012-1690-y. Epub 2012 Jul 11.
7. Benhamed L, Woelffle D. Adjuvant antifungal therapy after pulmonary surgery for aspergilloma: is it useful? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Jun;18(6):835-7. doi: 10.1093/icvts/ivu069. Epub 2014 Mar 18.

Una causa rara di “asma” A rare cause of “asthma”

Uberto Maccari^{1*}, Costanza Rosini², Raffaele Scala¹, Anna Lisa Magnolfi³, Leonardo Bolognese²

¹U.O.C.Pneumologia e U.T.I.P., Ospedale San Donato, Arezzo

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Donato, Arezzo

³U.O.C. Radiodiagnostica, Ospedale San Donato, Arezzo

*Corresponding author: ubertomaccari@gmail.com

Riassunto

Paziente femmina di 46 anni, non fumatrice, che si rivolgeva all'ambulatorio pneumologico per riferita dispnea sotto sforzo in sospetta asma bronchiale. Alla spirometria riscontro di possibile ostruzione variabile intratoracica. La TC-torace rilevava anomalia vascolare a carico dell'arco aortico con aspetto di anello vascolare. La trachea e l'esofago presentavano aspetti compressivi. La fibrobroncoscopia segnalava riduzione di calibro della trachea in corrispondenza del terzo medio. Gli anelli vascolari sono anomalie rare, che possono determinare gradi variabili di compressione ab-estrinseco della trachea e dell'esofago.

Il caso presentato vuole richiamare l'attenzione dello Pneumologo con l'ausilio dello specialista Cardiologo, su quelle cause rare di dispnea.

Abstract

Patient 46 year old female, non-smoker, who addressed the clinic for pulmonary reported dyspnea on exertion in suspected bronchial asthma. Spirometry finding of variable intrathoracic obstruction. The TC-thoracic vascular anomaly noted aortic arch with appearance of vascular ring. The trachea and esophagus showed compression aspects. The bronchoscopy signaled reduction of caliber of the trachea at the middle third. Vascular rings are rare anomalies, which can cause varying degrees of ab-extrinsic compression of the trachea and esophagus. The case presented wants to draw the attention of the Pulmonologist with the help of a specialist cardiologist, on those rare causes of dyspnea.

Parole chiave: Dispnea, asma, spirometria

Keywords: *Dyspnoea, asthma, spirometry*

Caso clinico

Una donna di 46 anni, non fumatrice, di professione operaia orafa, con anamnesi patologica remota negativa, giungeva a valutazione ambulatoriale pneumologica, lamentando dispnea da sforzo senza dolore toracico, né tosse, né apnee notturne associate.

L'esame obiettivo risultava nei limiti della norma, con normali valori di saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente a riposo (98%) e con walking test in aria ambiente negativo per significativa desaturazione sotto sforzo (distanza percorsa totale 400 metri, SpO2 inizio 98%, SpO2 fine 97%, dispnea scala di Borg a fine test 2).

Il test di funzionalità respiratoria, mostrava un pattern della morfologia della curva flusso-volume compatibile con ostruzione variabile intratoracica (Fig.1). La radiografia del torace, risultava nei limiti della norma. Nel sospetto di una ostruzione intratoracica la paziente veniva sottoposta a una TC del torace (Fig. 2,3,4,5), che evidenziava la presenza di un anello vascolare dovuto a doppio arco aortico costituito da un arco sinistro anteriore, di calibro ridotto, da cui emergevano l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra, ed un arco destro posteriore, di calibro maggiore, da cui emergeva il tronco brachiocefalico, determinanti compressione con riduzione di calibro della trachea, da 16 a 10 mm, e dell'esofago. I due archi si riunivano posteriormente a formare una unica aorta discendente a decorso sostanzialmente mediano.

Veniva pertanto eseguita anche la RMN del torace e dei vasi del collo che confermava l'anomalia vascolare descritta all'esame TC e l'emergenza autonoma dall'arco destro della arteria carotide comune destra e dell'arteria succlavia destra ed emergenza autonoma dall'arco sinistro (ipoplasico) della arteria carotide comune sinistra e della arteria succlavia sinistra, dominanza dell'arteria vertebrale destra, regolare pervietà dei vasi arteriosi del collo e dell'encefalo e regolare calibro e decorso dell'aorta discendente e dell'aorta addominale.

Lo studio dinamico della deglutizione con acquisizioni fluoroscopiche non documentava alterazioni della dinamica orofaringea né alterazioni strutturali della faringe con regolare funzionalità del segmento faringo-esofageo, moderata dilatazione dell'esofago cervicale in rapporto a fenomeni compressivi secondari ad anomalia di decorso dell'arco aortico, regolare l'esofago toracico con anche regolare rilasciamento deglutitorio dello sfintere esofageo inferiore. L'ecocardiogramma, confermava la presenza dell'anomalia congenita vascolare escludendo alterazioni delle volumetria, cinesi e valvolare.

La paziente veniva pertanto sottoposta a fibrobroncoscopia (Fig.6), che evidenziava riduzione di calibro della trachea in senso postero-anteriore in corrispondenza del terzo medio, conseguenza di compressione ab-estrinseco da parte della nota anomalia vascolare, con riduzione stimata intorno al 25% del lume tracheale.

Visto lo scarso impatto della patologia, sulla paziente, sia sul piano clinico che funzionale, con buoni parametri funzionali, normale ossigenazione a riposo e sotto sforzo e modesta sintomatologia, la paziente è stata messa in follow-up clinico e funzionale.

Discussione

Gli anelli vascolari sono anomalie rare, rappresentando dall'1% al 3% di tutte le cardiopatie congenite (1-2) con una frequenza analoga nei due sessi; si tratta di una serie di anomalie vascolari congenite derivanti da una anomala regressione o persistenza di differenti componenti del sistema dell'arco aortico embrionale, accomunate dalla caratteristica di circondare e comprimere la trachea e l'esofago (3-4).

Il doppio arco aortico è la forma più comune di anello vascolare, rappresentandone circa il 50-60% dei casi totali. E' determinato dalla persistenza di entrambi gli archi embrionali. La conseguenza è che l'aorta ascendente risulta divisa in due archi separati: l'arco sinistro, o anteriore, presenta un decorso analogo a quello di un normale arco aortico sinistro in assenza di anomalie vascolari, mentre l'arco destro, o posteriore, presenta un decorso rivolto a sinistra e posteriormente rispetto alla trachea e all'esofago, per poi ricongiungersi con l'arco di sinistra. Si forma quindi un anello vascolare

completo che determina compressione ab-estrinseco della trachea e dell'esofago. I due archi si riuniscono poi posteriormente a formare l'aorta discendente, che può essere mediana o più frequentemente spostata a sinistra.

I due archi raramente possono essere di uguali dimensioni (nel 5% dei casi), ma di solito il destro è più grande e dominante (nel 75% dei pazienti) (5-6).

Altre varianti di anomalie vascolari embrionali non formano un anello vascolare completo e sono di solito forme asintomatiche.

I sintomi si manifestano generalmente fra i 7 mesi e i 4,5 anni e variano in base al grado di compressione tracheale ed esofageo; occasionalmente i pazienti affetti possono mantenersi asintomatici anche fino alla pubertà o all'età adulta. Nel nostro caso la sintomatologia è comparsa in età adulta e di grado lieve, avendo la paziente portato a termine una gravidanza nel passato. Prevalgono generalmente sintomi respiratori, dovuti alla compressione tracheale, presenti nel 70-95% dei casi e rappresentati da tosse abbaiente, respiro sibilante, stridore, tosse, dispnea, cianosi, infezioni respiratorie ricorrenti, polmoniti aspirative (7-8).

I sintomi derivanti dalla compressione esofagea sono più rari, presenti nel 5-50% dei casi e rappresentati da vomito e disfagia (9-10).

La diagnosi dovrebbe essere effettuata precocemente e rapidamente nei pazienti con sintomi respiratori, in quanto a rischio di complicanze (nel 8.6% dei casi) come apnee e arresto respiratorio (11).

I risultati dello studio spirometrico possono essere normali o mostrare un appiattimento della curva espiratoria della curva flusso/volume, il che sottende la possibile presenza di una ostruzione variabile intratoracica (12); questa alterazione, rilevata all'esame spirometrico eseguito dalla paziente, ci ha indotto ad eseguire una serie di esami strumentali per giungere ad una corretta diagnosi.

La radiografia del torace e lo studio dinamico del tratto faringoesofageo sono esami utili per escludere altre cause della sintomatologia riferita (11), ma non sufficienti per un corretto inquadramento della patologia.

La TC con ricostruzione tridimensionale, è un importante esame per definire accuratamente il tipo di anomalia e dimostrare direttamente la relazione fra l'arco aortico e la trachea, i bronchi e l'esofago (13). I vantaggi di questa tecnica sono dati dalla non invasività dell'esame con una accurata descrizione dei rapporti tra l'anomalia vascolare, la trachea e l'esofago (14), mentre lo svantaggio, specie in età pediatrica, è la necessità di usare il mezzo di contrasto esponendo il paziente a maggiori radiazioni (15).

L'angio-RMN è una valida alternativa diagnostica, riducendo il rischio di radiazioni e permettendo una corretta caratterizzazione dell'anello vascolare fornendo numerose e necessarie informazioni per l'eventuale intervento chirurgico (16); tale metodica però in caso di età pediatrica, necessita di una prolungata sedazione del bambino.

L'ecocardiogramma è una tecnica diagnostica non invasiva e di facile esecuzione necessaria per evidenziare l'anomalia vascolare ed escludere altre anomalie cardiologiche (17).

La broncoscopia riveste un ruolo fondamentale nell'escludere altre cause anatomiche di ostruzione delle vie aeree, incluse neoplasie endobronchiali o stenosi (18).

Tutti i soggetti particolarmente sintomatici con questa anomalia vascolare, richiedono l'intervento chirurgico, che ha una relativa buona prognosi e bassi rischi operatori, in assenza di patologia cardiaca severa.

La diagnosi precoce e il tempestivo intervento chirurgico in pazienti sintomatici è primario, al contrario pazienti asintomatici o con modica sintomatologia possono essere gestiti con periodici controlli.

Vista la riferita, lieve sintomatologia, la paziente è stata messa in follow-up clinico-funzionale-radiologico da parte di un team multidisciplinare costituito dallo pneumologo, il cardiologo e il radiologo.

Il caso presentato vuole richiamare l'attenzione dello Pneumologo con l'ausilio dello specialista Cardiologo, su quelle cause rare di dispnea da ostruzione delle vie aeree intratoraciche e sulla necessità di una valutazione congiunta da parte di diversi specialisti allo scopo di definire il tipo di alterazione vascolare, il tipo di monitoraggio e la migliore strategia terapeutica.

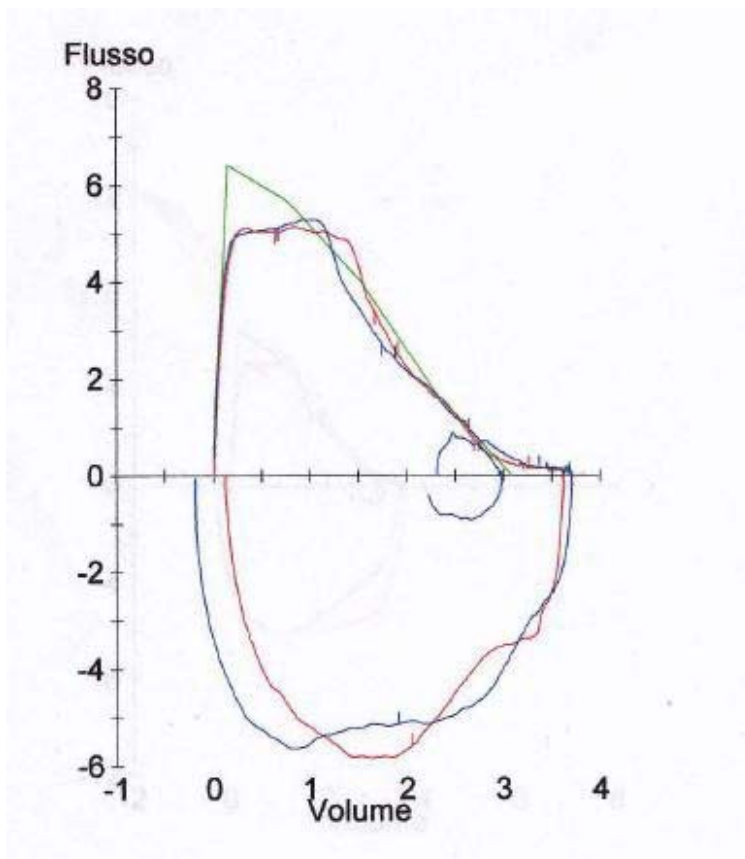


Fig. 1 Curva flusso/volume

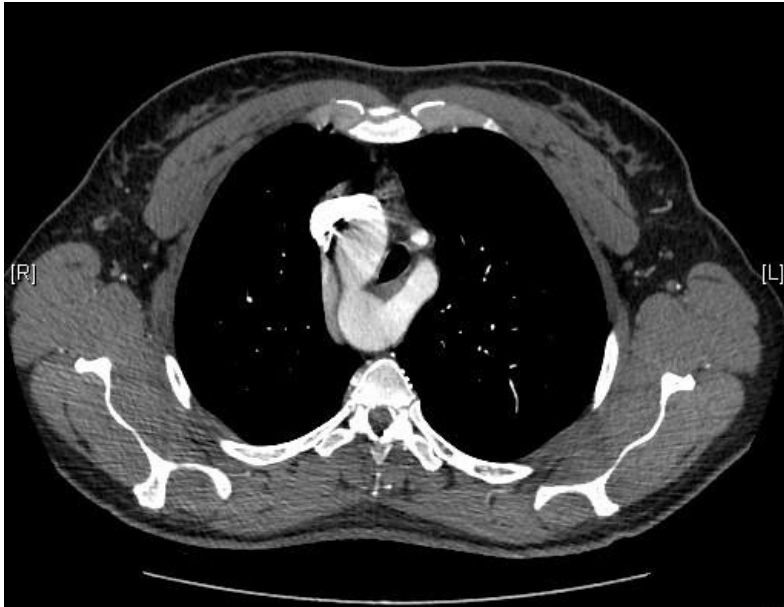


Fig. 2 TC-Torace: anello vascolare dovuto a doppio arco aortico

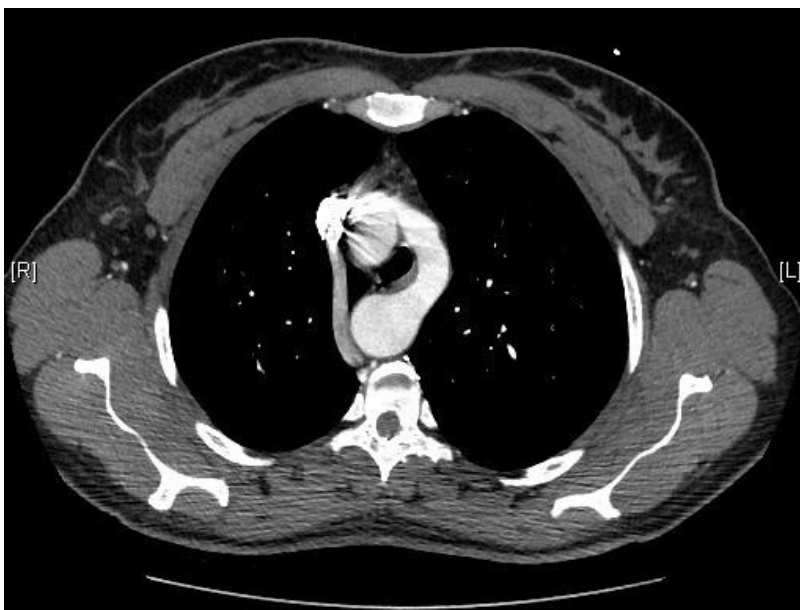


Fig. 3 TC-Torace: anello vascolare dovuto a doppio arco aortico



Fig. 4 TC-Torace: anello vascolare dovuto a doppio arco aortico



Fig. 5 TC-Torace: anello vascolare dovuto a doppio arco aortico



Fig. 6 Fibrobroncoscopia: riduzione di calibro della trachea in senso postero-anteriore in corrispondenza del terzo medio

Bibliografia

1. Lowe GM, et al. Vascular rings: 10-year review of imaging. *Radiographics* 1991;11:637-46
2. Saslow JG, et al. Radiologic case of the month. *Arch Paediatr Adolesc Med* 1997;151:313-4.
3. Grathwohl KW, et al. Vascular rings of the thoracic aorta in adults. *Am Surgeon* 1999;65:1077-83.
4. McElhinney DB, et al. Congenital obstructive lesions of the right aortic arch. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1194-202.
5. Adkins RB, et al. Dysphagia associated with an aortic arch anomaly in adults. *Am Surgeon* 1986;52:238-45.
6. Kocis KC, et al. Aortic arch complex anomalies: 20-year experience with symptoms, diagnosis, associated cardiac defects, and surgical repair. *Paed Cardiol* 1997;18:127-32.
7. Backer CL et al. Vascular anomalies causing tracheosophageal compression: review of experience in children. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1989;97:725-31
8. Yedururi S, et al. Multimodality imaging of tracheobronchial disorders in children. *RadioGraphics* 2008
9. Humphrey C, et al. Decade of experience with vascular rings at a single institution. *Pediatrics* 2006; 117:e903-8
10. Turner A, et al. Vascular rings: presentation, investigation and outcome. *Eur J Pediatr* 2005;164:266-70
11. Dodge-Khatami A, et al. Vascular rings and pulmonary arterial sling: from respiratory collapse to surgical cure, with emphasis on judicious imaging in the hi-tech era *Cardiol Young* 2002;12:96-104
12. Bron AO, et al. Dyspnoea persisting after surgery for vascular ring *Eur Respir J* 1994;7:2257-59
13. Kellenberger CJ, et al. Aortic arch malformations. *Pediatr Radiol* 2010;40:876-84
14. Lee EY, et al. MDCT evaluation of thoracic aortic anomalies pediatric patients and young adults: comparison of axial, multiplanar and 3D images. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:777-784
15. Di Sessa TG, et al. The use of 3D contrast-enhanced CT reconstructions to project images of vascular rings and coarctation of the aorta. *Echocardiography* 2009;26:76.81
16. Naidich DP, et al. *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax.* New York. Raven 1991
17. Alsenaidi K, et al. Management and outcome of double aortic arch in 81 patients. *Pediatrics* 2006;118:e1336-41
18. Grathwohl KW, et al. Vascular rings of the thoracic aorta in adults. *Am Surg* 1999;65:1077-1083

Empiema pleurico da *Actinomyces meyeri*: un case report a una breve revisione della letteratura recente

Pleural Empyema due to Actinomyces Meyeri infection: a case report and a recent literature short review

Madioni C.¹, Ghisalberti M.², Maccari U.¹, Gotti G², Scala R.^{1*}

¹ Pulmonology and Respiratory Intensive Care Unit , San Donato Hospital, Arezzo, Italy

² Thoracic Surgery Unit University Hospital of Siena, Siena, Italy

*Corresponding author: raffaele_scala@hotmail.com

Riassunto

L'actinomicosi da *Actinomyces meyeri* è rara e lo spettro dell'infezione nell'uomo non risulta ancora chiaro.

Riportiamo un caso di empiema pleurico da *actinomyces meyeri* in BPCO trattato con antibioticoterapia sistemica ed intervento chirurgico.

Le actinomicosi sono causate da aspirazione dal cavo orale e disseminazione ematogena del batterio. L'organo maggiormente coinvolto è il polmone e i principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'infezione sono il recente trauma, l'alcolismo e la scarsa igiene dentale.

L'infezione da *Actinomyces meyeri* ha generalmente una buona prognosi. Il trattamento chirurgico è indicato in caso di empiema e ascessi resistenti alla terapia conservativa.

Abstract

Actinomycosis sustained by Actinomyces meyeri is rare and the disease spectrum remains unclear. We report a case of pleural empyema due to Actinomyces meyeri infection in COPD treated with systemic antibiotics and surgery. Systemic actinomycosis is caused by aspiration of mouth flora and consequent bacteriemia. Lung is almost constantly involved. The major risk factors for the infection are recent trauma, poor dental hygiene and alcoholism. Actinomyces Meyeri shows generally a good prognosis. Surgical treatment is indicated in case of empyema and abscesses which turn out to be resistant to conservative medical strategy.

Parole chiave: actinomicosi polmonare, *actinomyces meyeri*, empiema pleurico

Keywords: *pulmonary actinomycosis, actinomyces meyeri, pleural empyema*

Introduzione

L'actinomicosi causata da *Actinomyces meyeri* è rara e poco riportata in letteratura (1,2). Il primo caso di infezione umana da actinomicete risale alla fine del diciannovesimo secolo. Da allora, solo un ristretto numero di casi è stato descritto pertanto lo spettro dell'infezione nell'uomo rimane per molti aspetti non chiaro (1,2). Riportiamo di seguito un caso di empiema pleurico da *A. meyeri* ed una breve revisione della letteratura recente.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un paziente maschio di 47 anni, fumatore, affetto da BPCO di stadio GOLD A e con anamnesi per il resto negativa.

Il consenso informato del paziente è stato ottenuto per la pubblicazione del caso clinico.

Nell'agosto 2013 in seguito ad un incidente stradale il paziente aveva subito una frattura del radio sinistro. Circa un mese dopo il trauma era stato ricoverato presso un ospedale periferico per l'insorgenza di tosse non produttiva, dolore toracico e lieve dispnea da sforzo. La radiografia del torace evidenziava un versamento pleurico basale sinistro e l'emogasanalisi basale mostrava una lieve insufficienza respiratoria acuta ipossiémico ipocapnica (PaO₂= 66mmHg, PaCO₂= 33,8 mmHg, pH= 7,47). Gli esami emato-chimici rilevavano lieve leucocitosi neutrofila. Durante il ricovero il paziente era stato sottoposto a toracentesi evacuativo-diagnostica con una parziale riespansione del polmone sinistro e trattato empiricamente con levofloxacina 500 mg/die per via orale per 15 giorni dopo la dimissione.

Due mesi dopo il trauma il paziente giungeva alla nostra osservazione presso il reparto di broncopneumologia dell'Ospedale San Donato di Arezzo riferendo febbre serotonina intermittente, peggioramento della tosse non produttiva e della dispnea da sforzo e, più recentemente, due episodi di emoftoe. Gli esami emato-chimici mostravano una lieve anemia (Hb=12,4 g/dl) e un sensibile aumento della PCR (15,3 mg/dl). L'emocoltura e l'urinocoltura erano negative. La Rx torace evidenziava la persistenza di versamento pleurico sinistro incrementato rispetto alla precedente con associato ispessimento pleurico omolaterale. Veniva quindi eseguita una Tc torace che mostrava l'organizzazione e la concamerazione del versamento noto ed un collasso parziale del lobo polmonare inferiore sinistro. Alla successiva broncoscopia era apprezzabile un restringimento di B10 a sinistra dovuto a compressione estrinseca. L'analisi cellulare e l'esame batteriologico del lavaggio bronco-alveolare (BAL) non mostravano nulla di patologico. Poiché il paziente lamentava da alcuni mesi anche dolore e sanguinamento gengivali veniva effettuata una Rx ortopantomografia dentaria che mostrava la presenza di un riassorbimento osseo verticale a livello della 47^{ima} tasca paraodontale.

Per la persistenza della sintomatologia e del versamento pleurico sinistro, il paziente veniva trasferito presso il reparto di Chirurgia Toracica dell'Ospedale Universitario di Siena per essere sottoposto ad intervento chirurgico evacuativo-diagnostico. Veniva scelto un approccio video-toracoscopico con un'incisione singola a livello del VIII spazio intercostale. La cavità pleurica risultava piena di materiale muco-purulento e maleodorante che veniva evacuato ed inviato al laboratorio per esami microbiologico e citologico. Il polmone sinistro veniva sottoposto a decorticazione. Il decorso post-operatorio risultava regolare e scevro di complicanze; la terapia antibiotica veniva proseguita associando alla levofloxacina 500 mg per due volte al giorno per via orale l'Imipenem 1 gr per tre volte al giorno per via endovenosa nell'attesa dell'esito degli esami microbiologici. L'esame istopatologico mostrava uno stato infiammatorio acuto della pleura con reazione fibrinosa e tessuto fibroblastico reattivo. L'esame colturale evidenziava la crescita di un actinomicete, identificato come *Actinomyces meyeri*.

La terapia veniva pertanto continuata con imipenem per via endovenosa per tre volte/die eseguendo alla dimissione, lo "switch" con l'amoxicillina/clavulanato alla dose di 2 gr per tre volte/die per la durata di 12 mesi. La PCR risultava ridotta fino a 0,7 mg/dl dopo soli 7 giorni dall'inizio della terapia antibiotica con penemico. Alla dimissione gli esami emato-chimici di routine erano nella norma.

Alla visita di follow up finale a 12 mesi la Rx torace risultava nella norma con completa riespansione del polmone sinistro.

Discussione

Gli actinomiceti sono batteri saprofiti della cavità orale, anaerobi obbligati o facoltativi, che provocano carie dentarie e lesioni paraodontali; possono determinare infezione sistemica dopo trauma locale, chirurgia o per aspirazione (1,2,3).

I siti principali di infezione sono la regione cervicofacciale, il torace e l'addome (1, 2,3).

Nella maggior parte dei casi l'actinomicete responsabile d'infezione è *Actinomyces israelii*, mentre le altre specie di actinomiceti sono implicate solo occasionalmente. La disseminazione per via ematogena è una complicanza non frequente dell'actinomicosi (3,4).

Actinomyces meyeri sembra però avere una maggiore predisposizione alla disseminazione per via ematogena spesso a partenza polmonare (1,2).

Nel nostro paziente la ortopanoramica dentaria ha mostrato un importante riassorbimento osseo paraodontale da dove l'infezione si è probabilmente propagata al polmone e alla pleura per via aspirativa (1,5).

La gengivostomatite e la carie dentaria sono infatti tra i principali fattori di rischio per actinomicosi polmonare. Altri importanti fattori di rischio sono il recente trauma toracico, la chirurgia, la presenza di malattie croniche, l'alcolismo e l'uso prolungato di immunosoppressori (1-5).

In questo paziente l'incidente stradale subito due mesi prima dall'esordio dell'empiema potrebbe aver rappresentato il fattore di rischio iniziale, mentre è stata invece esclusa una storia di potus.

La maggior parte dei casi di actinomicosi polmonare riportati in letteratura sono associati con gengivo stomatite, infezione dentaria e ascessi cutanei, ma lo spettro infettivo sembra essere più ampio includendo anche lesioni cerebrali, midollari, ascessi epatici ricorrenti con un coinvolgimento comunque pressochè costante del polmone e della pleura (1-7).

Il trattamento chirurgico, rappresentato generalmente dal drenaggio dell'ascesso, dalla sequestrectomia e dalla lobectomia è riportato in letteratura, associato sempre con terapia antibiotica sistemica di lunga durata (nella maggior parte dei casi con penicillina o amoxicillina per 6 mesi/1 anno) (1-8).

Per quanto rara, l'infezione da *actinomyces meyeri* va comunque considerata specialmente di fronte ad empiema pleurico e polmonite severa con diffusione sistemica secondaria soprattutto perchè con la corretta terapia la restitutio ad integrum è possibile nella maggior parte dei casi (2). Inoltre le actinomicosi in genere vanno tenute presenti nella diagnosi differenziale di altre patologie polmonari come ad esempio il cancro, la tubercolosi o ascessi di altra natura (1,2).

L'actinomicosi è generalmente trattata con penicillina G. La terapia con tetracicline, eritromicina, clindamicina e cefalosporine è comunque utilizzata in molti casi presenti in letteratura. In caso di versamento pleurico importante e organizzato determinante collasso polmonare risulta necessario intervenire chirurgicamente (1,8).

Nel caso descritto l'intervento chirurgico in video-toracosopia con evacuazione completa del cavo pleurico e decorticazione polmonare è stato effettuato in associazione alla terapia farmacologica.

Pochi casi di infezione da *Actinomyces meyeri* sono riportati in letteratura; abbiamo potuto trovare solo due brevi revisioni della recente letteratura in lingua inglese (1,2).

Abbiamo aggiunto al nostro case report una breve revisione della letteratura in lingua inglese degli ultimi 20 anni su casi di infezione umana da *actinomyces meyeri*, riassunta in tabella (tabella 1).

La letteratura dal 1995 al 2015 è stata cercata con l'uso di PUBMED.

La maggior parte dei casi riportati sono risultati di sesso maschile, intorno ai 40 anni di età media con storia di scarsa igiene dentaria, alcolismo e/o immunosoppressione.

Tutti i pazienti eccetto uno sono sopravvissuti all'infezione e hanno mostrato una completa risoluzione delle lesioni dopo terapia mirata.

L'organo più comunemente coinvolto era il polmone ma 7 pazienti presentavano disseminazione ematogena dell'infezione, tipica di *actinomyces meyeri*. I siti di disseminazione più frequenti erano le ossa, il cervello e la pelle (2,6,7,10,11,12,13).

Cinque pazienti nella nostra revisione avevano una storia di recente chirurgia che rappresentava il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'actinomicosi (4,6,11,16,17).

Gli antibiotici più usati sono risultati essere la penicillina e l'amoxicillina, sia per via endovenosa che orale, con una durata di terapia media di 6 mesi/1 anno e regolare follow up clinico e radiologico del paziente. Sette casi hanno necessitato inoltre di intervento chirurgico coadiuvante la terapia farmacologica (1,7,8,9,13,14,17).

Actinomyces meyeri si è dimostrato sensibile anche ad altri farmaci come l'eritromicina, le tetracicline, la clindamicina, la doxiciclina (3,4). In 3 casi è stato usato il metronidazolo (3,5,6). Da sottolineare che i fluorochinolonici, largamente impiegati nel trattamento empirico delle infezioni gravi dell'apparato respiratorio, non sono consigliati nella terapia delle actinomicosi pleuro-polmonari. Nel nostro caso, la terapia iniziale con levofloxacina non aveva avuto alcun effetto sulla progressione dell'infezione che è stata poi ben controllata dopo l'intervento chirurgico mediante l'uso di imipenem prima e di amoxicillina/clavulanato alla dimissione per 1 anno

Conclusioni

In conclusione l'infezione da *Actinomyces meyeri* è rara ma ha generalmente una buona prognosi pur mostrando tendenza alla disseminazione ematogena. I principali fattori di rischio sono la recente chirurgia o trauma, la scarsa igiene dentaria, l'alcolismo e l'immunosoppressione. L'organo principalmente coinvolto risulta essere il polmone.

Il trattamento antibiotico sistemico di prima scelta è rappresentato da penicillina e amoxicillina e una lunga prosecuzione della terapia è sempre necessaria.

Il trattamento chirurgico, in associazione alla terapia farmacologica, è indicato in caso di empiema e ascessi organizzati e/o resistenti alla terapia medica conservativa.

Tabella 1: breve revisione di casi di infezione da *Actinomyces meyeri* nella letteratura degli ultimi 20 anni con particolare riferimento alla terapia

Caso	Genere	Età	Sede dell'infezione	Fattori di rischio	Terapia	Esito	Bibliografia
1	M	46	Polmonite e ascesso	Fumo	penicillina G (4 milioni di unità ogni 4 h) per 6 settimane e metronidazolo (500 mg ogni 8 h) per via endovenosa durante il ricovero, dopo la dimissione 1 anno di amoxicillina (500 mg ogni 6 h) per via orale	Risoluzione	3
2	M	52	Spondilite cervicale	Recente estrazione dentaria	Amoxicillina per via endovenosa (4 g ogni 6 h) e gentamicina (10 mg/kg/die) inizialmente, seguita da una combinazione per via orale di amoxicillina (4 g/die) e clindamicina (600 mg ogni 8 h) per 3 mesi, seguita da amoxicillina soltanto per 6 mesi	Risoluzione	4
3	M	46	Polmonite necrotizzante	Bronco tracheale,	4 settimane di penicillina per via endovenosa seguita da 20	Risoluzione	5

				alcolismo, scarsa igiene dentaria, diabete mellito II	settimane di penicillina per via orale per un totale di 24 settimane di penicillina seguita da metronidazolo per 6 settimane		
4	M	56	Mediastinite	Carcinoma squamocellulare esofageo trattato con posizionamento di stent esofageo	Nutrizione parenterale totale imipenem/cilastatina e metronidazolo per via endovenosa and metronidazole per 2 settimane prima della morte .	Exitus	6
5	M	59	Osteomielite	Periodontiti ricorrenti	Intravenous ampicillina- sulbactam per via endovenosa per 3 settimane e amoxicillina- clavulanato per via orale per 8 settimane. Ripetuti drenaggi chirurgici	Risoluzione	7
6	F	64	Empiema	Alcolismo, fumo	Penicilline per via endovenosa e poi orale per 6 mesi associata a toracotomia	Risoluzione	8
7	M	51	Ascessi cutanei perianali	Non noti	Penicillina G 24 UI/die per via endovenosa per 6 settimane poi amoxicillina 3g/die per via orale per 2 settimane e escissione chirurgica della lesione. Dopo 2 settimane di amoxicillina per non completa risoluzione , è stata eseguita una nuova escissione chirurgica in associazione a ceftriaxone 2gr/die per via endovenosa per 4 settimane seguito da amoxicillina per 4 mesi.	Risoluzione	9
8	M	47	Infezione disseminata con polmonite, noduli sottocutanei, osteomielite, gengivostomatite	Alcolismo, fumo, scarsa igiene dentaria	penicillina G per via endovenosa (20 million unità/die per 8 settimane) poi penicillina V per via orale (3 milioni unità/die per 12 mesi)	Risoluzione	2
9	M	34	Ascessi cutanei e muscolari secondari a polmonite	Scarsa igiene dentale e gengivite	Penicillina G per 10 giorni, poi ceftriaxone 2 gr/die per 4 settimane poi amoxicillina per 12 mesi	Risoluzione	10
10	M	45	Polmonite ed Empiema	Scarsa igiene dentaria	Toracotomia con decorticazione e 2 settimane di penicillina endovenosa seguita da 12 mesi di penicillina per via orale	Non noto , paziente perso al follow-up	1
11	F	55	Endocardite	Recente chirurgia odontoiatrica	Ampicillina-sulbactam per tempo non noto	Risoluzione	11
12	M	43	Pericardite, sindrome della	Non noti	Penicillina per tempo non noto	Risoluzione	12

			vena cava superiore, disseminazione toracica e addominale				
13	M	50	Polmonite e ascessi cerebrali	Non noti	Drenaggio chirurgico degli ascessi cerebrali e terapia antibiotica con penicillina e amoxicillina per più di un anno	Risoluzione	13
14	M	53	Ascessi perianali	HIV	Escissione chirurgica e amoxicillina per via orale per 10 settimane	Risoluzione	14
15	M	51	Placca eritematosa infiltrata emitorace destro e polmonite	Non noti	Ceftriaxone e doxiciclina per 12 mesi	Risoluzione	15
16	M	72	Ascesso subfrenico	Colecistectomia laparoscopica	Amoxicillina/clavulonato per 1 mese e 1/2	Risoluzione	16
17	F	65	Endoftalmite postoperatoria	Chirurgia del cristallino per cataratta	Vitrectomia della pars plana associata con antibiotici intraoculari e topici	Risoluzione	17
18	M	47	Polmonite ed empiema	Fumo, recente trauma e paraodontite	Levofloxacin 500 mgx2/die per 3 settimane, imipenem 1 grx3v/die per 2 settimane e amoxicillina/clavulanato 2 grx3v/die per 12 mesi	Risoluzione	Caso riportato



Figure 1 Rx torace all'ingresso in reparto

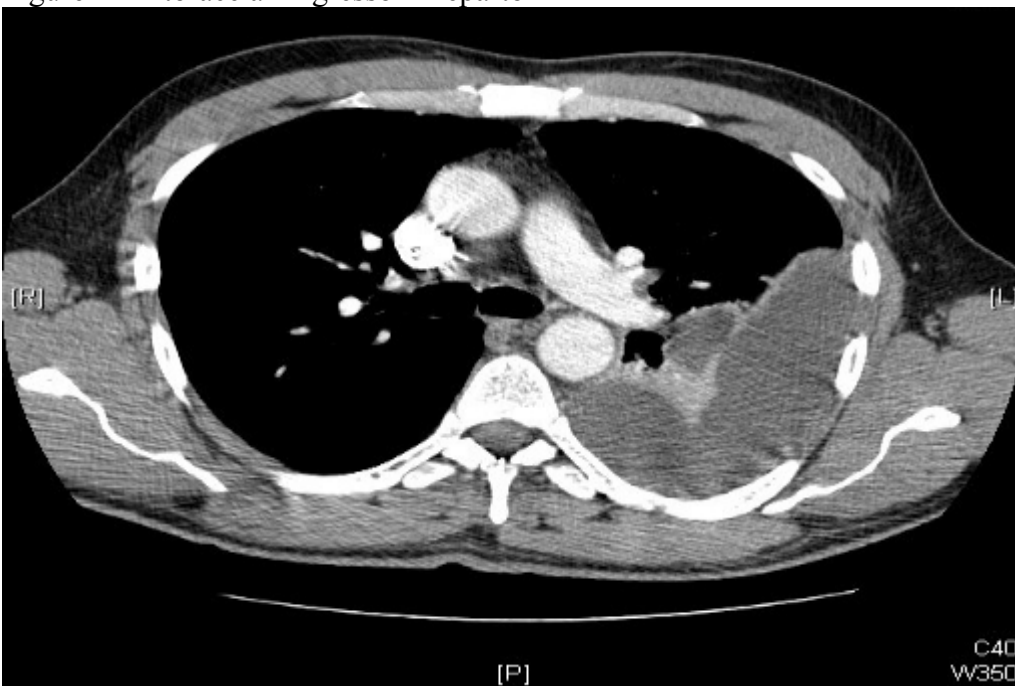


Figure 2 TC torace con m.d.c: versamento pleurico organizzato con collasso parziale del lobo inferiore sinistro



Figure 3 Tc torace con m.d.c (pre-terapia)

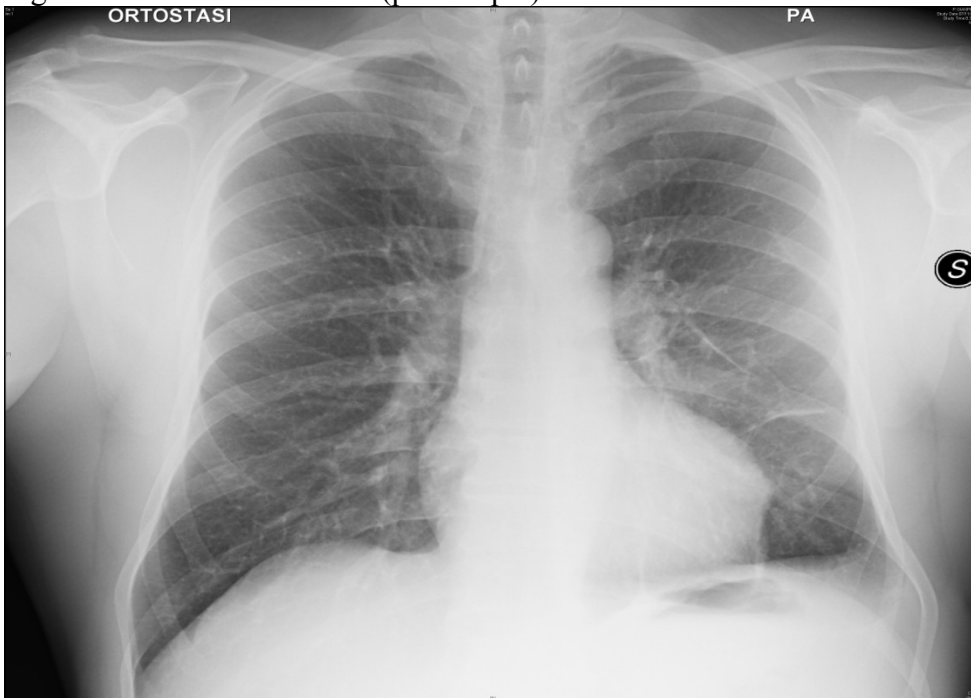


Figure 4 Rx torace di follow-up a 12 mesi

Bibliografia

1. Tasaduq Fazili a,* , Donald Blair a, Scott Riddell b, et al. Actinomyces meyeri infection: Case report and review of the literature *Journal of infection* 2012 357-361
2. Apothéloz C, Regamey C. Disseminated infection due to Actinomyces meyeri: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1996 Apr;22(4):621-5
3. Park HJ, Park K-H, Kim S-H, et al. A Case of Disseminated Infection due to Actinomyces meyeri Involving Lung and Brain. *Infection & Chemotherapy.* 2014;46(4):269-273.
4. Duvignaud A, Ribeiro E, Moynet D et al. Cervical spondylitis and spinal abscess due to Actinomyces meyeri. *Braz J Infect Dis.*2014 Jan-Feb;18(1):106-9.
5. Cecilia T Costiniuk, MD, Nha Voduc, MD and Carolina de Souza, MD Pulmonary actinomycosis in a male patient with a tracheal bronchus *Can Respir J.* 2011 Mar-Apr; 18(2): 84–86.
6. Branquinho DF, Andrade DR, Almeida N et al. Mediastinitis by Actinomyces meyeri after oesophageal stent placement. *BMJ Case Rep.* 2014 Jun 5;2014
7. Lee MJ, Ha YE, Park HY, et al. Osteomyelitis of a long bone due to Fusobacterium nucleatum and Actinomyces meyeri in an immunocompetent adult: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2012 Jul 20;12:161
8. Vallet C, Pezzetta E, Nicolet-Chatelin G, et al. Stage III empyema caused by Actinomyces meyeri: a plea for decortication. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 May;127(5):1511-3.
9. Gayraud A, Grosieux-Dauger C, Durlach A, et al. Cutaneous actinomycosis in the perianal area and buttocks. *Ann Dermatol Venereol.* 2000 Apr;127(4):393-6.
10. Liaudet L, Erard P, Kaeser P. Cutaneous and muscular abscesses secondary to Actinomyces meyeri pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1996 Jan;22(1):185-6.
11. Huang KL, Beutler SM, Wang C. Endocarditis due to Actinomyces meyeri. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):909-10.
12. Van Mook WN, Simonis FS, Schneeberger PM, van Opstal JL. A rare case of disseminated actinomycosis caused by Actinomyces meyeri. *Neth J Med.* 1997 Jul;51(1):39-45.
13. Colmegna I, Rodriguez-Barradas M, Rauch R, et al. Disseminated Actinomyces meyeri infection resembling lung cancer with brain metastases. *Am J Med Sci.* 2003 Sep;326(3):152-5.
14. Bauer P, Sultan S, Atienza P. Perianal actinomycosis: diagnostic and management considerations: a review of six cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Jan;30(1):29-32.
15. Hermida MD, Della Giovanna P, Lapadula M, et al. Actinomyces meyeri cutaneous actinomycosis. *Int J Dermatol.* 2009 Feb;48(2):154-6.
16. Zbar AP, Ranasinghe W, Kennedy PJ. Subphrenic abscess secondary to Actinomycosis meyeri and Klebsiella ozaenae following laparoscopic cholecystectomy. *South Med J.* 2009 Jul;102(7):725-7.
17. Peponis VG, Chalkiadakis SE, Parikakis EA, et al. Chronic Postoperative Endophthalmitis Caused by Actinomyces meyeri. *Case Rep Ophthalmol.* 2011 Mar 5;2(1):95-8.

“Nocardiosi Polmonare: un caso clinico in paziente affetta da bronchiectasie e BPCO”

Pulmonary Nocardiosis: a case report in a patient with bronchiectasis and COPD

Maggiorelli C, Madioni C, Granese V, Ciarleglio G, Maccari U, Scala R.*

U.O Pneumologia e UTIP Ospedale San Donato Arezzo

*Corresponding author: raffaele_scala@hotmail.com

Riassunto

La Nocardiosi è un'infezione localizzata o disseminata causata da un actinomicete aerobio trasmessa per via aerea. E' una malattia rara la cui incidenza sembra essere in aumento negli ultimi anni a causa della maggior presenza di persone immunodepresse. In letteratura non è nota la condizione di saprofita della *Nocardia asteroides* nelle vie aeree superiori, quindi un suo isolamento dalle secrezioni bronchiali risulta diagnostico.

Presentiamo un caso di Nocardiosi polmonare in una paziente affetta da BPCO e bronchiectasie. Questo caso clinico, in linea con i dati riscontrati in letteratura, conferma il fatto che la BPCO e le bronchiectasie rappresentino importanti fattori di rischio per la Nocardiosi polmonare.

Abstract

Nocardiosis is a localized or disseminated infection caused by an aerobic actinomycetes usually aerogen transmitted.

*Pulmonary nocardiosis is a rare infection but its incidence seems to be increasing due to the greater number of immunosuppressive factors. *Nocardia asteroides* should not be regarded as a contaminant or commensal organism in the upper airways thus its isolation from bronchial secretions is diagnostic.*

Here we report a case of pulmonary Nocardiosis diagnosed in a patient with COPD and bronchiectasis. This case report, in line with the literature data, confirms the fact that COPD and bronchiectasis represent important risk factors for pulmonary nocardiosis.

Parole chiave: Nocardiosi , BPCO, Nocardiosi polmonare

Keywords: *Nocardiosis, COPD, Pulmonary nocardiosis*

Introduzione

La Nocardiosi è una infezione localizzata o disseminata causata da un actinomicete aerobio molto frequentemente trasmessa per via aerea (1). E' una malattia piuttosto rara la cui incidenza sembra essere in aumento negli ultimi anni in conseguenza al più alto numero di immunocompromessi secondariamente a emolinfopatie maligne, HIV, neoplasie solide, trapianti d'organo e terapie immunosoppressive (2). Le specie di *Nocardia* patogene per l'uomo sono: *N. Asteroides*, *N. Brasiliensis*, *N. Nova* e *N. Otitidiscaviarum*. Tra queste la maggior responsabile di Nocardiosi polmonare è *N. Asteroides* (3).

Il coinvolgimento polmonare può autolimitarsi o avere una progressione acuta, subacuta o cronica mimando una tubercolosi, una micosi o un processo neoplastico. Si può avere una disseminazione ematogena che coinvolge principalmente il sistema nervoso.

Dal punto di vista radiografico può manifestarsi con un quadro di focolai broncopneumonici ad evoluzione colliquativa localizzati prevalentemente a livello dei lobi inferiori, o con un quadro simile o, nelle forme croniche, un quadro simile alla tb ulcero-caseosa o alla actinomicosi. Poichè non si è a conoscenza di una possibile condizione di saprofita della *Nocardia asteroides* nelle vie aeree superiori, un suo isolamento dalle secrezioni bronchiali è in genere diagnostico.

Caso clinico

Presentiamo il caso di una paziente di 84 anni affetta da BPCO di grado severo, portatrice di bronchiectasie cilindriche e bilaterali, insufficienza mitralica lieve-moderata e tricuspide lieve, epatite C, allergica ad ASA ed a Penicilline.

La paziente, nei giorni precedenti al ricovero, lamentava la comparsa di tosse con escreato, iperpiressia e dolore toracico per cui aveva assunto terapia antibiotica (moxifloxacina) e steroidea per 5 giorni senza miglioramento clinico. Dopo 7 giorni, per il peggioramento della sintomatologia, si recava al Pronto Soccorso dove veniva eseguita una radiografia del torace che evidenziava un ispessimento interstiziale di tipo reticolare bilateralmente ed immagini pseudonodulari in campo polmonare superiore a sinistra e basale bilateralmente (FIG 1); gli esami ematici mostravano leucocitosi neutrofila ed aumento della PCR. All'ascoltazione del torace erano presenti crepitazioni basali bilaterali tele-inspiratorie e proto-espilatorie. La paziente iniziava terapia antibiotica con levofloxacina 500 mg /die prima di eseguire un esame batteriologico dell'escreato. Visto l'isolamento di *Nocardia* all'esame diretto (bacilli gram positivi), veniva introdotta terapia con Trimetoprim-sulfametossazolo (TMP 160 mg TID; SMX 800 mg TID), Amikacina (500 mg TID) e Imipenem (500 mg TID) insieme ad una terapia di supporto. Veniva intanto eseguita una TC torace che mostrava, prevalentemente nelle porzioni apicale e posteriore dei lobi superiori, lesioni nodulari alcune delle quali con localizzazione bronchiale e multiple adenopatie alle stazioni paratracheali inferiori e alla finestra aorto-polmonare (FIG 2). Per la comparsa di cefalea persistente, nel sospetto di una possibile localizzazione di *Nocardia* encefalica, veniva eseguita una TC encefalo che escludeva però tale ipotesi. In decima giornata per la comparsa di dispepsia e nausea e un lieve rialzo delle transaminasi veniva sospeso il trimetoprim-sulfametossazolo e proseguito il resto della terapia antibiotica con progressivo miglioramento della sintomatologia. In ventiduesima giornata una TC torace di controllo documentava un netto miglioramento delle lesioni nodulari. In trentaduesima giornata la paziente veniva dimessa con Doxiciclina. Alla TC torace di controllo dopo 3 mesi si assisteva alla risoluzione delle lesioni polmonari precedentemente descritte (FIG 3) mentre l'esame batteriologico dell'escreato per *Nocardia* risultava negativo.

Discussione

La *Nocardia* è un bacillo aerobio gram-positivo causa di una grande varietà di infezioni. Non ci sono casi di trasmissione da persona a persona quindi questa infezione è considerata ambientale, generalmente attraverso la via respiratoria (4).

La Nocardiosi polmonare sembra essere un'infezione acquisita in comunità anche se sono stati descritti anche casi di infezione nosocomiale (5). Più del 50% dei pazienti che presentano un'infezione

da Nocardia sono soggetti immunocompromessi. Questo caso clinico, in linea con i dati riscontrati in letteratura (1), conferma il fatto che la BPCO e la presenza di bronchiectasie allo stato attuale risultino essere importanti fattori di rischio per la Nocardiosi polmonare sia in conseguenza alla riduzione delle difese immunitarie locali a livello dell'apparato respiratorio, sia in relazione alla terapia steroidea a cui questi pazienti sono frequentemente sottoposti. Le caratteristiche cliniche erano relativamente non specifiche in accordo con quanto riportato in letteratura (6). Dal punto di vista terapeutico, generalmente vengono utilizzati due o più antibiotici (di cui un sulfamidico). Oggi il cotrimossazolo (trimetoprim/sulfometossazolo) è il farmaco maggiormente utilizzato sia per l'eccellente penetrazione polmonare e a livello del sistema nervoso centrale, sia per il suo buono assorbimento orale (7-8). Nel nostro caso i farmaci utilizzati sono stati trimetoprim-sulfametossazolo, Amikacina e Imipenem che, come evidenziato in letteratura, mostrano un sinergismo nella eradicazione della nocardia (9). Dal momento che l'infezione da Nocardia può recidivare frequentemente (il 60% dei pazienti che eseguono terapia per meno di 3 mesi ed il 10% dei pazienti che eseguono terapia per almeno 6 mesi) (10) sono raccomandati trattamenti prolungati dai 6 ai 12 mesi. Nei pazienti severamente immunocompromessi il trattamento può essere mantenuto anche più a lungo.

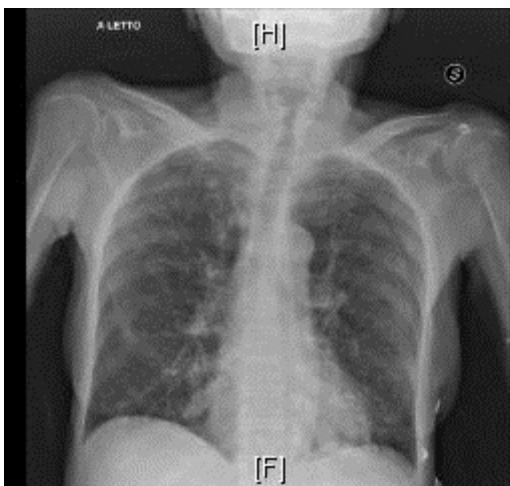


FIG 1: Rx torace all'ingresso. Ispessimento interstiziale di tipo reticolare bilateralmente ed immagini pseudonodulari in campo polmonare superiore a sinistra e basale bilateralmente

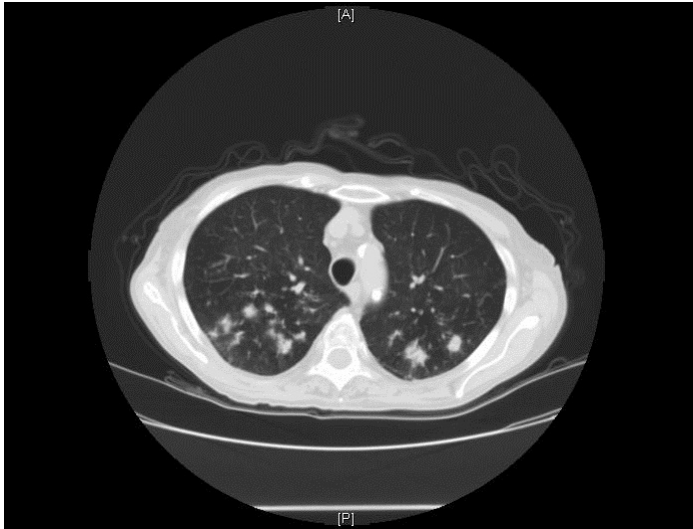


FIG 2: TC torace all'ingresso. Lesioni nodulari alcune delle quali con localizzazione bronchiale e multiple adenopatie alle stazioni paratracheali inferiori e alla finestra aorto-polmonare



FIG 3: TC torace dopo 3 mesi di terapia. Risoluzione delle lesioni nodulari

Bibliografia

1. Boiron P, Provost F, Chevrier G, et al. Review of nocardial infections in France from 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11: 709–714.
2. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Cli-Proc* 2012 Apr;87(4):403-7.
3. Beaman BL, Saubolle MA, Wallace RJ. Nocardia, Rhodococcus, Streptomyces, Oerskovia, and other aerobic actinomycetes of medical importance, in: *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al., Eds. Am
4. McNeil MM, Brown IM. The medically important aerobic Actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:357-417.
5. Stevens DA, Pier AC, Beaman BL, et al. Laboratory evaluation of an outbreak of nocardiosis in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1981; 71:928-34.
6. Betriu C. Infections of Nocardia. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1997;15:154–160.
7. Adams HG, Beeler BA, Wann LS et al. Synergistic action of trimethoprim and sulfamethoxazole for Nocardia asteroides. Efficacious therapy in five patients. *Am J Med* 1984;287:8–12.
8. Geisler PJ, Andersen BR. Results of therapy in systemic nocardiosis. *Am J Med Sci* 1979;278: 188–194.
9. Gombert ME , Aulicino TM. Synergism of imipenem and amikacin in combination with other antibiotics against Nocardia asteroides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;24(5):810–811
10. Wallace RJ Jr, Septimus EJ, Williams TWJr, et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to Nocardia. *Rev Infect Dis* 4: 315-325, 1982.

BPCO e Fibrillazione ventricolare in paziente affetta da Comorbidità *COPD and Ventricular Fibrillation in patient with comorbidities*

Marchitto N^{1*}, Ceratti U.², Pipitone L.², Dal Maso S.³

¹ Dirigente Medico I livello, UOC medicina, P. O. Centro A. Fiorini "Terracina", ASL Latina.

² Specializzandi in Medicina Interna presso l'Università degli Studi di Roma "Sapienza",

³ Primario UOC Medicina, P. O. Centro A. Fiorini "Terracina", ASL Latina,

*Corresponding author: nicolino46@libero.it

Riassunto

La BPCO è una patologia associata ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. L'esatto meccanismo fisiopatologico rimane da chiarire. Dai dati presenti in letteratura emerge che la severità della malattia polmonare è correlata all'insorgenza di fibrillazione atriale, flutter atriale e di tachicardia ventricolare (non sostenuta o sostenuta). La correlazione è significativa indipendentemente dall'età, dal sesso, dall'abitudine tabagica, dall'obesità, dall'ipertensione arteriosa, dalla malattia coronaria, dallo scompenso cardiaco, dal diabete dall'anemia, dall'insufficienza renale cronica e dalla terapia antiaritmica in corso. Lo scopo di questo case report è portare in evidenza la difficoltà nel valutare il rischio aritmico nei pazienti anziani affetti da comorbidità.

Abstract

COPD is a disease associated with high cardiovascular risk. Pathophysiological mechanism is unknown. Severity of COPD is correlated with cardiovascular risk like atrial fibrillation, atrial flutter, sustained or non-sustained ventricular tachycardia. Degree of correlation is independent to age, sex, smoke, obesity, hypertension, heart diseases, diabetes, chronic kidney diseases or antiarrhythmics drugs. The aim of this case report is underline the difficult to evaluate cardiovascular risk in older patient with comorbidities.

Parole chiave: BPCO, Rischio aritmico cardiovascolare, comorbidità

Keywords: COPD, Cardiovascular risk, comorbidities

Introduzione

Sebbene la Medicina Basata sulle Evidenze rappresenti il riferimento per l'attività clinica e la ricerca scientifica, i Case Report forniscono utili informazioni per il progresso delle conoscenze scientifiche rappresentando, di fatto, la descrizione di una evidenza scientifica che può essere meritevole di ulteriori approfondimenti atti a confermare o smentire la validità della stessa.

Numerose pubblicazioni scientifiche pongono in evidenza l'esistenza di una stretta correlazione tra malattia respiratorie e rischio cardiovascolare legata ad un substrato di distonia neurovegetativa ovvero ad uno sbilanciamento del sistema ortosimpatico e parasimpatico. Verrà di seguito descritta l'esperienza clinica di un caso di fibrillazione ventricolare insorta in una paziente anziana, affetta da

comorbidità, afferente al Reparto di Medicina per una sintomatologia gastroenteritica apparentemente banale.

Caso clinico

Nel Marzo 2015 è giunta alla nostra osservazione, proveniente dal Pronto Soccorso, la paziente F.G. affetta da recente Sindrome diarroica gastro-enteritica resistente a terapia. Dalla raccolta dei dati anamnestici si evidenzia la presenza di Pneumopatia Cronica, Scompenso Cardiaco Cronico associato a Versamento Pleurico, pregressa cardiopatia ischemica, Fibrillazione Atriale Permanente, Insufficienza Renale Cronica, Diabete Mellito e Sindrome da ridotta mobilizzazione.

Al momento dell'arrivo in Pronto Soccorso la paziente è stata sottoposta ad esami di laboratorio che hanno evidenziato:

Esame di laboratorio al P.S.	Valore riscontrato	Range di normalità
Potassio	2,3 mEq/l	3,5 – 4,5 mEq/l
Creatinina	3,25 mg/dl	0.7 – 1.3 mg%
PH	7,31	7.31 – 7.41
PCO2	41,6 mmHg	41 – 51 mmHg
PO2	67 mmHg	80 – 105 mmHg
HCO3	18,5 mmol/L	23 – 28 mmol/L

Tab. 1: esami di laboratorio eseguiti in Pronto Soccorso

Durante il periodo di degenza presso il Pronto Soccorso ha eseguito i seguenti esami strumentali:

Rx torace: cuore con accentuazione ventricolare sinistra.

Rx addome: non aria libera in sede sottodiaframmatica né livelli idroaerei con significato patologico.

Eco addome: nulla di rilievo.

Al momento del ricovero gli esami ematochimici hanno evidenziato:

Esame di laboratorio al P.S.	Valore riscontrato	Range di normalità
Potassio	3,9 mEq/l	3,5 – 4,5 mEq/l
Creatinina	2,92 mg/dl	0.7 – 1.3 mg%
PH	7,32	7.31 – 7.41

PCO2	41.1 mmHg	41 – 51 mmHg
PO2	167 mmHg	80 – 105 mmHg
HCO3	24.3mmol/L	23 – 28 mmol/L

Tab. 2: esami di laboratorio eseguiti in Reparto per controllo.

E' stata iniziata, pertanto, la seguente terapia:

- in regime di urgenza:
 - o supplementazione elettrolitica con Kcl 40 mEq in soluzione fisiologica bis in die;
 - o fluidoterapia per l'alimentazione parenterale data la sintomatologia gastroenterica
- - in elezione:
 - o antibiotico terapia mirata alla risoluzione del sospetto dismicrobismo causa di diarrea, terapia con beta-bloccante + Calcio antagonista + nitroderivato + diuretico risparmiatore di potassio per l'anamnesi di scompenso cardiaco e versamento pleurico in progressa cardiopatia ischemica.
 - o eparina a basso peso molecolare in relazione alla presenza di Fibrillazione atriale Permanente in terapia anticoagulante non congrua (INR 1,35) ed alla Sindrome da ridotta mobilizzazione.
 - o supplementazione vitaminica (D3, B12, ac folico) per stato carenziale in insufficienza renale cronica associata a stato anemico.

Nel corso della giornata di degenza la paziente ha chiesto l'intervento urgente del personale suonando l'allarme posto in prossimità del letto. Al momento dell'arrivo al letto della paziente si è riscontrata una condizione di parziale orientamento nel tempo e nello spazio e la presenza di polso aritmico ad alta frequenza. Data l'anamnesi di fibrillazione atriale permanente si è provveduto alla monitoraggio elettrocardiografica della paziente. Al momento del posizionamento degli elettrodi, il tracciato elettrocardiografico ha permesso di evidenziare la presenza di una fibrillazione ventricolare trattata prontamente mediante defibrillazione con scarica di 360 JOULE, ripetuta due volte per la ripresa dell'aritmia dopo la prima scarica da 360 J.

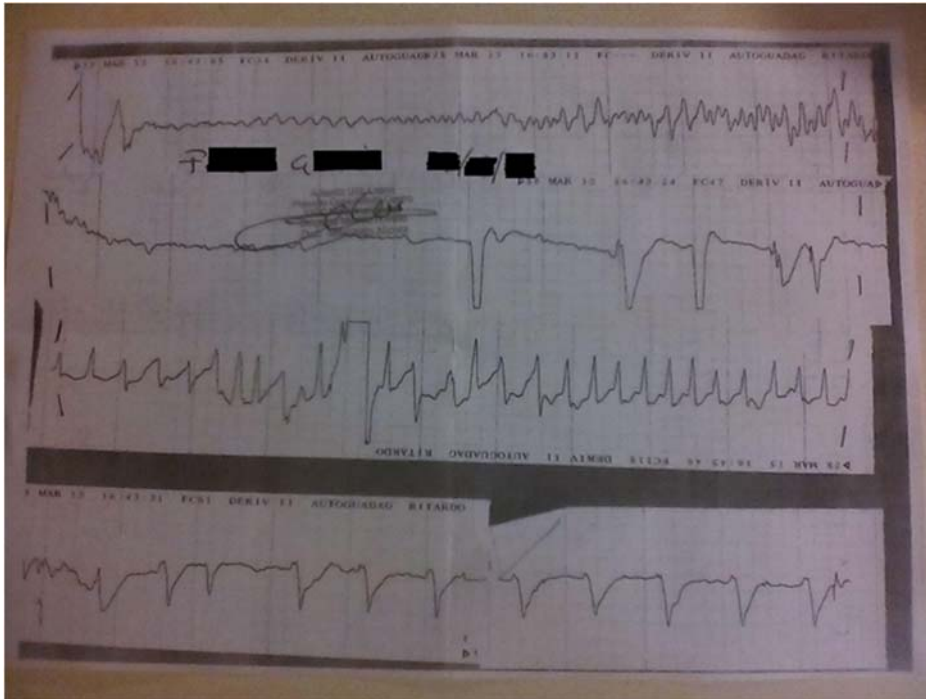


Fig 1. Registrazione Elettrocardiografia continua in corso di Fibrillazione Ventricolare.

Al ripristino del ritmo è stata impostata terapia antiaritmica con Amiodarone ev diluito in soluzione glucosata 500cc al 5% modificando la fluidoterapia per l'alimentazione parenterale data l'anamnesi di diabete mellito.

La paziente si presentava disartrica e con limitazione nei movimenti dell'emilato destro. Nel sospetto di episodio ischemico cerebrale veniva eseguita una tac cranio che non evidenziava segni di ischemia e/o emorragia in fase attiva. Nel corso della giornata la sintomatologia neurologica è regredita completamente. Una seconda tac cranio di controllo a 24 ore ha confermato la negatività per ischemia e/o emorragia.

In terza giornata di degenza la paziente è stata sottoposta a rettosigmoidoscopia per la persistenza di sintomatologia gastroenterica di tipo diarroico. Nel corso dell'esame è stato evidenziato stato infiammatorio intestinale a carico del colon ed è stato eseguito il prelievo biotico che ha mostrato un reperto istologico compatibile con una malattia infiammatoria cronica dell'intestino. E' stata, pertanto, impostata una terapia con mesalazina a dosaggio ridotto per la presenza di insufficienza renale.

La terapia ha consentito una remissione della sintomatologia tale da consentire di ripristinare l'alimentazione e la terapia per via orale. La terapia antiaritmica ha consentito di controllare il ritmo cardiaco della paziente durante il periodo di degenza.

La paziente è in follow-up per ulteriori indagini cardiologiche e pneumologiche al fine di valutare l'eventuale presenza di apnee del sonno e la necessità di posizionamento di device defibrillatore.

Conclusioni

La presenza di comorbidità rende difficoltosa la valutazione del rischio aritmico e cardiovascolare in presenza di molteplici concause di aritmie come, ad esempio, il disordine elettrolitico evidenziatosi in una paziente diarroica, affetta da BPCO, scompenso cardiaco in trattamento con terapia diuretica, fibrillazione atriale permanente in Terapia Anticoagulante Orale ed insufficienza renale cronica.

Bibliografia di riferimento

1. Konecny T, Park JY, Somers KR e coll. Relation of COPD to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J. Cardiol.* 2014 Jul 15; 114 (2):272-277.
2. Parissis JT., Andreoli C., Kadoglov N., e coll. Differences in clinical Characteristics, management and short-term outcome between acute heart failure patients COPD and those without this co-morbidity. *Clin. Res Cardiol.* 2014 Sep;103(9):733-41.
3. Han R., Zou J., Shen X., e coll. The risk factors of COPD. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Zhi.* 2015 Feb;38(2):93-8.
4. Murrey CJ Lopez, e coll. Disability in COPD. *Lancet(97)*:349; 1198.
5. Lien CT., Gillespie ND., Struthers AD., e coll. CHF. *Eur J Heart Fail* 2002.
6. Rutten FH., Cramer HT., Lammers JW., e coll. CHF and COPD. *Eur J. Heart Fail* 2005.
7. Rutten FH., Cramer HT., Grobbee DE., e coll. Unrecognized CHF in elderly patients with stable COPD. *Eur Heart J* 2005 Sep 26 (18):1887-94.
8. Papaioannou AI., Bartziosak K., loukides S., e coll. Cardiovascular comorbidities in hospitalised COPD patients: a determinant of future risk?. *Eur Respir J.* 2015 Apr 16.
9. Chindhi S., Thakur S., Sarkar M., e coll. Subclinical atherosclerotic vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: Prospective hospital-based case control study. *Lung India.* 2015 Mar-Apr;32(2):137-41

BPCO, OSAS ed ipertensione polmonare out-of-proportion: difficoltà diagnostico-terapeutiche

CPD, OSAS and pulmonary hypertension out-of-proportion: diagnostic-therapeutic complexities

Beatrice Nordio^{1*}, Fabio Verlato², Andrea Vianello³

¹ Servizio Territoriale di Assistenza Respiratoria, Azienda ULSS 16, Padova

² S.C. Distretto Socio-Sanitario n.1, Azienda ULSS 16, Padova

³ S.C. Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera-Università, Padova

*Corresponding author: beatrice.nordio@sanita.padova.it

Riassunto

Uomo di 71 anni affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e sindrome delle apnee ostruttive del sonno severa con ripetuti episodi di tromboembolismo polmonare sviluppa un'ipertensione polmonare out-of-proportion rapidamente ingravescente e una grave insufficienza respiratoria ipossiémica. Dopo un'iniziale tentativo fallito di adattamento alla ventilazione meccanica a pressione positiva continua, viene progressivamente impostata una ventilazione a pressione di supporto con volume garantito associata ad ossigenoterapia ad elevati flussi con normalizzazione degli scambi respiratori; il paziente viene trattato con farmaci vasodilatatori (sildenafil) e inibitore dell'endotelina-1 (bosentan). La prognosi del paziente rimane tuttavia infausta.

Abstract

71-year-old male patient affected by COPD and severe obstructive sleep apnea syndrome with multiple episodes of pulmonary thromboembolism develops a rapid progressive pulmonary hypertension out-of-proportion and a severe respiratory failure. After a preliminary unsuccessful attempt to support the patient with a continuous positive airway pressure, a subsequent progressive introduction of a volume-guarantee pressure support non-invasive mechanical ventilation combined with high flow oxygen-therapy results in a normalization of respiratory gas exchange. The patient is treated by arterial vasodilators (sildenafil) and endothelin 1-inhibitor (bosentan). However, the patient prognosis remains poor.

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, ipertensione polmonare out-of-proportion, ventilazione meccanica non invasiva

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea syndrome, pulmonary hypertension out-of-proportion, non-invasive mechanical ventilation*

Caso clinico

Uomo di 71 anni, ex-fumatore (30 pack/years), impiegato in pensione, giunge per la prima volta alla nostra attenzione nel luglio del 2014 presso l'ambulatorio territoriale per l'insufficienza respiratoria per un controllo dopo un recente ricovero per insufficienza respiratoria acuta e riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Il paziente presenta una anamnesi patologica remota assai intricata; egli è affetto da ipertensione arteriosa sistemica, arteriopatia periferica polidistrettuale, gammopatia monoclonale, poliglobulia sottoposta periodicamente a salasso-terapia, steatosi epatica, dislipidemia, lieve insufficienza renale secondaria a rene policistico, glaucoma; è portatore di una variante protrombinica G20212A in eterozigosi. Il paziente inoltre era stato sottoposto a molteplici interventi chirurgici: bypass femoro-femorale, innesto di protesi per aneurisma dell'aorta addominale e successivo re-intervento per aneurisma anastomotico aorto-iliaco, rivascularizzazione mediante stenting in coronaropatia critica bivasale; legatura dell'arteria epatica a seguito di emoperitoneo post-traumatico, cistectomia radicale e confezionamento di cistostomia permanente per un carcinoma vescicale.

Il paziente riferiva nel 1993 di aver sviluppato una trombosi venosa profonda che veniva trattata con anticoagulanti orali per alcuni mesi e successivamente sospesa.

Nel 2012 e nel 2013 veniva ripetutamente ricoverato per riacutizzazioni di BPCO; nel corso dell'ultimo ricovero veniva diagnosticata una sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) di grado severo con indicazione alla ventilazione meccanica a pressione positiva continua (continuous positive airway pressure, CPAP) (1, 2).

Nel luglio 2013 il paziente subiva un ulteriore ricovero per embolia polmonare destra; veniva inoltre riscontrata un'ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH) di grado moderato e intrapreso nuovamente il trattamento con dicumarolici.

All'inizio del 2014, nel corso di una valutazione cardiologica di controllo, all'ecocardiografia transtoracica veniva riscontrata una pressione media stimata in arteria polmonare (PAP) di 100 mmHg; nel sospetto di una PAH cronica tromboembolica il paziente veniva ricoverato in cardiocirurgica e sottoposto ad una serie di accertamenti volti a stabilire l'eventuale eleggibilità all'intervento chirurgico di endoarteriectomia polmonare. L'ecocardiografia confermava una PAH grave con PAP di 110 mmHg associata ad ipertrofia ventricolare destra in cuore polmonare cronico. Il cateterismo cardiaco destro durante inalazione di ossido nitrico rilevava una PAP precapillare di 100 mmHg. Una angio-tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto mostrava un quadro di enfisema centrolobulare a livello dei lobi superiori e diffuso sino alle basi polmonari in assenza di alterazioni dell'interstizio, in particolare né per fibrosi polmonare né per sindrome venooclusiva; assenti anche aspetti a vetro smerigliato da perfusione a mosaico. Le arterie polmonari principali risultavano normali, i rami discendenti liberi da materiale trombotico. La scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria escludeva la presenza di fenomeni tromboembolici, con minime diffuse alterazioni a carattere aspecifico compatibili con BPCO. Il test da sforzo cardio-polmonare evidenziava un ridotta tolleranza all'esercizio fisico.

Si concludeva per PAH secondaria a BPCO (3, 4); il paziente veniva escluso dal trattamento chirurgico di tromboendoarteriectomia e dalla terapia medica con riociguat (5) ed era posto in trattamento diuretico a dosi moderate, oltre che con anticoagulanti orali.

Il paziente riferisce dispnea marcata al minimo sforzo, risvegli notturni per difficoltà respiratorie, russamento notturno e modesta sonnolenza post-prandiale; non ha tosse; nega dolore toracico. Oltre alla terapia diuretica, digitalica, antiaggregante, anticoagulante, con nitroglicerina, statine e potassio canreonato, egli assume duplice trattamento broncodilatatore e ossigenoterapia continuativa al flusso

di 2 L/m a riposo e 5 L/m durante lo sforzo; non ha mai intrapreso trattamento con CPAP per scarsa compliance.

All'esame obiettivo del torace si rileva un murmure vescicolare ridotto in assenza di altri rumori patologici; i toni cardiaci sono validi e ritmici, il secondo tono è rinforzato e sdoppiato sul focolo polmonare, ha un soffio sistolico mesocardico di 2/6; presenta lieve turgore giugulare con reflusso epatogiugulare in assenza di soffi laterocervicali; non ha edemi declivi; la pressione arteriosa sistolica è normale.

Il paziente viene sottoposto ad una nuova serie di accertamenti di controllo.

La spirometria eseguita dopo broncodilatazione farmacologica rileva un deficit ostruttivo di grado lieve (FEV1/VC 67%; FEV1 2,12 L, 90%); la diffusione alveolo capillare al CO è moderatamente ridotta.

L'emosagasanalisi a riposo in aria ambiente è caratterizzata da una grave ipossiemia (PaO₂ 45 mmHg) con un'alcalosi respiratoria parzialmente compensata, riconducibile all'iperventilazione cronica (pH 7,49; PCO₂ 26 mmHg).

Durante il test del cammino il paziente presenta una marcata desaturazione ossiemoglobinica nonostante gli elevati flussi di ossigeno liquido (saturazione ossiemoglobinica 83% al 5° minuto del test con 6 L/m di ossigeno liquido mediante cannule nasali).

La TC del torace ad alta risoluzione (high resolution computed tomography, HRCT) conferma la presenza in un enfisema centrolobulare localizzato pressochè esclusivamente agli apici (Figura 1, A); rileva inoltre una accentuazione della trama alle basi; ombre ilari più ricche; ombra cardiaca ingrandita (Figura 1, B); seni costofrenici appiattiti.

Il paziente viene sottoposto a monitoraggio incruento della saturazione arteriosa di ossigeno in corso di sonno con supplementazione di ossigeno liquido al flusso di 3 L/m che rileva una grave desaturazione ossiemoglobinica associata a frequenti episodi "a grappolo" di desaturazione ancora più grave, compatibili con OSAS severa (Figura 2, A). Viene pertanto reimpostato il trattamento domiciliare con CPAP associata all'ossigenoterapia; tuttavia il profilo ossiemico notturno risulta ancora gravemente ridotto (Figura 2, B); il paziente inoltre manifesta una scarsa tolleranza al trattamento e persistenza di sintomi diurni e notturni. Si decide pertanto di adattare il paziente ad una ventilazione meccanica non invasiva (non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV) a due livelli di pressione (Figura 2, C-D) e successivamente a pressione di supporto con volume garantito implementando contemporaneamente i flussi di ossigeno, con completa risoluzione degli scambi respiratori in corso di sonno (Figura 2, E-F), buona compliance da parte del paziente, miglioramento della dispnea e dei sintomi notturni.

Contestualmente viene ridotta la broncodilatazione farmacologica, mantenendo il paziente in trattamento con beta 2-agonista a lunga durata d'azione.

Alla luce degli accertamenti eseguiti, il paziente viene nuovamente inviato in cardiologia per una rivalutazione diagnostico-terapeutica, nel sospetto di PAH out-of-proportion (6). L'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia, che rilevano segni di sovraccarico destro, un ventricolo destro dilatato con depressione della funzione sistolica globale e severa ipertensione polmonare (PAPs 98 mmHg), confermano tale sospetto.

Il paziente viene posto in duplice trattamento con vasodilatatore arterioso (sildenafil) e inibitore dell'endotelina-1 (bosentan) a dosi incrementali, oltre che in trattamento medico ottimale con diuretico, digitale, nitroglicerina, anticoagulanti e antiaggreganti (7, 8).

Dopo un'iniziale beneficio della terapia medica con soggettivo miglioramento della dispnea e dell'astenia, nel corso dei mesi successivi il paziente ha mostrato un ulteriore peggioramento della insufficienza respiratoria e ha progressivamente sviluppato un quadro di anasarca. L'unico trattamento che si è dimostrato efficace nel migliorare gli scambi gassosi e i sintomi respiratori è risultata la ventilazione meccanica non invasiva associata ad ossigenoterapia ad elevati flussi; la prognosi rimane tuttavia infausta.

Discussione

L'associazione tra BPCO e OSAS, nota anche come sindrome overlap, è una condizione spesso coesistente nello stesso individuo, con una prevalenza di circa l'1% nella popolazione adulta di sesso maschile. Questi pazienti presentano un aumentato rischio di sviluppare PAH rispetto a soggetti affetti da BPCO con lo stesso grado di ostruzione bronchiale (1). La definizione della malattia, la prognosi ed il trattamento ottimale della sindrome overlap rimangono questioni aperte (2). Al momento il trattamento di scelta è la CPAP, ed eventuale supplementazione di ossigeno. La NIPPV a controllo di pressione o di volume può essere di aiuto in quei pazienti che non rispondono al trattamento con CPAP, anche se non è stato ancora ben studiato.

Anche la PAH è una complicanza frequente della BPCO (3). La PAH peggiora con il sonno, l'esercizio fisico e le riacutizzazioni di BPCO. I pazienti affetti da BPCO con PAH hanno un maggior rischio di riacutizzazioni e una prognosi peggiore. Tuttavia solo una piccola quota di pazienti sviluppa un PAH severa (PAP >35–40 mmHg), che viene definita out-of-proportion, con una prevalenza simile a quella stimata per la PAH idiopatica. Questi pazienti hanno spesso una funzionalità respiratoria solo lievemente ridotta (3, 4).

Al momento non esistono studi sull'associazione tra sindrome overlap e PAH severa.

Nei pazienti con BPCO e storia di tromboembolismo polmonare, gli accertamenti diagnostici tra cui la scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria, possono rilevare spesso alterazioni aspecifiche, contribuendo ad un inquadramento diagnostico errato di PAH cronica tromboembolica e ad un conseguente insufficiente trattamento (9). Anche se non ci sono ancora dati adeguati, l'embolia polmonare risulta essere una delle maggiori complicanze in corso di riacutizzazione di BPCO (9).

Pazienti con molteplici comorbidità respiratorie associate alla BPCO richiedono un grande impegno in termini di risorse diagnostiche ed una costante rivalutazione clinica e strumentale. In questo contesto, il ruolo dello pneumologo risulta fondamentale nell'individuare soggetti a maggior rischio di sviluppare complicanze gravi, attraverso un attento follow-up, mirato non solo alla BPCO ma alle stesse comorbidità.

Nonostante al momento non esistano ancora studi sufficienti sul ruolo dei farmaci nella BPCO complicata da PAH out-of-proportion e nessun farmaco finora si sia dimostrato efficace nel modificare la storia naturale della malattia, andrebbe fatto sempre almeno un tentativo con farmaci utilizzati nella PAH idiopatica anche nei pazienti con BPCO con PAH severa (7, 10).

In questo contesto la ventilazione meccanica non invasiva, associata all'ossigenoterapia ad elevati flussi e ad una serie di misure volte a migliorare gli scambi respiratori, a ridurre i sintomi e a migliorare la qualità di vita soprattutto nelle fasi terminali della storia naturale della malattia, può risultare l'unico trattamento veramente efficace.

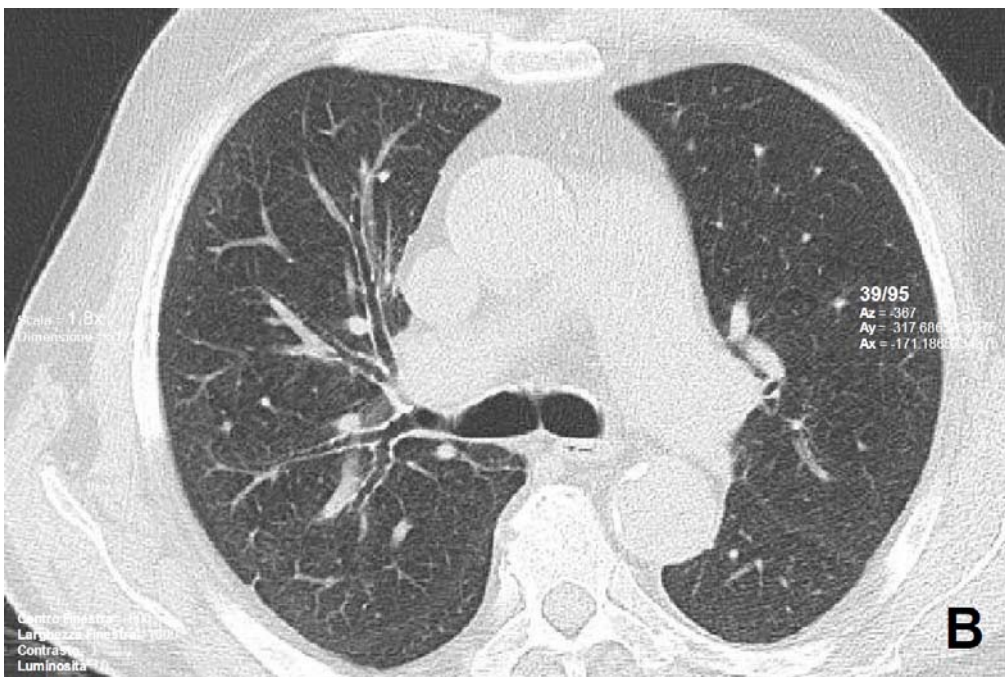
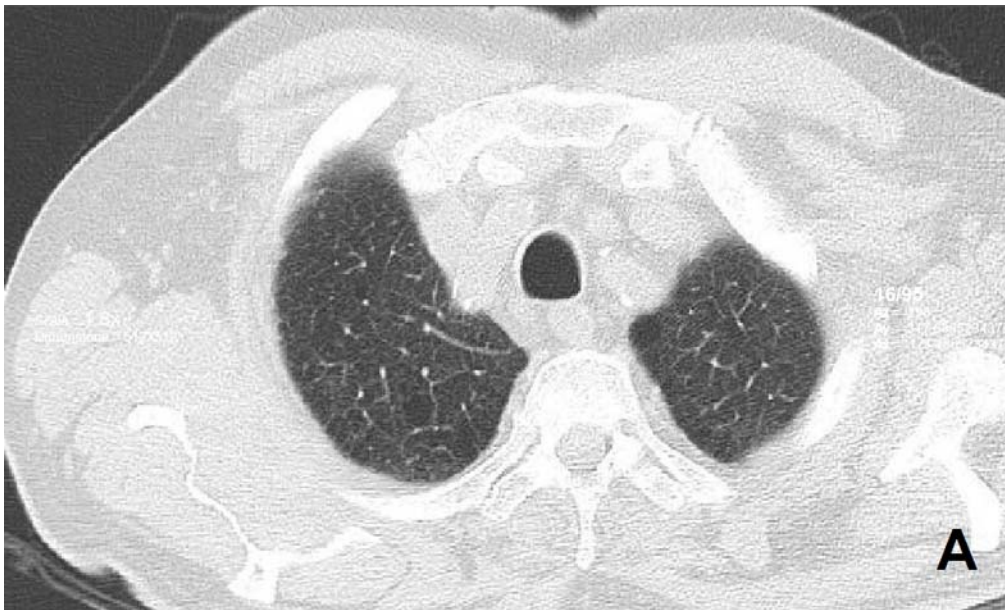


Figura 1. Due scansioni HRCT mostrandoci la presenza di enfisema centrolobulare apicale (A) e accentuazione della trama ai campi polmonari medio-inferiori e ombre ilari più ricche (B)

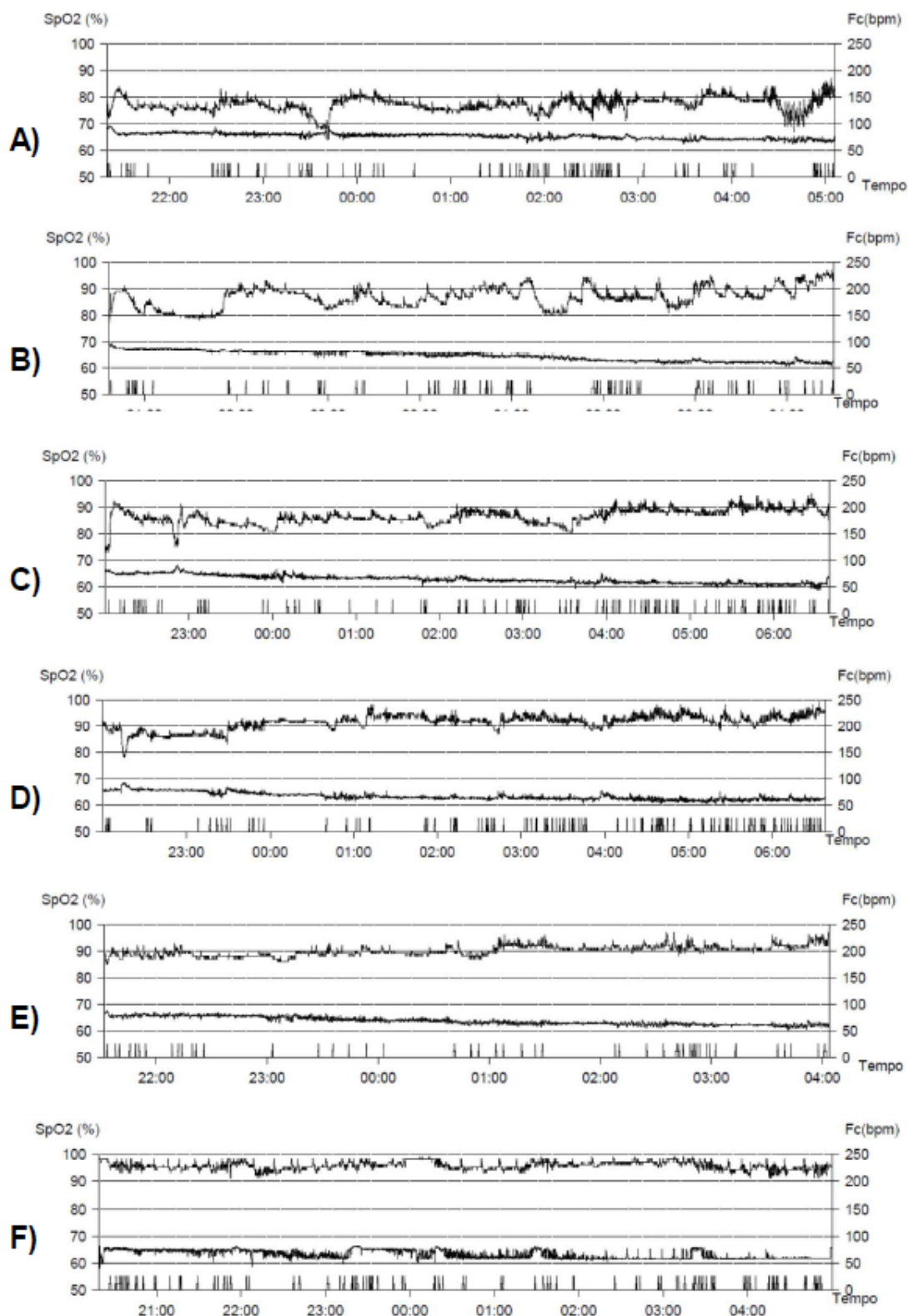


Figura 2. Monitoraggio notturno transcutaneo di saturazione arteriosa di ossigeno (SpO₂, %) e frequenza cardiaca (Fc, bpm) in corso di ossigeno liquido al flusso di 3 L/m (A), successivamente ad adattamento del paziente alla CPAP con lo stesso flusso di ossigeno supplementare (B), a trattamento

con NIPPV a due livelli di pressione con ossigeno liquido al flusso di 3 L/m (C) e con 5 L/m (D) ed infine con NIPPV a pressione di supporto con volume garantito e ossigeno a 5 L/m (E) e 6 L/m (F)

Bibliografia

1. Pronzato C. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. Association, consequences and treatment. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010; 73(4): 155-161.
2. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325-331.
3. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1371-1385.
4. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137: 39S-51S.
5. Hossein-Ardeschir G, Nazzareno G, Friedrich G, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-340.
6. Casali L, Carratù P, Sofia M. Clinical variability of respiratory pulmonary hypertension: implications for diagnosis and management. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8(1): 72.
7. Zakyntinos E, Daniil Z, Papanikolaou J, et al. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets. *Curr Drug Targets* 2011; 12(4): 501-513.
8. Burger CD. Pulmonary hypertension in COPD: a review and consideration of the role of arterial vasodilators. *COPD* 2009; 6(2): 137-144.
9. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, et al. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res* 2003; 112(4): 203-207.
10. Hegewald MJ, Elliott CG. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135(2): 536-537.

Accoglienza con il fischio! *Welcoming by wheezing!*

Josuel Ora*, Gabriella Lucà, Floriana Bardaro, Chiara Ciaprini, Gabriella Pezzuto, Paola Rogliani, Mario Cazzola

Department of System Medicine, University of Rome “Tor Vergata”, Rome (Italy)

*Corresponding author: josuel78@gmail.com

Riassunto

Presentiamo il caso di una donna di 80 anni con diagnosi di asma bronchiale per cui era in terapia da circa 30 anni che si ricovera presso il nostro reparto per attacco asmatico dovuto a polmonite. La persistenza dei sintomi, l'esame obiettivo non migliorato e la scarsa risposta alla terapia medica ha portato all'approfondimento del caso facendoci fare una diagnosi inaspettata.

Abstract

We present a case of a 80 year old woman with a diagnosis of asthma on therapy for 30 years. She was recovered in our Department for asthmatic attack due to pneumonia. The persistence of symptoms, the worsening of her physical examination and the poor response to medical treatment has led us to make further investigations by making an unexpected diagnosis.

Parole chiave: Disfunzione corde vocali; asma bronchiale, sibili; attacco asmatico

Keywords: *Vocal cord dysfunction; bronchial asthma, wheezing; asthmatic attack*

Caso clinico

Una paziente di 80 anni, non fumatrice, casalinga, giunge alla nostra attenzione, proveniente dal Pronto Soccorso del nostro Policlinico, al quale si era rivolta per insorgenza di dispnea grado 3 della scala mMRC. In anamnesi nega storie di pneumopatia familiare, nega tubercolosi o polmoniti durante l'infanzia, riferisce diagnosi di ipertensione arteriosa sistemica in trattamento con carvedilolo 6,25 mg, diabete mellito di tipo 2 trattato con ipoglicemizzanti orali, cardiopatia ischemica, mastectomia sinistra per carcinoma mammario in trattamento con tamoxifene, pregressa tiroidectomia nel 1960.

In relazione alla storia clinica pneumologica la paziente riferiva allergia alle parietaria e storia di bronchite asmatica dall'età di 50 anni, con circa una riacutizzazione/anno, caratterizzata da tosse prevalentemente non produttiva e dispnea prevalentemente inspiratoria, trattata con steroidi inalatori e broncodilatatori con parziale beneficio.

Attualmente per il persistere della sintomatologia erano stati prescritti corticosteroidi sistemici, e antibioticoterapia non meglio precisata che tuttavia non avevano risolto la sintomatologia dispnoica. Per tale ragione si era rivolta al PS.

All'ingresso ha eseguito emogasanalisi (EGA) in aria ambiente che mostrava: pH: 7,42, PaCO₂: 41 mmHg, PaO₂: 65 mmHg, HCO₃⁻: 26,6 mmol/l. Gli esami ematici documentavano: PCR 11 mg/dL, Hb 11,3 g/dL, Gb 5,22mla/mcl. La Radiografia del Torace documentava: "accentuazione della trama broncovasale ed ipodiafania basale destra".

Veniva dunque ricoverata presso il reparto di pneumologia, ove appariva eupnoica a riposo, dispnoica sotto sforzo, all'esame obiettivo toracico: emitoraci simmetrici nella statica e dinamica respiratoria,

fremito vocale tattile normotrasmesso, suono chiaro polmonare su tutto l'ambito polmonare murmure vescicolare ridotto con sibili espiratori diffusi e ronchi sparsi parzialmente modificabili con i colpi di tosse, stridore laringeo. Azione cardiaca bradicardica, toni netti, pause apparentemente libere, polsi normosfigmici, lieve imbibizione perimalleolare.

Nel sospetto di attacco asmatico causata da polmonite e complicata da sovraccarico di liquidi, durante il ricovero la paziente veniva sottoposta a cicli di aerosol terapia con corticosteroidi, ipratropio bromuro e salbutamolo, infusioni di metilprednisolone 40 mg due volte die, ceftriaxone 2 gr/die e terapia diuretica per 5 giorni, senza alcun beneficio.

La sintomatologia, l'esame obiettivo e l'EGA non hanno presentato significative variazioni durante la terapia. Anche la sospensione del carvedilolo, avvenuta in terza giornata, nell'ipotesi di una broncostenosi da beta-bloccante, non si era mostrato determinante nella risoluzione della sintomatologia.

La paziente veniva quindi sottoposta a nuovi esami: prove di funzionalità respiratoria che la paziente non riusciva ad eseguire, e TC Collo e Torace nel sospetto di una patologia delle alte vie respiratorie (Figura 1a e 1b). La TC mostrava "A carico del parenchima polmonare si documenta esclusivamente presenza di alcune aree disventilatorie in presumibili esiti fibrocicatriziali distribuite in sede lingulare. Non linfadenomegalie in sede laterocervicale. Asimmetria delle corde vocali in assenza di potenziamenti nel potere risolutivo della tecnica utilizzata".

La paziente veniva quindi sottoposta a visita otorinolaringoiatrica e a fibrolaringoscopia che mostrava: "Marcata ipomobilità dell'emilaringe di destra che appare pressoché ferma in posizione paramediana. Ipomobilità dell'emilaringe di sinistra, che però presenta movimenti più ampi rispetto alla controlaterale. Spazio respirato ridotto dell'80%" e si concludeva che in considerazione della marcata riduzione dello spazio respiratorio la paziente poteva presentare dispnea inspiratoria anche marcata in seguito a flogosi delle prime vie aeree o mobilizzazione.

Vista la pregressa storia oncologica della paziente, per escludere una paralisi del nervo ricorrente da compressione da adenopatie tracheobronchiali, tumori di organi in rapporto con il decorso del nervo ricorrente e compressione o stiramento del nervo nel suo decorso, la paziente veniva sottoposta a TC Total Body che non mostrava lesioni espansive o altre cause di rilevabili di paralisi del ricorrente.

In considerazione dello scarso spazio respiratorio, della non risoluzione del quadro e dell'assenza di una causa trattabile, si poneva indicazione ad effettuare tracheotomia in sala operatoria con posizionamento di cannula endotracheale (n7 di tipo Rusch).

Dopo il normale decorso post chirurgico, la paziente non lamentava più dispnea, all'esame obiettivo era rilevabile un MV diminuito senza rumori respiratori patologici, e l'EGA mostrava valori ai limiti della norma (pH 7,41, pO₂ 73 mmHg, pCO₂ 46 mmHg, HCO₃ 27,3 mmol/L, SpO₂ 96% eseguita in aria ambiente).

La paziente veniva trasferita in una clinica per eseguire un ciclo di riabilitazione respiratoria della durata di 4 settimane.

Attualmente a distanza di 12 mesi la paziente è seguita presso l'ambulatorio di otorinolaringoiatria con controlli periodici e la sintomatologia bronchitica/dispnoica risulta notevolmente ridotta.

Commento

Questo è un tipico caso che dimostra come non tutto ciò che si presenta con tosse, sibili e dispnea sia asma bronchiale. Spesso la sovradiagnosi di asma porta a trattamenti inappropriati, anche per molto tempo come nel caso in questione. La paziente infatti è stata trattata per asma bronchiale per circa 30 anni. Purtroppo la paziente non portava in visione spirometria che accertasse la diagnosi di asma, ma la storia di allergia, i rumori respiratori e la dispnea accessoriale rendevano questa diagnosi verosimile. Di contro, lo stridore laringeo e la scarsa risposta ai farmaci potevano fin dall'inizio far sospettare a diagnosi alternative. Anche la terapia con beta-bloccanti poteva essere un fattore di

confondimento, poiché è dimostrato che a differenza dei pazienti BPCO, una percentuale di pazienti asmatici manifesta broncostenosi dopo assunzione di betabloccante [1].

Dopo 5 giorni di non risposta alla terapia, con un esame obiettivo invariato le possibili diagnosi potevano essere: asma refrattario alla terapia, polmonite infettiva resistente a cefalosporine, oppure diagnosi alternative quali disfunzione delle corde vocali (VCD). La TC collo-torace poneva un forte sospetto sulla VCD, confermata poi dalla fibrolaringoscopia.

La cosiddetta “disfunzione delle corde vocali” è una sindrome caratterizzata da movimenti inappropriati delle corde vocali, che determinano una parziale ostruzione delle vie aeree. I pazienti si possono presentare al medico lamentando una dispnea che viene spesso erroneamente diagnosticata come asma. La disfunzione delle corde vocali può essere innescata da diversi fattori, come l’esercizio fisico, condizioni psicologiche, esposizione ad irritanti per via inalatoria, rino-sinusiti, reflusso gastro-esofageo, alcuni farmaci. La diagnosi differenziale deve comprendere condizioni patologiche come asma bronchiale, angioedema, tumori o paralisi delle corde vocali. Per la conferma diagnostica possono essere utili esami di funzionalità respiratoria, come la determinazione del diagramma flusso-volume, nonché la laringoscopia mediante laringoscopio flessibile. Il trattamento degli episodi acuti comprende la rassicurazione del paziente, alcune istruzioni riguardanti la respirazione, l’utilizzazione di una miscela inspiratoria di elio ed ossigeno (heliox). Le strategie terapeutiche di lungo termine comprendono invece il trattamento dei fattori scatenanti e la logopedia [2].

Un episodio acuto di disfunzione delle corde vocali è spesso risolvibile con la rassicurazione del paziente e con l’educazione a tecniche di respirazione. Secondo alcuni studi se si invita il paziente ad adottare un pattern respiratorio con respiri frequenti e superficiali (panting) è possibile ottenere una risoluzione immediata dei sintomi [3]. Altre manovre respiratorie possono comprendere la respirazione diaframmatica, la respirazione nasale, la respirazione attraverso una cannucchia, la respirazione a labbra serrate, l’espiazione con sibilo. Nei pazienti con disfunzione acuta delle corde vocali la somministrazione di una miscela inspiratoria composta di elio e ossigeno (heliox) diminuisce le resistenze delle vie aeree, e può determinare un rapido miglioramento dei sintomi. Un ciclo terapeutico con heliox appare indicato anche grazie al costo relativamente limitato ed ai minimi effetti collaterali; a tale proposito sono tuttavia disponibili solo i dati ottenuti da una serie di casi clinici [4, 5].

Il pilastro del trattamento cronico della disfunzione delle corde vocali è tuttavia la logopedia. È stato dimostrato che terapie che incorporano tecniche diverse, come la respirazione con rilassamento, sono in grado di ottenere un miglioramento sintomatologico ed una diminuzione dei tassi di recidive [6, 7]. Nei pazienti con disfunzione delle corde vocali da esercizio un’utile aggiunta è rappresentata dai farmaci anticolinergici. In uno studio condotto su 6 pazienti sottoposti ad un pre-trattamento con ipratropio per via inalatoria, è stato descritto un miglioramento sintomatologico in tutti i pazienti trattati [6]. Casi di disfunzione delle corde vocali grave e resistente al trattamento sono stati sottoposti a tracheotomia a lungo termine [8].

Nel caso specifico della nostra paziente, il ridotto spazio respiratorio, la non risoluzione dei sintomi e la verosimile persistenza del quadro da diversi anni, (più di 12 mesi) ha fatto porre l’indicazione al confezionamento di tracheotomia [9].

In conclusione, non tutto ciò che si presenta con tosse, sibili e dispnea è asma bronchiale. La sovra-diagnosi di asma può condurre a trattamenti inappropriati anche per molti anni, fino a farlo classificare come asma refrattario. Per un corretto inquadramento del problema sono necessari una attenta anamnesi e soprattutto la stretta osservazione della risposta alla terapia. La disfunzione delle corde vocali è una diagnosi alternativa da tenere sempre presente, soprattutto nei casi di asma refrattario, e se diagnosticato in tempo permette di iniziare un percorso riabilitativo e terapie mirate.

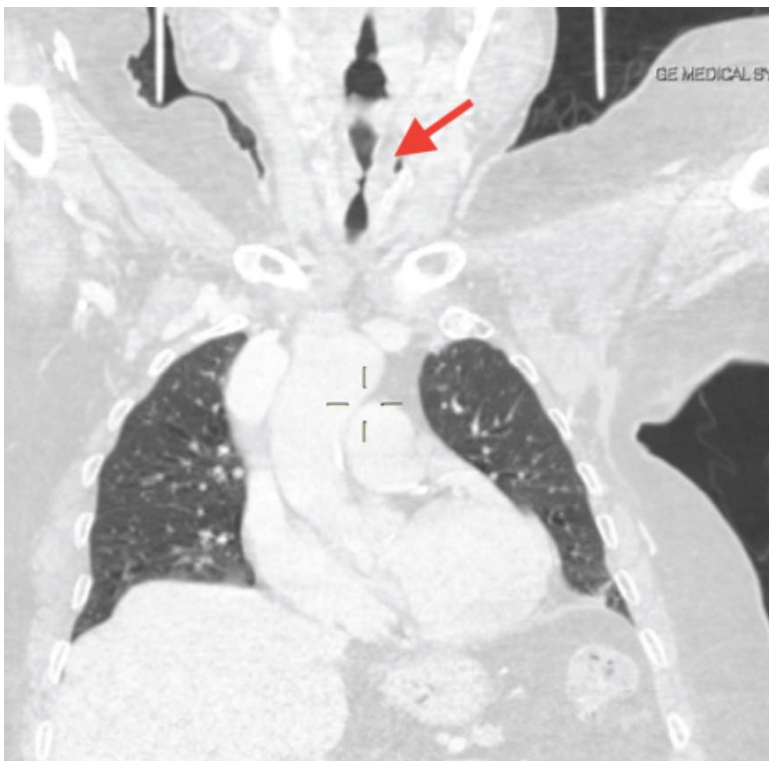


Figura 1. TC Torace collo: taglio coronale (a e b): si apprezza come indicato dalla freccia, una significativa riduzione dello spazio respiratorio a livello delle corde vocali

Bibliografia

1. Kotlyar, E., et al., Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant*, 2002. 21(12): p. 1290-5.
2. Deckert, J. and L. Deckert, Vocal cord dysfunction. *Am Fam Physician*, 2010. 81(2): p. 156-9.
3. Pitchenik, A.E., Functional laryngeal obstruction relieved by panting. *Chest*, 1991. 100(5): p. 1465-7.
4. Weir, M., Vocal cord dysfunction mimics asthma and may respond to heliox. *Clin Pediatr (Phila)*, 2002. 41(1): p. 37-41.
5. Berkenbosch, J.W., et al., Patterns of helium-oxygen (heliox) usage in the critical care environment. *J Intensive Care Med*, 2004. 19(6): p. 335-44.
6. Doshi, D.R. and M.M. Weinberger, Long-term outcome of vocal cord dysfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. 96(6): p. 794-9.
7. Guglani, L., et al., A systematic review of psychological interventions for adult and pediatric patients with vocal cord dysfunction. *Front Pediatr*, 2014. 2: p. 82.
8. Park, D.P., et al., Vocal cord dysfunction treated with long-term tracheostomy: 2 case studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 98(6): p. 591-4.
9. Parsons, J.P., et al., Vocal cord dysfunction: beyond severe asthma. *Respir Med*, 2010. 104(4): p. 504-9.

Un caso atipico di ipossiemia in paziente affetto da Bronchite Cronica Ostruttiva lieve

Unexplained hypoxemia in patient with mild chronic obstructive pulmonary disease

Elena Paracchini^{1*}, Veronica Rossi¹, Gianfranco Butera², Giancarlo Piaggi¹, Annalisa Carlucci¹

¹ Pneumologia riabilitativa - IRCCS- Fondazione Maugeri, Via Maugeri,10- Pavia.

² Dipartimento di Cardiologia e Cardiochirurgia pediatrica - IRCCS Policlinico San Donato, Milano

*Corresponding author: elena.paracchini@gmail.com

Riassunto

Sebbene l'incidenza del forame ovale pervio (PFO) sia al 25-30%, la presenza di shunt destro-sinistro è una condizione relativamente rara. Controversa rimane la prevalenza ed il ruolo dello shunt attraverso PFO negli individui con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Un uomo di 72 anni con storia di TIA recidivante, lieve BPCO e OSAS veniva inviato alla nostra osservazione per policitemia secondaria a ipossiemia. L'ecocontrastografia evidenziava la presenza di PFO e significativo shunt intracardiaco destro-sinistro.

In conclusione, un'ipossiemia sproporzionata rispetto al danno ostruttivo deve far sospettare la presenza di shunt attraverso PFO. La chiusura del PFO può determinare un significativo miglioramento clinico.

Abstract

Patent foramen ovale (PFO) peaks at 25-30% in the general population although the presence of a right-to left shunt is very rare. The prevalence and role of PFO right-to-left shunting to hypoxia in individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are actually unknown. A 72-year-old-man with history of 3 transient ischemic attack, mild COPD, OSAS in severe respiratory failure. Contrast echocardiography showed a PFO and transcatheter closure was performed. This intervention significantly improved pulmonary gas exchange and quality of life. In conclusion, a possible contribution of PFO right-to-left shunting to hypoxia may be associated with COPD contributing to severe hypoxemia.

Parole chiave: forame ovale pervio, broncopneumopatia cronica ostruttiva, shunt intracardiaco, apnea del sonno

Keywords: Patent foramen ovale, chronic obstructive pulmonary disease, intracardiac shunt, sleep apnea

Introduzione

La persistenza del forame ovale pervio (PFO) si presenta nel 25-30% della popolazione adulta [1]. Sebbene usualmente asintomatico, esso è potenzialmente causa di microembolia paradossa e shunt destro-sinistro. Quest'ultimo può determinarsi in presenza di uno o più dei seguenti meccanismi: 1) aumentate pressioni in arteria polmonare o nelle sezioni cardiache destre; 2) anomalie della compliance ventricolare destra; 3) modifiche della geometria degli organi intratoracici che alterano le rispettive posizioni di vena cava inferiore e PFO dirigendo il flusso di ritorno venoso verso il setto

interatriale ed il PFO stesso. Quest'ultimo meccanismo è stato descritto nella dilatazione dell'aorta discendente [2], nella cifoscoliosi [3] o come conseguenza d'intervento di pneumonectomia [4]. Rimane tuttora controversa la possibile prevalenza di uno shunt destro-sinistro attraverso il PFO negli individui affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [5-6] ed il suo possibile ruolo nel determinare ipossiemia e scarsa tolleranza all'esercizio fisico.

Caso clinico

Un Uomo di 72 anni, razza Caucasica, veniva inviato al nostro reparto di Pneumologia dall'ambulatorio di ematologia dove, da tempo, veniva sottoposto a frequenti salassi per policitemia. L'indicazione alla presa in carico pneumologica era il sospetto di una policitemia secondaria ad ipossiemia. In anamnesi si segnala: storia di tre TIA (l'ultimo circa un anno prima) in assenza di stenosi carotidee note, disturbi della coagulazione e aritmie, encefalopatia multi-infartuale senza apparenti danni cognitivi e motori, diabete mellito, tabagismo (Pack/years=15). Il paziente non aveva mai effettuato un consulto specialistico pneumologico prima di allora. Dal punto di vista sintomatologico il paziente riferiva dispnea per sforzi lievi-moderati e stanchezza diurna con sensazione di sonno non ristoratore. All'esame obiettivo si segnalava riduzione del murmure vescicolare su tutto l'ambito polmonare in assenza di rumori patologici aggiunti, tachipnea a riposo (frequenza respiratoria 28 atti/minuto) ed una frequenza cardiaca di 85 bpm. L'emogasanalisi arteriosa (EGA) eseguita in aria ambiente, documentava una severa ipossiemia in un quadro di insufficienza respiratoria $pO_2 = 55$ mmHg, $pCO_2 = 33$ mmHg, $pH = 7.46$, (gradiente(Alveoloarteriosa) $O_2 = 55,36$). Ematocrito= 50.4%. Le prove di funzionalità respiratoria evidenziavano un quadro ostruttivo di grado lieve (VEMS/CV%=61, VEMS=102 %teorico, CV=117 %teorico, CPT=6.51L, 103% teorico VR/CPT=36%). La capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (CO) risultava ridotta (KCO= 0.67, 53% del valore predetto). Un test del cammino dei sei minuti (6MWT) eseguito in aria ambiente documentava una distanza percorsa nei limiti della norma (84% rispetto al valore predetto) ed assenza di desaturazione ossiemoglobinica indotta da sforzo (variazione $SaO_2 = 2\%$). Il paziente riferiva dispnea già in basale (BORG=3) che diventava intensa a fine test (BORG =6); affaticamento muscolare assente (BORG=0). La frequenza respiratoria già elevata in basale, passava da 24 atti/min a 36 a/min a fine test. Alla radiografia del torace (RX) non vi era nulla da segnalare. Data la significativa alterazione degli scambi gassosi a riposo, sproporzionata rispetto all'entità del danno funzionale, veniva eseguita una TAC Torace ad alta risoluzione che documentava la presenza di diffuso enfisema polmonare di tipo centro acinare in assenza di altre immagini patologiche. Veniva eseguito anche un Ecocardio che mostrava una normale dimensione e funzionalità biventricolare, cavità atriali di normale volume, lieve dilatazione dell'aorta ascendente fino all'arco (41 mm), dilatazione del bulbo e minimo rigurgito mitralico in valvola morfologicamente normale, pressioni polmonari stimate nella norma. Alla luce dei riferiti sintomi di stanchezza e sonnolenza diurna, si decideva di eseguire un esame polisonnografico completo di EEG. L'analisi del profilo ventilatorio attestava la presenza di episodi di apnea o ipopnea, prevalentemente di natura ostruttiva, con un indice orario pari a 28.7 ev/h (3.3 l'indice centrale). L'analisi del tracciato pulso-ossimetrico evidenziava una SaO_2 media pari a 91.4%; 9.6% del tempo totale di sonno con $SpO_2 < 90\%$. Il paziente veniva adattato alla ventilazione notturna con CPAP con ottimale tolleranza. Una titolazione manuale documentava una efficace correzione del profilo

notturmo con CPAP a 7 cmH₂O (AHI ostruttivo residuo=2.4; SaO₂media=92.2, SaO₂<90% per il 2,7% del tempo di registrazione).

Nell'ipotesi che la concomitante diagnosi di OSAS potesse contribuire all'alterazione degli scambi gassosi a riposo (7), il paziente veniva dimesso con prescrizione di terapia ventilatoria notturna con CPAP, in associazione alla terapia inalatoria con antimuscarinici (soprattutto per la importante dispnea da sforzo) e l'indicazione ad una nuova valutazione Pneumologica dopo almeno 2 mesi.

Al successivo controllo, risultavano essere solo lievemente migliorati gli scambi gassosi all'EGA (PaO₂=61.5 mmHg, gradiente(Alveolo-arteriosa) O₂=49,2 mmHg), mentre non veniva riferita alcuna variazione della sintomatologia dispnoica da sforzo. Il valore dell'ematokrito all'emocromo di controllo era pari a 49%. Veniva, considerata, a questo punto, l'ipotesi di uno shunt destro-sinistro ed indagata in prima istanza la sede intracardiaca. Pertanto il paziente veniva sottoposto a nuovo ecocardiogramma con ecocontrastografia di soluzione salina-aria agitata somministrata da vena destra antecubitale. L'indagine rilevava un significativo passaggio di microbolle sia in condizione basale che dopo manovra di Valsalva in assenza di aumentate pressioni stimate nelle sezioni destre. Il paziente veniva, quindi, inviato presso un centro di riferimento di cardiologia pediatrica e cardiopatie congenite dell'adulto per la rivalutazione del caso ed eventuale chiusura del PFO.

In quella sede veniva eseguita una ecocardiografia transesofagea che documentava un septum secundum notevolmente ispessito ed un ampio PFO con severo shunt destro-sinistro in condizioni basali. All'ecocontrastografia si dimostrava severo shunt destro-sinistro attraverso il forame ovale. Alla luce dell'inspiegata ipossiemia e dei precedenti episodi di TIA, si decideva di procedere alla chiusura percutanea del PFO. Dopo acquisizione di consenso informato, veniva, dunque, eseguito cateterismo cardiaco durante il quale si posizionava un device Amplatzer Septal Occluder PFO (St Jude Medical, USA) di 35 mm a chiusura del forame ovale. Nel corso dell'intervento venivano effettuate angiografie del letto polmonare, coronarico e aortico. In particolare le arterie polmonari apparivano nella norma ed il letto vascolare polmonare periferico appariva normale. Le pressioni polmonari misurate erano nella norma (30/12/22 mmHg) e le coronarie indenni. L'ecocontrastografia post impianto del device mostrava l'assenza di shunt decto-sinistro in condizioni basali. L'EGA eseguito sette giorni dopo la chiusura di PFO in aria ambiente in posizione seduta mostrava un significativo miglioramento degli scambi gassosi: pO₂=74,5 (mmHg), gradiente(alveolo-arteriosa) O₂=28,2 mmHg, SaO₂= 95.6%). Tale dato veniva confermato nei successivi controlli a 6 e 12 mesi dall'intervento e si associava a normalizzazione dell'ematokrito. Anche il test del cammino, ripetuto alcuni mesi dopo l'intervento, risultava essere migliorato sia in termini di distanza percorsa (+ 33 mt) che, soprattutto di dispnea (assente a fine test) e pattern ventilatorio (FR basale e a fine test = 16 vs 20 a/min rispettivamente).

Discussione

Sebbene l'incidenza del PFO sia riportata intorno al 25-30%, la presenza di shunt destro-sinistro è una condizione relativamente rara. A parte l'inversione del gradiente pressorio tra cuore destro e sinistro, lo shunt può essere determinato anche da cause puramente secondarie alla distribuzione geometrica degli organi intratoracici rispetto al flusso cavale inferiore. Tra le problematiche puramente respiratorie, le patologie nelle quali è stato descritto uno shunt destro-sinistro in assenza di variazione di gradiente pressorio tra i due atri, sono la cifoscoliosi [3], la paralisi del diaframma [8], gli esiti di pneumectomia [4], la fibrosi polmonare [9]. In alcuni di questi casi lo shunt destro-

sinistro è solo posizione dipendente, generandosi esclusivamente, per un maggiore stretching del setto interatriale o per modifiche delle relative posizioni delle vena cava inferiore ed il setto interatriale. Infatti, lo shunt destro-sinistro può evidenziarsi nella posizione eretta e poi ridursi, fino a scomparire del tutto, in posizione supina. Ciò da origine alla sindrome nota come platipnea-ortodeoxia caratterizzata da una saturazione normale in posizione supina e comparsa di ipossiemia in posizione eretta [10]. In altri casi, invece, lo shunt è fisso e viene potenziato dalle manovre di Valsalva.

La possibile maggiore incidenza di shunt attraverso il PFO nei pazienti affetti da BPCO è stata di recente motivo di dibattito. In una popolazione di 52 consecutivi pazienti affetti da BPCO, Hacievliyagil e collaboratori hanno dimostrato una prevalenza di PFO doppia rispetto alla popolazione normale. Inoltre, i BPCO con PFO comparati ai BPCO senza PFO mostravano una PaO₂ significativamente più bassa e al test del cammino una minore distanza percorsa e soprattutto maggiore dispnea [5]. Dati simili venivano riportati anche da Soliman [11] che mostrava un aumentata prevalenza di PFO nei BPCO di grado severo in almeno la metà dei quali si associava a significativa ipossiemia. I meccanismi ipotizzati alla base della maggiore incidenza di shunt destro-sinistro attraverso il PFO nel BPCO sono la possibile associazione di ipertensione polmonare, anche solo intermittente (es. da sforzo), e l'aumentato swing delle pressioni intratoraciche dovuto al maggiore carico rispetto ad un soggetto con meccanica respiratoria normale, che determinerebbe un aumentato ritorno venoso in atrio destro.

Il nostro paziente presentava una severa alterazione degli scambi gassosi sia pur in presenza di un quadro disfunzionale di tipo ostruttivo di lieve entità. Sproporzionata risultava anche essere la dispnea presente già in misura lieve a riposo ed accentuata significativamente dallo sforzo. Nella norma, invece, la distanza percorsa al test del cammino dove non c'era evidenza di desaturazione indotta da sforzo. Normalmente in casi come questi si è portati a pensare alla sovrapposizione di un'altra patologia in grado di contribuire a determinare l'ipossiemia, quale l'ipertensione polmonare, l'embolia polmonare, la fibrosi polmonare. Il nostro paziente non presentava nessuna delle tre patologie, come sospettabile già dall'assenza di desaturazione da sforzo al test del cammino. La sovrapposizione di OSAS poteva essere una plausibile causa di sproporzionata alterazione degli scambi gassosi diurni come già descritto in letteratura [7]. Tuttavia nel nostro paziente il trattamento notturno con CPAP non aveva portato ad un significativo miglioramento degli scambi gassosi diurni. La diagnosi ed il trattamento del PFO in questo paziente ha permesso un significativo miglioramento degli scambi gassosi e dei sintomi diurni modificando nettamente la qualità di vita del paziente stesso. Un recente lavoro ha rimesso in discussione la possibile relazione tra PFO e BPCO [12]. In un campione di 50 pazienti BPCO gli autori trovavano una incidenza del PFO pari a quella della popolazione generale. Tuttavia se si consideravano i PFO con significativi shunt, questi risultavano essere più frequenti nei BPCO anche se non era presente alcuna relazione tra PFO e limitazione funzionale quale la distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti. Inoltre sottoponendo questi pazienti a test da sforzo incrementale si assisteva ad incremento dello shunt proporzionale all'incremento delle pressioni negative intratoraciche (misurate con sondino esofageo), ma ciò non determinava una peggiore performance al test da sforzo rispetto ai BPCO senza PFO. Il nostro paziente presentava un test del cammino già normale alla prima valutazione; riferiva, tuttavia, una dispnea intensa a fine test, ma già presente a riposo sia pur di grado moderato.

In assenza di altri co-fattori potenzialmente responsabili (ipertensione polmonare, fibrosi polmonare, OSAS), la possibilità che ci sia uno shunt destro-sinistro attraverso un PFO deve essere presa in

considerazione ogni qualvolta sia presente nel paziente BPCO una ipossiemia ed una dispnea sproporzionata rispetto al danno funzionale. La chiusura del PFO determina un significativo miglioramento degli scambi gassosi e dei sintomi.

Bibliografia

1. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107 (6): 1504-1509
2. Baptista R, da Silva AM, Castro G, et al. Ascending aortic aneurysm and patent foramen ovale: a rare cause of platypnea-orthodeoxia. *Rev Port Cardiol* 2011; 30: 445-450
3. Teupe CH, Groenefeld GC. Platypnea-orthodeoxia due to osteoporosis and severe kyphosis: a rare cause for dyspnea and hypoxemia. *Heart Int* 2011; 6:13
4. Bakris NC, Siddiqi AJ, Fraser CD Jr, et al. Right-to-left shunt after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 (1):198-201
5. Hacievliyagil SS, Gunen H, Kosar FM, et al. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2006 May;100(5):903-10
6. Shaikh ZF, Kelly JL, Shrikrishna D, et al. Patent foramen ovale is not associated with hypoxemia in severe chronic obstructive pulmonary disease and does not impair exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 1;189(5):540-7
7. Lacedonia D, Carpagnano GE, Aliani M, et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). *Respir Med.* 2013 Feb;107(2):310-6.
8. Sakagianni K, Evrenoglou D, Mytas D, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome related to right hemidiaphragmatic elevation and a 'stretched' patent foramen ovale. *BMJ Case Rep.* 2012 Dec 10;2012
9. Carlucci A, Ceriana P, Micheletti A, et al. An unusual case of hypoxemia in idiopathic pulmonary fibrosis improving overnight *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 04/2015; DOI: 10.1053/j.jvca.2015.04.018
10. Kubler P, Gibbs H, Garrahy P: Platypnoea-orthodeoxia syndrome. *Heart* 2000; 83: 221-3
11. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, et al. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 99-105.
12. Shaikh ZF, Kelly JL, Shrikrishna D, et al. Patent foramen ovale is not associated with hypoxemia in severe chronic obstructive pulmonary disease and does not impair exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 1;189(5):540-7

BPCO riacutizzata, polmonite o tubercolosi? COPD exacerbation, pneumonia or tuberculosis?

Valentina Pinelli*, Massimiliano Sivori, Pier Aldo Canessa

SC Pneumologia ASL 5 Spezzino, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP)

*Corresponding author: valentina.pinelli@gmail.com

Riassunto

I pazienti BPCO hanno un rischio tre volte superiore di sviluppare tubercolosi soprattutto se frequenti riacutizzatori, sottoposti a trattamenti steroidei sistemici, con età superiore ai 65 anni. Noi presentiamo il caso di una donna di 80 anni, con BPCO riacutizzata, sottoposta a ripetute terapie steroidee senza miglioramento clinico che sviluppa un'insufficienza respiratoria in esteso addensamento polmonare destro e sierologia positiva per *Mycoplasma Pneumoniae*. Dopo trattamento con macrolidi peggioramento clinico radiologico. Eseguita FBS con diagnosi di tubercolosi endobronchiale e polmonare destra. La mortalità per tubercolosi è doppia nel paziente BPCO da cui la necessità di una rapida diagnosi e trattamento.

Abstract

*COPD patients have three-fold increased risk of developing active tuberculosis compared to general population in particular if frequent exacerbators treated with systemic corticosteroid and older than 65. We presented a case of a 80 years old, female, treated with steroids for COPD exacerbation without clinical improvement which developed respiratory failure associated to right lung consolidation and serological diagnosis of *Mycoplasma Pneumoniae*. After macrolide treatment, symptoms and radiological appearance worsened. Bronchoscopy was performed with a final diagnosis of endobronchial and pulmonary right tuberculosis. COPD patients who developed TB had a two-fold increased risk of death hence the need for rapid diagnosis and treatment.*

Parole chiave: BPCO, corticosteroidi, tubercolosi

Keywords: COPD, corticosteroid, Tuberculosis

Caso clinico

Donna di 80 anni, ex fumatrice (10 pack/year). Lavoro pregresso: casalinga, attualmente pensionata. Anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa sistemica in terapia farmacologica, BPCO con frequenti riacutizzazioni. Impianto di protesi anca destra all'età di 72 anni. Nel 2008 riscontro ecocardiografico di insufficienza mitralica di grado moderato-severo trattata con anuloplastica. Nel 2009 diagnosi di fibrillazione atriale per la quale inizia trattamento con TAO.

Anamnesi patologica prossima: agosto 2013 comparsa di tosse secca e dispnea da sforzo a carattere persistente. Valutata dal medico di medicina generale che pone diagnosi di BPCO riacutizzata ed inizia trattamento con corticosteroidi sia per os che inalatori associati ad antibiotico terapia.

Visto il persistere della sintomatologia il medico curante le consiglia di ripetere terapia steroidea per os con metil-prednisolone per altri 10 giorni.

A distanza di un mese la paziente ripresenta tosse insistente e dispnea da sforzo per la quale si rivolge ad uno specialista pneumologo che le richiede:

- Esame Spirometrico basale che documenta deficit ventilatorio di tipo ostruttivo di grado moderato.
- Rx torace: negativo per lesioni pleuro-parenchimali in atto in atto.

Viene posta diagnosi di BPCO riacutizzata per la quale inizia nuovamente terapia steroidea (prednisone 25 mg 1 cp/die per 7 giorni e a scalare per altri 7 giorni), aerosolterapia con beclometasone più salbutamolo 2 volte/die e Ceftriaxone 1gr/die intramuscolo per 8 giorni.

Nonostante la terapia assunta la paziente, oltre a lamentare tosse insistente associata a dispnea, presenta iperpiressia per la quale si reca in PS.

All'obiettività toracica lieve riduzione del MV a carico dell'emitorace destro in assenza di rumori aggiunti al respiro.

L'emogasanalisi arteriosa in aria documentava valori compatibili con insufficienza respiratoria di tipo I associata a quadro radiografico di esteso addensamento parenchimale a carico del lobo superiore destro. Accentuazione del disegno interstiziale omolaterale ai campi medio ed inferiore. Ombra cardiaca moderatamente ingrandita. Protesi valvolare. (Figura 1)

Durante il ricovero ha eseguito una Tc Torace con riscontro di multipli ed estesi consolidamenti parenchimali a livello del lobo superiore destro (LSDx) e del lobo medio. Diffusi micronoduli a livello bronchiolare al polmone di destra. Esiti di sostituzione valvolare cardiaca. (Figura 2).

Agli esami ematochimici la VES 57, PCR 23, leucociti nei limiti della norma.

Le indagini microbiologiche su espettorato sono risultate negative.

La sierologia per Clamidia, Legionella e Pneumococco pneumoniae ha dato esito negativo mentre sono risultati positivi gli anticorpi IgM anti Micoplasma Pneumoniae.

E' stata quindi posta diagnosi finale di "Insufficienza respiratoria acuta in Polmonite Lobare destra da Micoplasma Pneumoniae", trattata con macrolidi per 3 settimane.

A distanza di un mese dalla dimissione clinicamente la paziente continuava a lamentare tosse insistente e dispnea da sforzo, per tale ragione veniva nuovamente ricoverata. L' Rx torace mostrava incremento dell'estensione dell'addensamento a carico del lobo superiore destro (LSDx) e parte del lobo medio destro (LMdx) con spiccata accentuazione dell'interstizio peribronco-vasale nei restanti campi polmonari a dx.

La Tc torace confermava un lieve peggioramento del vasto e disomogeneo addensamento parenchimale di natura flogistica nel segmento posteriore del LSD e nel lobo medio con sporadiche aree di addensamento parenchimale con aspetto a "ground glass" al campo inferiore omolaterale. Nel segmento anteriore del lobo superiore di sinistra (LSSn) comparsa di noduli centrolobulari e opacità lineariformi ramificate con aspetto ad albero in fiore (Figura3).

Eseguiva quindi fibrobroncoscopia che evidenziava a destra sperone per il bronco lobare superiore destro (BLSD) imbottito con stenosi apparente senza infiltrazioni della mucosa a livello del ramo posteriore del BLSD (biopsia). (Figura 4). Inviato BL per esame citologico e microbiologico e ricerca BK

L'esame istologico su biopsia endo-bronchiale è risultato positivo per flogosi granulomatosa necrotizzante con cellule giganti, positiva inoltre la ricerca di bacilli alcool-acido resistenti eseguita

mediante Ziehl-Neelsen. Alla PCR il pattern elettroforetico mostrava una banda di peso molecolare compatibile con DNA di *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC).

Diagnosi finale: Tuberculosis polmonare ed endobronchiale destra (BLSD)

Impostata terapia antitubercolare con 4 farmaci (rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide) per 2 mesi quindi a scalare con 2 farmaci (rifampicina e isoniazide) per altri 4 mesi con risoluzione del quadro clinico, radiologico ed endoscopico. (Figure 5).

Discussione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la tubercolosi (TB) sono tra le principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo (1). BPCO e TB hanno fattori di rischio comuni, come il fumo di sigaretta, il basso status socio-economico e la disregolazione delle funzioni di difesa dell'ospite (2,3) ma a differenza di altre malattie note per aumentare il rischio di tubercolosi, relativamente poco si conosce riguardo allo specifico rapporto tra BPCO e malattia tubercolare.

Lo scorso 2010 un gruppo di ricercatori svedesi ha pubblicato un lavoro in cui si è dimostrato come i soggetti con diagnosi di BPCO abbiano un rischio triplicato di sviluppare tubercolosi rispetto alla popolazione generale ed un rischio di mortalità entro un anno dalla diagnosi di tubercolosi raddoppiato rispetto al gruppo di controllo costituito da soggetti con diagnosi di tubercolosi in assenza di BPCO (4).

Oltre al fumo di sigaretta, molte sono le condizioni che promuovono la riattivazione tubercolare nel soggetto BPCO, una tra queste è l'impairment della clearance muco-ciliare che favorisce la colonizzazione batterica delle basse vie respiratorie, non solo responsabile delle riacutizzazioni e polmoniti che spesso complicano il quadro di broncopneumopatia cronica ostruttiva, ma condizione favorente la sopravvivenza e moltiplicazione del *Micobacterium Tuberculosis* (5,6,7).

Vi è inoltre da considerare che i soggetti BPCO, frequenti riacutizzatori, assumono cicli ripetuti di terapia steroidea sistemica ed inalatoria.

Nel 2006 è stato pubblicato un lavoro condotto su 497 casi di tubercolosi e 1966 controlli in cui si dimostrava che i pazienti che assumono corticosteroidi per os hanno un rischio di sviluppare tubercolosi 5 volte maggiore di chi non assume terapia steroidea indipendentemente dagli altri fattori di rischio (8).

Recentemente sono stati pubblicati studi con l'obiettivo di valutare l'eventuale associazione tra terapia steroidea inalatoria e tubercolosi. Nonostante vi siano dati contrastanti sembra che, anche i pazienti trattati a lungo termine con terapia steroidea inalatoria ad alte dosi, abbiano un rischio aumentato di sviluppare TBC (9,10).

Un' altro aspetto da tenere presente è legato all'elevata incidenza di riattivazioni tubercolari nel soggetto geriatrico che per ragioni di comorbilità (diabete mellito, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva), utilizzo di terapie immuno-soppressive ed immuno-senescenza hanno una maggior predisposizione a sviluppare riattivazione tubercolare (11). In accordo con i dati pubblicati dal Global Burden of Disease 2010 il maggior numero di morti correlate alla tubercolosi riguarda proprio soggetti di età superiore ai 65 anni.

Crediamo che il caso da noi presentato racchiuda molti degli aspetti finora descritti riguardo l'associazione BPCO e patologia tubercolare. Si tratta infatti di una paziente geriatrica con diagnosi di BPCO soggetta a frequenti riacutizzazioni che negli ultimi mesi è stata trattata con cicli ripetuti di

terapia steroidea senza beneficio. Ha sviluppato una polmonite da *Mycoplasma Pneumoniae*, verosimilmente solo in parte responsabile della sintomatologia presentata. La diagnosi finale, tardiva, di tubercolosi polmonare ed endobronchiale destra è stata ottenuta grazie ad un approccio invasivo broncoscopico che ci ha permesso di impostare la terapia del caso con completa guarigione clinico-radiologica.

Ci auguriamo che la pubblicazione di casi clinici come questo possa contribuire ad aumentare l'indice di sospetto di tubercolosi associata a BPCO evitando diagnosi tardive e conseguente elevata mortalità soprattutto nel paziente geriatrico.



Figura 1. L'Rx torace mostra un esteso, disomogeneo addensamento parenchimale a carico del LSDs. Accentuazione del disegno interstiziale omolaterale ai campi medio ed inferiore. O.C. moderatamente ingrandita. Protesi valvolare.

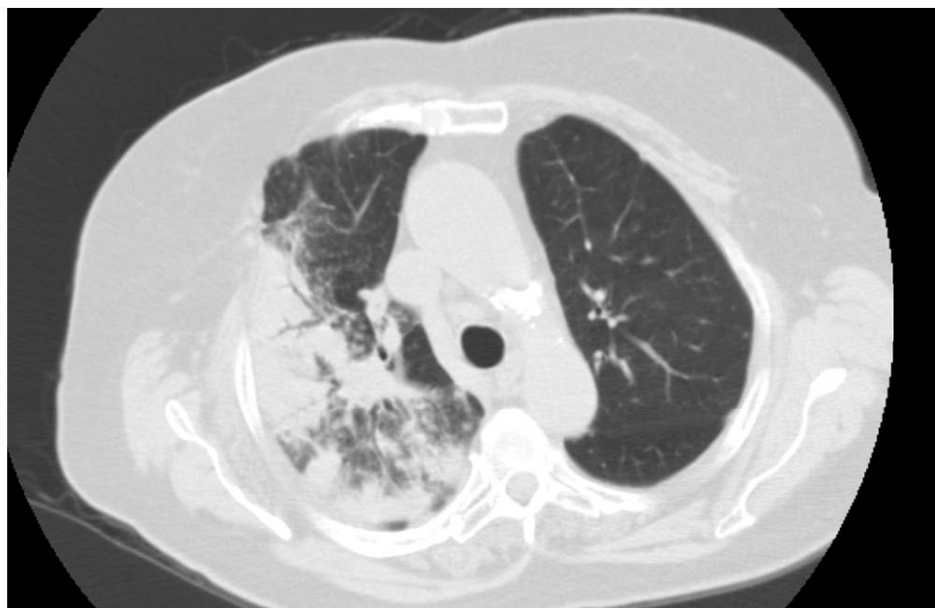


Figure 2. Multipli ed estesi consolidamenti parenchimali, con broncogrammi aerei nel contesto, a livello del LSDx e del lobo medio, in parte adesi alla pleura costale.

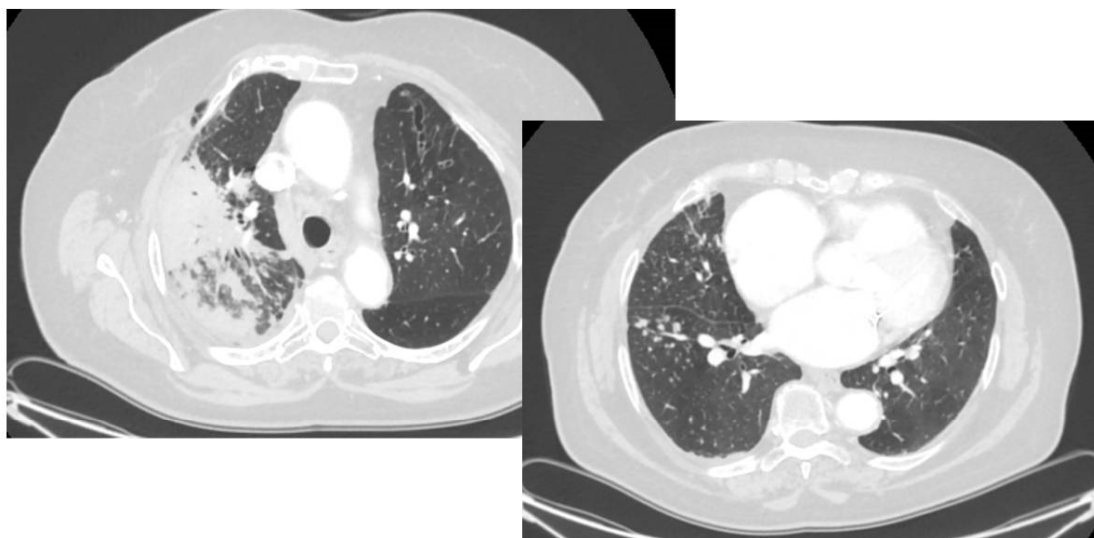


Figura 3. La Tc torace mostra vasto addensamento parenchimale a carico del segmento posteriore del LSD e nel lobo medio lievemente aumentato rispetto al precedente controllo Tc. Sporadiche aree di addensamento parenchimale con aspetto a "ground glass" al campo inferiore omolaterale. Nel segmento anteriore del LSSn noduli centrolobulari e opacità lineariformi ramificate con aspetto ad 'albero in fiore'.

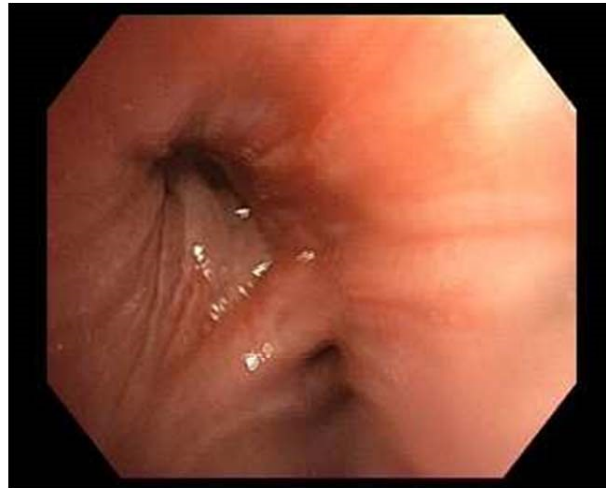


Figura 4. Immagine endoscopica a carico dell'emisistema bronchiale destro. Sperone per il BLSD imbottito con stenosi apparente senza infiltrazioni della mucosa a livello del ramo posteriore del BLSD

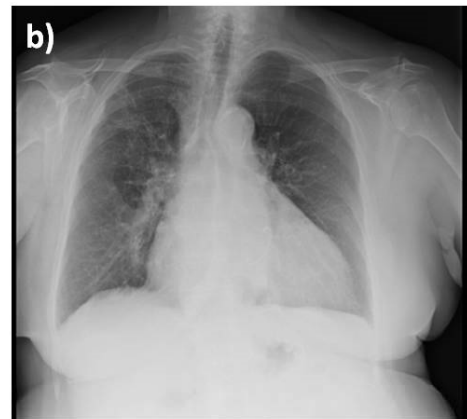


Figura 5. a) Fibrobroncoscopia: Trachea ed emisistemi bronchiali: non lesioni focali della mucosa ne endoluminali. **b) Rx Torace:** Al controllo odierno non sono evidenti aree di addensamento parenchimale polmonare a focolaio in atto. Ingrandimento ilare e marcato rinforzo dell'interstizio peribroncovasale. OC ingrandita. Esiti sostituzione valvolare

Bibliografia

1. Wallis RS, Johnson JL. Adult tuberculosis in the 21st century: pathogenesis, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 124–32.
2. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1053-61.
3. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009 Jun;68(12):2240-6.
4. Inghammar M, Ekbom A, Engström G et al. COPD and the risk of tuberculosis--a population-based cohort study. *PLoS One*. 2010 Apr 13;5(4):e10138.
5. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease
6. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2355-65.
7. Lee CH, Lee MC, Shu CC, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect. Dis*. 13, 194, 2013.
8. Lin SH, Ji BC, Shih YM, et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 17, 1638-44, 2013.
9. Susan S. Jick, Eric S. Lieberman, Mahboob U. Rahman, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):19-26.
10. Lee CH, Kim K, Hyun MK et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013 Dec;68(12):1105-13.
11. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 1;183(5):675-8.
12. Negin J, Abimbola S, Marais BJ. Tuberculosis among older adults--time to take notice. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:135-7

Severo enfisema trattato con Aeriseal® *Severe emphysema treated with Aeriseal®*

Emanuela Rancati*, Fabiano Di Marco, Maria Adelaide Roggi, Alice Repossi, Giuseppina Palumbo, Giulia Pellegrino, Sara Job, Mirta Cavallini, Gianluca Imeri, Stefano Centanni

U.O.C. Pneumologia Ospedale San Paolo, Milano

*Corresponding author: emanuela.rancati@yahoo.it

Riassunto

La riduzione endoscopica di volumi polmonari (Endoscopic volume lung reduction, EVLR) con schiuma sigillante (Aeriseal®) è una delle possibili terapie utilizzate nei pazienti con enfisema di grado grave.

Un paziente di 51 anni, fumatore attivo di 30 p/y seguito c/o il nostro Centro in seguito a peggioramento del quadro clinico e del grado d'ostruzione alle prove di funzionalità ventilatoria è stato sottoposto a tale procedura sia a livello del lobo polmonare superiore destro che sinistro. In questo paziente l'EVLR con schiuma sigillante non ha dimostrato un miglioramento degli indici di funzionalità ventilatoria, motivo per il quale il paziente è stato inviato per valutazione presso il Centro Trapianti del Policlinico di Milano.

Abstract

Endoscopic lung volume reduction (EVLR) using lung sealant is one of the treatment options for patients with severe progressive lung emphysema. A 51 years old smoker patient has been referred to our center because of severe lung emphysema with progressive worsening of the obstructive ventilator pattern and clinical condition. The patients has been treated with EVLR on left and right upper lobes. In this case lung function has not improved, reason why the patient has been sent for evaluation in lung transplantation unit of Policlinico, Milan.

Parole chiave: BPCO, enfisema, riduzione endoscopica di volumi polmonari

Keywords: COPD, emphysema, EVLR

Caso clinico

Un uomo di 51 anni è seguito c/o i nostri ambulatori per grave BPCO ad impronta enfisematosa e progressivo peggioramento degli indici di funzionalità ventilatoria e delle condizioni cliniche nonostante terapia medica massimale.

La TC torace del 2012 mostrava enfisema grave con coinvolgimento prevalente dei lobi superiori bilateralmente. Sulla base della successiva scintigrafia polmonare che mostrava un quadro di sostanziale equidistribuzione della perfusione tra i due polmoni e delle valutazioni clinico funzionali (vedi tabella 1) era stato giudicato idoneo per essere sottoposto alla prima procedura di riduzione endoscopica del volume polmonare (EVLR) con schiuma sigillante (Aeriseal®) in regime di ricovero ordinario a Novembre 2012 (1).

L'emisistema sinistro, sede della prima procedura, era normocanalizzato fino al limite della visibilità endoscopica con alcune secrezioni mucose sparse che venivano aspirate per indagini microbiologiche. In due subsegmenti non adiacenti dei segmenti ventrale e apicodorsale del lobo superiore veniva instillata schiuma sigillante (Aeriseal®) tramite l'apposito catetere. La procedura

veniva ben tollerata. Il giorno successivo alla procedura si verificava un episodio di ipotensione associata ad ipertensione ed importante toracalgia sinistra; la TC torace basale escludeva falde di pneumotorace e mostrava un addensamento parenchimale basale sinistro (v. Figura a); il paziente era supportato con infusione di liquidi ev, paracetamolo e FANS con stabilizzazione del quadro. Al controllo Rx torace eseguito a 5 giorni di distanza dalla procedura perdurava sfumato addensamento parenchimale in base sinistra di significato “flogistico” con modica falda di versamento pleurico consensuale, parallelamente ad un rialzo degli indici di flogosi (PCR 127 mg/L [v.n.< 10 mg/L], PCT 2 [v.n.<0.5 ng/ml], GB 10800/uL). Durante il corso della degenza si è assistito ad una progressiva riduzione della sintomatologia respiratoria e della toracoalgia, parallelamente ad una riduzione degli indici di flogosi (alle dimissioni PCR 10.1 mg/L). Alla luce del quadro clinico generale si è ritenuto opportuno un periodo di ricovero riabilitativo Respiratorio. Durante la degenza in riabilitazione, gli accertamenti eseguiti hanno confermato un quadro disventilatorio di tipo ostruttivo di entità molto grave accompagnato da una saturazione in aria ambiente nella norma; anche la saturimetria notturna è risultata nella norma. Il test del cammino mostrava una distanza percorsa ridotta rispetto al predetto con desaturazione e dispnea. In relazione ai dati funzionali e alla sintomatologia è stato impostato un programma riabilitativo incentrato sul ricondizionamento all’esercizio fisico e sulla disostruzione bronchiale con beneficio.

A marzo 2013 veniva nuovamente ricoverato per essere sottoposto ad una seconda procedura di riduzione endoscopica di volume polmonare del lobo superiore destro. Il quadro clinico e l’obiettività erano sovrapponibili al ricovero precedente. La TC torace basale (v. Figura b) mostrava nel lobo superiore sinistro, pressoché completa risoluzione dell’addensamento parenchimale; al passaggio fra segmento anteriore e apico dorsale persisteva addensamento parenchimale con escavazione in sede centrale delle dimensioni di circa 2,5 cm a profili sfrangiati e irregolari con raccordo alla pleura parietale che pareva ispessita. La pala superiore della grande scissura sinistra pareva ispessita soprattutto nelle sue porzioni più craniali dove il parenchima polmonare adiacente si presentava addensato in esiti fibrotici; presenti inoltre alcune immagini d’aspetto cistico con ispessimento delle pareti associate a bronchiectasie. Invariato il quadro d’enfisema centrolobulare a carico d’entrambi i lobi polmonari e di tipo panlobulare a livello di entrambi i campi polmonari superiori. Impostata la preparazione alla procedura con steroide ev, il paziente veniva sottoposto a riduzione endoscopica di volume polmonare a livello dell’emisistema destro che risultava normocanalizzato al limite della visibilità endoscopica. Si eseguiva trattamento sigillante a livello del subsegmentario apicale del segmentario apicale del lobare superiore di destra (B1a) e del subsegmentario anteriore del segmentario ventrale del lobare superiore destro (B3b).

La letteratura ci dice che la riduzione endoscopica con schiuma sigillante è associata ad un miglioramento ad un anno della funzionalità polmonare (quindi del FEV1, dell’FVC e della DLCO) sovrapponibile a quello ottenibile mediante trattamento chirurgico. Le complicanze tra il primo e il secondo anno sono associate alle comorbidità della BPCO, quali tumori polmonari, patologie coronariche e declino funzionale (2).

Una recente metanalisi evidenzia come, ad esclusione degli stents, la maggior parte delle metodiche utilizzate per la riduzione endoscopica del volume polmonare incrementi gli indici di funzionalità ventilatoria e la tolleranza all’esercizio.

Tuttavia è anche noto come il trattamento chirurgico (LVRS) deve essere considerato la prima scelta nei pazienti con predominanza dell’enfisema ai lobi superiori e scarsa tolleranza allo sforzo. Va poi ricordato che nessuno dei metodi endoscopici risulta essere approvato dall’FDA (3).

Nel singolo paziente da noi trattato la riduzione endoscopica del volume polmonare non ha mostrato un miglioramento sia dal punto di vista clinico che funzionale.

Il paziente è stato pertanto inviato presso l’ospedale Policlinico di Milano per essere sottoposto a valutazione per eventuale trapianto polmonare.

Tabella 1

	FEV 1	FVC	FEV1/FVC
Luglio 2012 (pre EVLR)	26%	56%	49%
Ad un mese dalla prima EVLR	33%	67%	50%
Ad un mese dalla seconda EVLR	24%	40%	62%
Ad un anno	16%	42%	36%

	DLCO	DLCO/VA	VA
Luglio 2012 (pre EVLR)	36%	48%	74%
Ad un mese dalla prima	47%	41%	106%
Ad un mese dalla seconda	15%	56%	25%

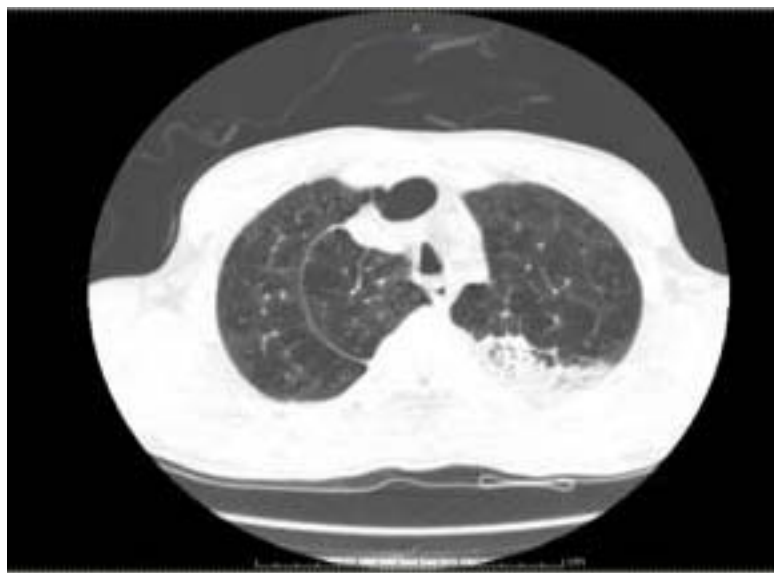


Figura A: Addensamento parenchimale basale sinistro

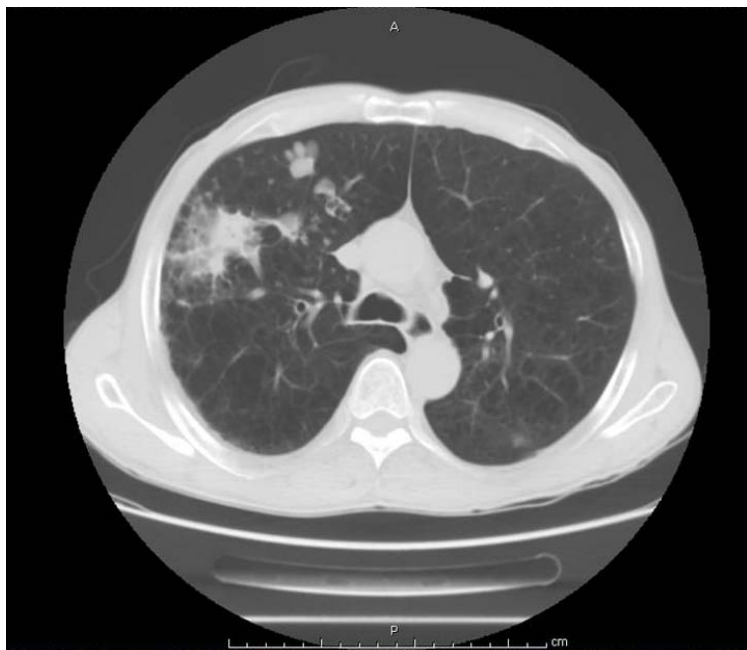


Figura B: Immagine TAC del secondo ricovero

Bibliografia

1. Bilateral Endoscopic Sealant Lung Volume Reduction Therapy for Advanced Emphysema Mordechai R. Kramer, MD, FCCP ; Yael Refaely, MD ; Nimrod Maimon, MD; Dror Rosengarten, MD ; and Oren Fruchter, MD CHEST 2012; 142(5):1111–1117
2. Two-Year Follow-up in Patients Treated With Emphysematous Lung Sealant for Advanced Emphysema Mordechai R. Kramer , MD, FCCP ; Yael Refaely , MD ; Nimrod Maimon , MD; Dror Rosengarten , MD ; and Oren Fruchter , MD, FCCP CHEST 2013; 144 (5): 1677 – 1680
3. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis Imran H Iftikhar , Franklin R Mc Guire, Ali I Musani International Journal of COPD 2014; 9 481-491

Peggioramento della dispnea: è sempre colpa della BPCO? *Increased breathlessness: the blame is always COPD?*

Viviana Ribuffo*, Alessandro Andreani, Gaia Cappiello, Michele Giovannini

UOC Pneumologia, AUSL Modena

*Corresponding author: vivianar@hotmail.it

Riassunto

Presentiamo due casi clinici, noti BPCO, seguiti da tempo nei nostri ambulatori che hanno presentato un peggioramento della dispnea che inizialmente sembrava secondaria a evoluzione della patologia re-spiratoria di base ma che poi, dopo varie indagini (supportate dall'anamnesi) si è rivelata essere secondaria ad un intercorrente quadro patologico.

Abstract

We present two cases of known COPD, followed by time in our Clinic who presented a worsening of dyspnea that initially seemed secondary to development of the respiratory disease but, after various investigations (supported by history), proved to be another pathology.

Parole chiave: BPCO, dispnea, TAC, BAL, anamnesi

Keywords: COPD, dyspnea, CT, BAL, history

Introduzione

La BPCO è una sindrome caratterizzata dallo sviluppo di una progressiva riduzione del flusso aereo espiratorio non completamente reversibile. In genere, tale riduzione del flusso aereo respiratorio si aggrava nel tempo e si associa ad una risposta infiammatoria broncopolmonare, dovuta all'inhalazione di particelle o gas tossici (fumo di sigaretta in particolare). I sintomi caratteristici della BPCO sono la tosse, l'espettorazione e la dispnea da sforzo; la tosse cronica e l'espettorazione spesso precedono di molti anni la comparsa della riduzione del flusso aereo respiratorio (1).

Presentiamo due casi clinici, due pazienti seguiti da tempo per BPCO che presentavano peggioramento progressivo della dispnea, in cui la prima ipotesi, quadro secondario a progressione della malattia di base, è stata poi smentita da indagini di approfondimento.

Caso clinico 1

Paziente di sesso femminile di anni 58, forte fumatrice (45 pk/y), affetta da psicosi ansioso-depressiva, BPCO GOLD 2 (FEV1 65% del predetto) Classe A in terapia con tiotropio con buon controllo dei sintomi. Dopo qualche anno di discreto benessere respiratorio la paziente riferisce peggioramento delle condizioni cliniche con dispnea ingravescente: tale sintomatologia (con funzionalità ventilatoria sostanzialmente immodificata rispetto al basale) è resistente sia alla variazione della terapia inalatoria (prima con l'aggiunta di un ulteriore broncodilatatore, indacaterolo, poi con la terapia di associazione budesonide/formoterolo) che a cicli di terapia steroidea sistemica e

antibiotica. Non riuscendo a giustificare questo peggioramento della sintomatologia, dopo aver appurato la negatività della radiografia del torace, abbiamo sottoposto la paziente ad una TAC del torace ad alta risoluzione. Tale indagine evidenzia la presenza di zone di ground glass diffuse soprattutto al lobo medio e ai lobi inferiori bilateralmente (Fig. 1).

Caso clinico 2

Paziente di sesso maschile, 84 anni, affetto da Morbo di Parkinson, iniziale demenza, storia importante di fumo di sigaretta. Da anni seguito per BPCO GOLD 3 (FEV1 48% del predetto) Classe C in terapia con salmeterolo/fluticasone con beneficio. Giunge alla nostra attenzione per peggioramento delle condizioni respiratorie con dispnea ingravescente e tosse stizzosa; modesto broncospasmo al torace. Quadro spirometrico sostanzialmente invariato rispetto a qualche mese prima se non per la comparsa di una lieve componente restrittiva che prima risultava assente. La radiografia del torace risulta negativa per lesioni a focolaio in atto; si segnala solamente ispessimento interstiziale bibasale, in assenza di cardiomegalia. La sintomatologia non migliora con la somministrazione di terapia diuretica, antibiotica e steroidea sistemica né con l'aggiunta di un ulteriore broncodilatatore (tiotropio). Abbiamo quindi deciso di eseguire TC torace ad alta risoluzione che ha mostrato la presenza di addensamenti ground glass bibasali (Fig. 2).

In entrambi i casi, dato il quadro radiologico abbiamo deciso quindi di eseguire una broncoscopia con lavaggio bronchioloalveolare (BAL) (Fig. 3) che ha evidenziato la presenza di numerosi macrofagi con citoplasma micro/macrovacuolizzato sospetti per polmonite lipoidea esogena.

La polmonite lipoidea è un quadro patologico che si verifica quando una sostanza oleosa raggiunge lo spazio alveolare, sia per aspirazione che per inalazione: si differenzia in forma endogena caratterizzata dal rilascio di materiale lipidico all'interno dello spazio alveolare in conseguenza di una ostruzione delle vie aeree (per lo più causata da una neoplasia polmonare) e in una forma esogena la cui causa più comune è rappresentata dalla aspirazione cronica di olio minerale usato come lassativo, olio di vaselina, o dall'abuso di burro di cacao per le labbra o prodotti cosmetici come creme; meno frequentemente può verificarsi a seguito di inalazione di gocce nasali oleose oppure di prodotti a base di petrolato (mangiatori di fuoco); può essere altresì determinata da aspirazione di olio di origine animale (olio di fegato di merluzzo) e olio di origine vegetale (descritto negli operai addetti alla lubrificazione di macchinari o che utilizzano pesticidi).

I fattori predisponenti per l'aspirazione sono l'età avanzata, il reflusso gastroesofageo, gli stadi debilitanti e i disturbi neurologici che possono interferire con la tosse o con il riflesso della deglutizione. La polmonite lipoidea esogena può comunque verificarsi anche senza una predisposizione anatomica o funzionale. La clinica è molto aspecifica, i pazienti possono essere infatti completamente asintomatici oppure presentare tosse, dispnea e febbre, simulando una polmonite. La diagnosi si basa sull'anamnesi, sul reperto radiografico compatibile (la TAC del torace può mostrare opacità, aspetto tipo ground glass, alterazioni interstiziali e lesioni nodulari) e sulla presenza di macrofagi con citoplasma a contenuto lipidico nell'espettorato o nel liquido di lavaggio bronchioloalveolare (BAL). Il trattamento consiste essenzialmente nel prevenire ulteriori esposizioni, mentre la somministrazione sistemica di steroidi è stata proposta solo in alcuni casi (2) (3) (4) (5).

Tornando ai casi clinici descritti in precedenza, entrambi i pazienti presentavano aspetti compatibili con polmonite lipoidea esogena quali la clinica, l'anamnesi (l'una abusava infatti in modo compulsivo di burro di cacao per le labbra e di creme cosmetiche per il viso, l'altro assumeva dosi massicce di lassativi per stipsi ostinata), la TAC del torace e il BAL. Abbiamo quindi raccomandato la sospensione dei prodotti. Dopo qualche tempo dalla sospensione, senza ulteriori modifiche della terapia in atto, abbiamo assistito al miglioramento delle condizioni respiratorie dei pazienti e al miglioramento parziale del quadro radiologico; tutto ciò, in entrambi i casi ha quindi smentito il nostro iniziale sospetto clinico che il peggioramento della dispnea fosse secondario ad una progressione della BPCO.

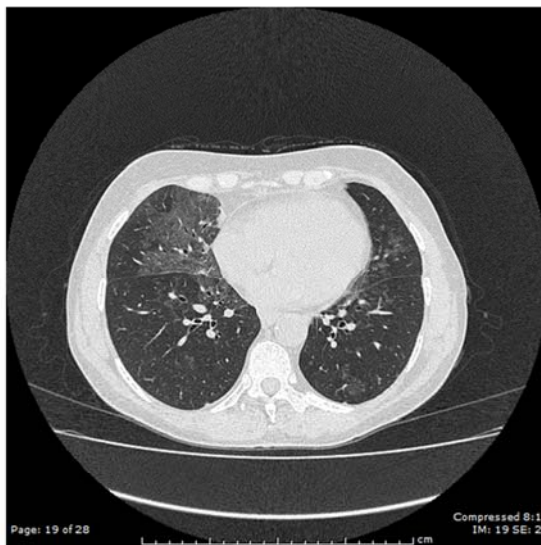


Fig.1: scansione TC Torace ad alta risoluzione del primo caso clinico che mostra la presenza di sfumati addensamenti ground glass principalmente al lobo medio e in minor misura ai lobi inferiori bilateralmente

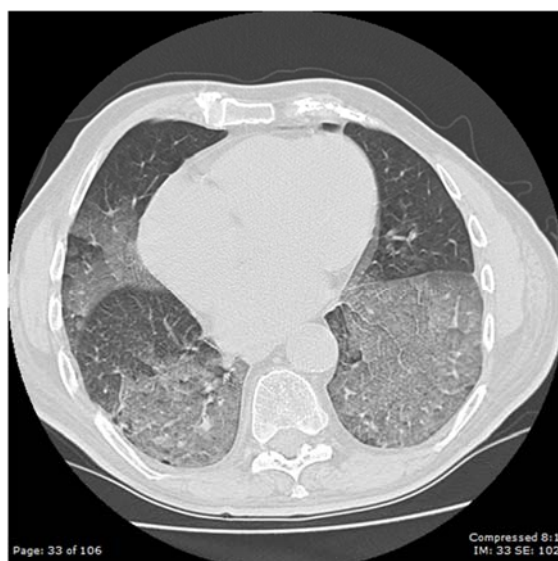


Fig. 2: scansione TC Torace ad alta risoluzione del secondo caso clinico che mostra la presenza di adensamenti ground glass ai lobi inferiori bilateralmente ed in parte al lobo medio



Fig. 3: immagine di BAL del secondo caso clinico che mostra la presenza di materiale oleoso, giallastro, nel sopranatante

Bibliografia

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Accessible online at <http://www.goldcopd.com>.
2. Betancourt SL et al, Lipoid Pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestation, *AJR*: 194, January 2010
3. Adkins D, Bensadoun ES, Un uomo di 85 anni con un addensamento polmonare, *Chest ed. it.* 2004; 125: 1121-1123
4. Hadda V, Khilnani GC, Bhalla AS, Mathur S, Lipoid pneumonia presenting as non resolving community acquired pneumonia: a case report, *Cases J* 2009 dec 16; 2: 9332
5. Weinberg I, Fridlendere ZG, Exogenous lipoid pneumonia caused by paraffin in an amateur fire breather, *Occup Med (Lond)* 2010 May; 60 (3): 234-5.

L'impatto di infezioni concomitanti delle vie aeree sulla gestione dei casi di asma di difficile controllo farmacologico

Annamaria Romano*, Michele Mastroberardino

A.O. San Giuseppe Moscati Avellino

*Corresponding author: annareromano@gmail.com

Abstract

Microbiological tests and the following treatment of associated airway infection may help to improve the pharmacological management in patients with uncontrolled asthma. We report the case of a 53-year-old lady with uncontrolled asthma and frequent episodes of exacerbations even with an appropriate pharmacological treatment and a good compliance to the therapy. The evidence of culture tests positive for atypical mycobacterium and the treatment of the infection improved the clinical outcomes and the lung function tests of the patient and the efficacy of the treatment for asthma.

Keywords: *uncontrolled asthma, atypical mycobacterium infection*

Introduzione

L'asma viene definita di grado severo quando richiede alte dosi di steroidi inalatori associate ad altri farmaci per il controllo della sintomatologia oppure quando rimane non controllato nonostante adeguato trattamento (1). La ricerca di eventuali infezioni delle vie aeree diviene indispensabile in quei pazienti nei quali il controllo farmacologico dell'asma risulta difficile.

Caso clinico

Una donna di 53 anni affetta da asma atopico giunge alla nostra osservazione a causa di un ennesimo episodio di riacutizzazione bronchiale con tosse e respiro sibilante in assenza di febbre. La paziente, in trattamento regolare per asma atopico con glucocorticoidi e broncodilatatori, ha un'anamnesi positiva per frequenti episodi di riacutizzazioni richiedenti terapia con antibiotici e glucocorticoidi e riporta un prick test precedentemente positivo per *Dermatophagoides species*. La terapia di mantenimento prevede formulazioni extrafine bis in die, antileucotrieni, e l'associazione di ulteriore steroide inalatorio. Prima del ricovero ha già praticato una terapia domiciliare con ceftriaxone e glucocorticoidi per via orale senza apprezzabile successo nonostante la buona compliance alla terapia. Al ricovero, gli indici di flogosi, compresa una velocità di eritrosedimentazione uguale a 8 mm/h, sono nella norma. All'emocromo, si evidenzia una leucocitosi neutrofila con globuli bianchi $21.2 \times 10^3 / \square l$, neutrofili 81.7% e eosinofili 0%. Le IgE Totali sono 24,3 UI/ml, l'ossido nitrico esalato è pari a 3 ppB. Esami ematochimici sono altresì nella norma. Lo screening anticorpale, comprendente pANCA e cANCA, è negativo.

L'esame TC del torace mostra un addensamento lamellare interessante il segmento mediale del lobo medio, una nodulazione parenchimale di 3 mm al segmento posteriore del lobo inferiore di sinistra e

multipli noduli millimetrici e calcifici all'altezza del segmento anteriore del lobo superiore di sinistra (foto 1).

Le prove funzionali respiratorie evidenziano la presenza di un'ostruzione di grado moderato reversibile al test di broncodilatazione farmacologico con salbutamolo (FEV1: 1,55 - 61% pred; FEV1 post-br: 2,0 - 78% pred: +29%).

Alla broncoscopia, condotta in corso di tosse incoercibile, si evidenzia la presenza di tappi di secrezioni dense collose adese alle pareti di entrambi gli emisistemi (foto 2). Un campione di lavaggio broncoalveolare viene raccolto e inviato per esami citologici e batteriologici allo scopo di evidenziare la presenza di colonizzazione/ infezione da miceti, aspergillus e bacilli alcoolico acido resistenti.

Dopo terapia antibiotica e steroidea per via endovenosa, associata alla terapia con inalatori, e dopo la negatività dell'esame colturale per germi aspecifici e diretto b.a.a.r., la paziente viene dimessa in attesa di risposte degli esami in corso, con quadro clinico migliorato e riduzione della tosse. Dopo la dimissione l'esame colturale evidenzia l'infezione da *Mycobacterium fortuitum* complesso. La paziente viene richiamata a controllo ed alla terapia prescritta viene aggiunta la terapia specifica per l'infezione micobatterica con macrolidi 500 mg bis/die e ciprofloxacina 500 mg bis /die.

Al follow-up la paziente ha mostrato un netto miglioramento del controllo dell'asma senza variazioni della terapia inalatoria praticata prima del ricovero. Al controllo spirometrico il FEV1 è stato 2,03 L (80% pred). L'imaging toracico a sei mesi dalla dimissione non ha evidenziato lesioni infiltrative pleuro-polmonari, ma solo un tenue ispessimento del tratto inferiore delle scissure interlobari (foto 3).

Discussione

In letteratura vengono descritti pochi casi di infezione micobatterica non tubercolare in casi di asma difficile (2), in pazienti generalmente anziani con ostruzione bronchiale moderata-severa sottoposti a terapia cronica steroidea inalatoria o sistemica (3).

La relazione tra asma ed infezione è complessa. È ben conosciuta la relazione con agenti virali quali trigger di esacerbazione (2). Ad oggi non è ancora descritta l'associazione tra micobatteriosi atipica e peggioramento dell'asma. Ci sono molteplici cause che possano giustificare un aumento dell'infezione NTM nei pazienti asmatici: il trattamento cronico con steroidi, [già documentato l'aumento del rischio di polmoniti nei pazienti con BPCO in trattamento cronico con terapia steroidea inalatoria (4)], il rimodellamento delle vie aeree e le alterazioni a carico dell'epitelio bronchiale, che potrebbero essere entrambi fattori di rischio per l'infezione da micobatteri atipici (5).

Nei casi in cui nonostante un'appropriata terapia e una buona aderenza del paziente al protocollo farmacologico l'asma resta di difficile controllo, la ricerca di germi non comuni e la terapia conseguente possono apportare notevoli benefici sia sul piano clinico che su quello funzionale, migliorando il controllo della patologia asmatica. Pensare ad infezioni non comuni può facilitare la gestione dei pazienti che presentano scarso controllo della sintomatologia nonostante terapia corretta e buona aderenza.

Il ricorso a metodiche moderatamente invasive, quali per esempio la fibrobroncoscopia, si rivela estremamente utile per una migliore comprensione e gestione del problema. Nel caso presentato l'aver isolato il germe ci ha permesso una migliore gestione della paziente senza dover aumentare l'intensità delle terapie antiasmatiche.

Fig. 1: TC giugno 2014



Fig. 2 quadro endoscopico



Fig. 3 TC di controllo febbraio 2015



Bibliografia

1. International ERS /ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma
Eur Respir J 2014; 43: 343-373
2. Nontuberculous Mycobacterial Infection as a Cause of Difficult-to-control asthma. L. Fritscher et al CHEST 2011; 139 (1):23-27
3. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. Respirology, 2012 Jan ; 17 (1); 185-90
4. TORCH investigator. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. Calverly PM et al . N England J Med 2007; 356 (8): 775-789
5. Epithelium dysfunction in asthma . Holgate St . J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(6): 1233-1244

Un problema incidentale di secrezioni: risolta l'iposodiemia comincia la riacutizzazione bronchiale

An incidental problem of secretions: once hyponatremia is resolved, exacerbation bronchial begins

Sala R¹, Cerri S.², Riva D.^{1*} et al.

¹ Medicina H. Lecco

² Medicina del Lavoro H. Lecco

*Corresponding author: dom.riva@ospedale.lecco.it

Riassunto

La BPCO in base agli stadi si accompagna a riacutizzazioni sempre più frequenti. Viene presentato il caso del Sig. I.A. (1943) affetto da BPCO IV stadio GOLD riacutizzata. All'rx torace rilievo di addensamento al lobo inferiore destro confermato dalla TC torace. Abbiamo iniziato terapia antibiotica con meropenem e levofloxacina. Successivamente per il riscontro nell'escreato di *Stenotrophomonas maltophilia* è stato trattato con trimetoprim-sulfametossazolo.

Abstract

According to the stages COPD is accompanied by exacerbations increasingly frequent. We present the case of Mr. I.A. (1943) COPD GOLD stage IV reheightened.

Parole chiave: Secrezioni, riacutizzazione, terapia antibiotica

Keywords: Secretions, exacerbations, antibiotic therapy

Caso clinico

La BPCO, man mano progredisce nello stadio, si accompagna a possibilità di riacutizzazione (1). Si sa che il numero delle riacutizzazioni e la flora bronchiale vanno di pari passo con lo stadio della malattia e l'ambiente in cui vive il malato (2).

Vi vogliamo raccontare il caso del Sig. I. A. (6/8/1943) affetto da esiti di TBC (lobectomia atipica lobo sup dx nel 2009), BPCO in IV stadio GOLD in ossigenoterapia domiciliare (Alla spirometria: severa alterazione funzionale ostruttiva con evidente iperinflazione alveolare: FEV1 0,49 l - teor 2.62- VR 4.01- teor 2 l).

Il paziente era entrato per marcata iposodiemia (Na 115 mmol/L) che era stata ricondotta, dopo indagini strumentali (tc encefalo, ecografia addome, gastroscopia) ed ematiche (osmolarità siero ed urine, esami ormonali), ad elevato introito di acqua, come aveva dichiarato parecchi giorni dal ricovero, lui stesso.

In quindicesima giornata di degenza, un giorno prima della dimissione, il Sig. I. A. ha avuto rialzo degli indici di flogosi (PCR 14 mg/dl), febbre, aumento delle secrezioni con viraggio delle stesse da

colore bianco a francamente purulento (3), desaturazione (63% con supplemento di O₂) con severa insufficienza respiratoria (PO₂ 38 mmHg PCO₂ 43.3 mmHg Ph 7,403 HCO₃ 25.6).

All'rx torace "disomogeneo esteso addensamento parenchimale di significato flogistico al LID, piccola falda di versamento pleurico bilaterale"

Alla TC torace "consolidazione parenchimale subpleurica del segmento anteriore della piramide basale del LID, con broncogrammi aerei, caratterizzata da disomogeneità parenchimale per aree ipodense come da degenerazione necrotica, in quadro di natura flogistica, alterazioni bronchiectasiche a sinistra. A destra si associa falda di versamento pleurico".

Sono stati raccolti campioni per l'esame dell'escreato.

Si è iniziata subito la terapia antibiotica endovena con meropenem e levofloxacina associato a steroide (4).

E' risultata negativa la ricerca di Pneumococco e Legionella nelle urine, negativa la ricerca del Bacillo di Koch nell'escreato e di miceti.

In data 12/3 è pervenuto l'escreato positivo per *Stenotrophomonas maltophilia* ed il paziente ha iniziato quindi con beneficio anche trimetropim-sulfametossazolo.

Al controllo radiologico del torace dopo 20 giorni di terapia: "risolto l'addensamento parenchimale al LID, non più versamento pleurico".

Agli ematici la PCR è risultata 0.50 mg/dL.

In quarantesima giornata di degenza il paziente è stato dimesso.

Possiamo concludere, vista l'evoluzione clinica, radiologica ed il risultato degli ematici che verosimilmente la riacutizzazione era dovuta a flora mista. Non da ultimo la bonifica dello *Stenotrophomonas*, solitamente germe presente come colonizzante nei tracheostomizzati (5), ha determinato il successo terapeutico.

Bibliografia

1. Linee guida GOLD 2014: classe B e D GOLD
2. Eller J et al. Chest 1998; 113: 1542-48
3. Metodo colorimetrico descritto da Allegra et al. 2005
4. Raccolta di linee guida per la gestione delle infezioni batteriche da Gram positivi Supplemento a MEDIFORMAT Anno XIV/n° 2 - Gennaio 2009 Editore: Springer-Verlag Italia Srl - via P.C. Decembrio, 28 - 20137 Milano
5. Principi di microbiologia medica 2012 Antonelli et al

Riacutizzazione bronchiectasica in paziente con bronchite cronica e deficit immunologico

Bronchiectasis exacerbation in patient with chronic bronchitis and immunologic disorder

Francesca Savoia*, Cosimo Catino

U.O.C. Pneumologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

*Corresponding author: fsavoia@ulss.tv.it

Riassunto

Introduzione: Le bronchiectasie sono alterazioni delle vie aeree associate a infezioni ricorrenti. Alterazioni immunologiche possono esserne una causa.

Caso clinico: Uomo quarantaseienne con broncopolmoniti episodiche, ex fumatore, bronchitico cronico, si recava in Ospedale per dispnea, tosse produttiva, iperpiressia.

Obiettività toracica: rantoli crepitanti, broncospasmo. **Esami ematochimici:** leucocitosi, indici di flogosi incrementati. **Emogasanalisi arteriosa:** insufficienza respiratoria. **RX torace:** accentuazione interstizio peribronchiale.

Veniva ricoverato e trattato con antibiotici, steroidi, broncodilatatori, ossigeno.

TAC torace: bronchiectasie. **Broncoscopia:** secrezioni mucopuruloidi, flogosi.

Assetto immunologico: Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV).

Conclusioni: IDCV è caratterizzata da ipogammaglobulinemia con suscettibilità alle infezioni.

La complicanza più significativa è il danno polmonare cronico.

Abstract

Introduction: *Bronchiectasis are airways abnormalities associated with recurrent infections. Immunologic disorders can be possible causes.*

Case report: *forty-six man, former smoker, with recurrent bronchopneumonia episodes, went to hospital for dyspnoea, productive cough, pyrexia.*

Chest objectivity: *coarse crackles, bronchospasm. Blood panel: leukocytosis, inflammatory markers increased. Arterial blood gas analysis: respiratory failure. Chest x-ray: peribronchial involvement.*

Hospitalized, *he was treated with antibiotics, steroids, bronchodilators, oxygen.*

CT chest scan: *bronchiectasis. Bronchoscopy: puruloid secretions, inflammation.*

Immunological setting: *Common Variable Immunodeficiency (CVID).*

Conclusions: *CVID is characterized by hypogammaglobulinemia with susceptibility to infections.*

Chronic lung injury is the more significant complication.

Parole chiave: Bronchiectasie, broncopneumopatia cronica ostruttiva, infezioni respiratorie, deficit immunologico

Keywords: *Bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory tract infections, immunologic disorder*

Introduzione

Le bronchiectasie sono dilatazioni irreversibili delle vie aeree caratterizzate da infiammazione e ispessimento delle pareti bronchiali.

Il quadro clinico più frequente è caratterizzato da tosse cronica mucoproduttiva, dispnea variabile e febbre prevalentemente in corso di riacutizzazione. Frequenti sono le infezioni respiratorie ricorrenti. La conferma diagnostica è ottenuta tramite la TAC del Torace; gli esami funzionali respiratori e la tracheobroncoscopia sono molto utili alla caratterizzazione completa della patologia e all'identificazione dei germi colonizzatori delle vie aeree e alle loro farmaco-resistenze.

Le cause sono molteplici: congenite, post infettive (es. TBC), dovute a meccanismi ostruttivi (es. corpo estraneo, compressione linfonodale), secondarie a malattie infiammatorie, a deficit di risposte immunologiche (Immunodeficienza comune variabile, disordini della funzione fagocitica), ad alterata clearance mucociliare (Discinesia ciliare primaria, Fibrosi cistica) o da fibrosi (post trattamento radioterapico). (1)

Di fronte ad un nuovo riscontro di bronchiectasie è necessario studiarne la possibile eziologia, quindi, anche se relativamente poco frequenti, le alterazioni immunologiche vanno sempre escluse. L'ipogammaglobulinemia, presente fino all'8% dei pazienti bronchiectasici, è una condizione che va indagata soprattutto nei soggetti giovani adulti scarsamente responsivi agli abituali trattamenti farmacologici (antibiotici, mucolitici, ...) e non farmacologici (toilette endoscopiche bronchiali, misure riabilitative...); tali pazienti spesso migliorano significativamente con la somministrazione di immunoglobuline endovena (ev) finalizzate al compenso del deficit immunitario. (2)

Caso clinico

Un uomo di 46 anni con anamnesi patologica remota di bronchite asmatiche in età scolare, non allergico, ex forte fumatore, evoluto come bronchitico cronico, con storia di episodiche broncopolmoniti, si recava al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per dispnea ingravescente, insorta da qualche giorno, peggioramento dell'abituale tosse produttiva, iperpiressia (39°C), in assenza di emoftoe/emottisi.

All'esame obiettivo il paziente si presentava dispnoico con frequenza respiratoria di 26 atti/minuto. All'auscultazione del torace veniva rilevato un Murmure Vescicolare aspro con rantoli crepitanti diffusi, broncospasmo.

Gli esami ematochimici iniziali documentavano una significativa leucocitosi (globuli bianchi –GB-) associata a modesto rialzo degli indici di flogosi (Proteina C Reattiva –PCR- 3 mg/dl).

All'emogasanalisi arteriosa, in respiro spontaneo in aria ambiente, veniva riscontrata una grave insufficienza respiratoria ipossiémica (pH 7.400, pCO₂ 44 mmHg, pO₂ 53 mmHg, SatO₂ 91.5%).

La radiografia del torace mostrava un marcato impegno peribronchiale bilaterale. (Figura 1)

Ricoverato nel nostro reparto di Pneumologia, veniva impostata terapia antibiotica empirica con levofloxacina (500 mg/die ev) e piperacillina/tazobactam (4.5 g 3 volte/die ev), steroidea sistemica con metilprednisolone (40 mg ev) e aerosolica con steroide e broncodilatatori (beclometasone 2 ml, ipratropio 1 ml, salbutamolo 5 gocce 3 volte/die); veniva, inoltre, instaurata ossigenoterapia a flussi adeguati per correggere l'insufficienza respiratoria.

Dato il quadro clinico-radiologico, compatibile con possibile sindrome bronchiectasica riacutizzata, si richiedeva approfondimento con TAC del torace che confermava il sospetto diagnostico documentando quadro micronodulare diffuso con bronchi- e bronchiol- ectasie bilaterali. (Figura 2)

A scopo diagnostico/terapeutico il paziente veniva sottoposto a tracheobroncoscopia: “Presenti abbondanti secrezioni mucopuruloidi in trachea ed in entrambi gli emisistemi bronchiali. Dopo prolungata toilette si ripristina la pervietà nel settore endoscopicamente esplorabile. Mucosa bronchiale diffusamente flogosata. Si esegue broncoaspirato per ricerche microbiologiche”.

Le prove funzionali respiratorie mostravano un grave deficit ventilatorio di tipo ostruttivo (FEV1/VC 52%, FEV1 1.70 l, 45% predetto,) che non migliorava dopo somministrazione di 400 mcg di salbutamolo inalatorio.

Si concludeva, quindi, con diagnosi di riacutizzazione bronchiectasica in broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Gli esami microbiologici del broncoaspirato risultavano tutti negativi.

Considerata la giovane età, le ricorrenti infezioni del tratto respiratorio e il riscontro radiologico di bronchiectasie, veniva indagata, come possibile causa, la presenza di alterazioni immunologiche.

L'assetto immunologico del paziente mostrava, infatti, un'Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV): immunoglobulina IgG 397 mg/dl (valori normali -v.n.- 700-1600), IgA < 5.00 mg/dl (valori normali 70-400), IgM < 4.00 mg/dl (v.n. 40-230); su suggerimento del collega ematologo, quindi, si procedeva a trasfusione di Immunoglobuline (20 mg ev).

Con la terapia così reimpostata si assisteva ad un progressivo miglioramento del quadro clinico, ematochimico (GB, PCR 0.30 mg/dl) ed emogasanalitico (pH 7.41, pO₂ 65 mmHg, pCO₂ 44 mmHg), parzialmente di quello radiologico. (Figura 3)

Il paziente veniva quindi dimesso dopo quindici giorni con la seguente terapia: fluticasone/salmeterolo 500/50 2 inalazioni/die, tiotropio 1 inalazione/die, metilprednisolone 8 mg/die a scalare e ciclo di fisioterapia respiratoria presso il nostro centro di riferimento ospedaliero, che il paziente esegue periodicamente ogni 6 mesi con beneficio.

Conclusioni

IDCV comprende un gruppo eterogeneo di malattie immunologiche a eziologia sconosciuta, caratterizzate da ipogammaglobulinemia con incapacità di produrre anticorpi specifici dopo l'immunizzazione e quindi suscettibilità alle infezioni batteriche.

Nella maggior parte dei pazienti si riscontra tale alterazione immunologica nella seconda, terza o quarta decade di vita.

Oltre il 98% dei pazienti con IDCV presenta episodi ricorrenti di sinusite, otite, bronchite e polmonite inducendo uno stato infiammatorio cronico, alterando, fino a danneggiare, il tessuto broncopolmonare; fino al 57% dei pazienti con IDCV sviluppa bronchiectasie.

In circa il 25% dei pazienti con IDCV si riscontrano anche alterazioni autoimmunitarie e nel 40% inoltre sono presenti disturbi linfoproliferativi con aumentato rischio di sviluppare tumori gastrointestinali e linfomi.

Per tali motivi è quindi necessario un adeguato follow up clinico. (2).

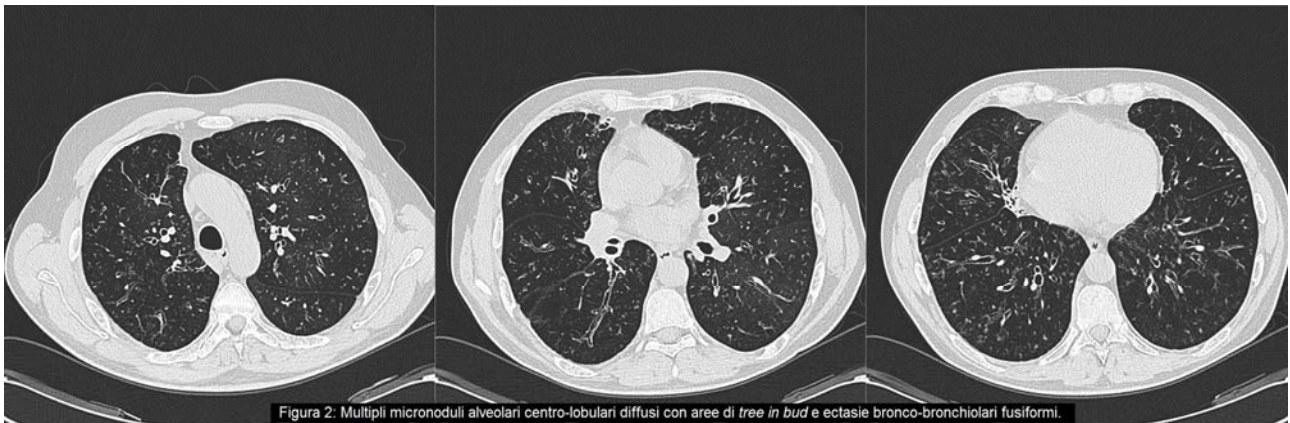




Figura 3: Quadro modestamente migliorato rispetto al controllo precedente.

Bibliografia

1. GJ Gibson, DM Geddes, U Costabel, PJ Sterck, B Corrin. Bronchiectasis. *Respiratory Medicine* 2003;49:1445 Saunders ed.
2. S Spiro, G Silvestri, A Augusti. *Clinical Respiratory Medicine* 2012;45:580

Infezione polmonare da virus A-H1N1 in paziente con Bronchite Cronica Ostruttiva

A-H1N1 virus lung infection in patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Francesca Savoia*, Cosimo Catino

U.O.C. Pneumologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

*Corresponding author: fsavoia@ulss.tv.it

Riassunto

Introduzione: il virus A-H1N1 è responsabile di recenti sindromi influenzali.

Caso clinico: Donna sessantenne fumatrice, ipertesa, con broncopneumopatia cronica ostruttiva, accedeva al Pronto Soccorso per tosse, dispnea, iperpiressia. Obiettività toracica: crepitii bibasali, broncospasmo. Emogasanalisi arteriosa: insufficienza respiratoria; radiografia del torace: rinforzo della trama interstiziale perilare; esami ematochimici: leucocitosi, indici di flogosi alterati.

Ventilata non invasivamente, necessitava di trasferimento in Terapia Intensiva per rapido peggioramento. Per riscontro di positività al virus A-H1N1 su tampone nasale, si somministrava terapia antivirale, oltre ad antibiotici e steroidi, con rapido miglioramento.

Conclusione: Il virus A-H1N1 può provocare gravi complicanze respiratorie nei pazienti con patologie croniche.

Abstract

Introduction: A-H1N1 virus is responsible of recent influenza.

Case report: A 60-year old smoker female, suffering from arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, went to emergency room for cough, dyspnoea, fever. Chest auscultation: bibasal crackles, bronchospasm. Arterial blood gases: respiratory failure; chest x-rays: interstitial involvement; blood tests: leukocytosis, inflammatory markers increased. Ventilated first noninvasively, she required transfer to Intensive Care Unit for worsening. The nasal swab was positive for A-H1N1; she is treated with antiviral therapy, in addition to antibiotics and steroids with rapid improvement.

Conclusion: A-H1N1 virus can cause severe respiratory complications in patients with chronic diseases.

Parole chiave: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, infezione polmonare, virus A-H1N1

Keywords: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, pulmonary infection, A-H1N1 virus*

Introduzione

Il virus A-H1N1 è un agente patogeno pneumotropo, responsabile di recenti sindromi influenzali.

Sebbene tutti possono essere esposti all'infezione e sviluppare un quadro acuto infettivo, le complicanze respiratorie sono più gravi in certi gruppi di pazienti, ad esempio coloro che sono affetti

da insufficienza cardiaca o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), dove si possono manifestare condizioni gravi dall'insufficienza respiratoria al decesso.

A differenza dell'influenza stagionale, durante le pandemie, la percentuale di decessi in pazienti più giovani (dai 18 ai 65 anni) aumenta. Tale dato è stato attribuito alla mancanza di esposizione precedente ad un ceppo simile del virus, con corrispondente mancanza di anticorpi protettivi. (1).

Caso clinico

Una donna di 60 anni, fumatrice, affetta da BPCO e ipertensione arteriosa, veniva accompagnata in Pronto Soccorso del nostro Ospedale a Dicembre 2014 per persistenza, da circa quindici giorni, di dispnea ingravescente, tosse inefficace, iperpiressia (39°C), nonostante ciclo di trattamento con amoxicillina-clavulanato 3 g/die da una settimana; si presentava sofferente, cianotica, dispnoica, con franca desaturazione ossiemoglobinica (SatO₂ 75%); all'obiettività del torace si auscultavano rumori crepitanti bibasali e broncospasmo; all'emogasanalisi arteriosa (EGA), eseguito necessariamente in ossigenoterapia ad alti flussi (FiO₂ 90%) viste condizioni generali instabili, si rilevava insufficienza respiratoria ipercapnica scompensata (pH 7.20, pO₂ 90 mmHg, pCO₂ 57 mmHg, SatO₂ 97%, COHb 3%).

La radiografia (rx) del torace mostrava un aumento della trama interstiziale perilare. (Figura 1)

Gli esami ematochimici iniziali documentavano leucocitosi (globuli bianchi, GB) e rialzo degli indici di flogosi (Proteina C Reattiva –PCR- 37.57 mg/dl).

Sottoposta a terapia broncodilatatrice e steroidea aerosolica ed endovenosa (ev), la paziente veniva sostenuta con ventilazione meccanica non invasiva (VMNI) a due livelli di pressione e ossigenoterapia adeguata a correggere l'ipossiemia; per il rapido peggioramento clinico ed emogasanalitico (pH 7.15, pO₂ 69 mmHg, pCO₂ 76 mmHg, SatO₂ 88%, FiO₂ 35%), si rendeva necessaria l'intubazione orotracheale, la ventilazione meccanica invasiva e ricovero in Terapia Intensiva.

Nel frattempo erano stati esaminati la sierologia per batteri atipici, l'antigene urinario per Legionella; erano stati inoltre inviati al laboratorio sia un broncoaspirato per l'analisi microbiologica che le emocolture.

Veniva instaurata terapia antibiotica empirica con ceftriaxone 2 g/die ev.

Le emocolture, la sierologia e il broncoaspirato risultavano negativi, ma la paziente continuava ad essere piretica e il quadro radiologico mostrava un notevole peggioramento con comparsa di addensamenti flogistici e modico versamento pleurico. (Figura 2)

Nel sospetto di un'infezione virale, veniva eseguito un tampone nasale per la ricerca di virus influenzali; dopo due ore il laboratorio ne comunicava l'esito: positività per l'infezione da virus A-H1N1.

Secondo il nostro protocollo si aggiungeva alla terapia in atto, levofloxacina 750 mg/die ev, metilprednisolone 40 mg/die ev, oseltamivir 75 mg/die attraverso sondino nasogastrico.

Le condizioni generali miglioravano progressivamente, la paziente veniva quindi estubata in sesta giornata e successivamente trasferita presso il nostro reparto di Pneumologia.

Veniva ripristinata la VMNI a due livelli di pressione a cicli diurni e continuativamente di notte, proseguita terapia antibiotica, introdotta terapia broncodilatatrice inalatoria, con progressivo miglioramento del quadro clinico, ematochimico (GB, PCR 1.19 mg/dl), emogasanalitico (pH, 7.405, pO₂ 69 mmHg, pCO₂ 40 mmHg, FiO₂ 21%) e radiologico. (Figura 3)

La paziente veniva quindi dimessa in dodicesima giornata senza supplementazione di ossigenoterapia domiciliare, con steroide sistemico (Metilprednisolone 4 mg per os) per 4 giorni oltre alla terapia antecedente al ricovero: glicopirronio 44 mcg 1 inalazione/die, bisoprololo 2.5 mg per os/die.

Al controllo pneumologico ad un mese dalla dimissione, le condizioni cliniche della paziente risultavano soddisfacenti; l'EGA in respiro spontaneo in aria ambiente, presentava un quadro di normossiemia e normocapnia (pH 7.41, pO₂ 77 mmHg, pCO₂ 38 mmHg), la spirometria documentava il noto modesto deficit ventilatorio ostruttivo (FEV₁/VC 61, FEV₁ 1,60 l - 76% pred), gli esami ematochimici si erano normalizzati (GB, PCR 0.96 mg/dl) e la rx del torace si era negativizzata.

Conclusioni

Nei pazienti affetti da patologie croniche come la BPCO non bisogna sottovalutare le gravi complicanze respiratorie che può riservare il virus A-H1N1.

Per tale ragione, secondo le linee guida internazionali, è consigliata vaccinazione antinfluenzale annuale nei pazienti affetti da patologie croniche respiratorie. (2).



Figura 1: Accentuazione del disegno broncovasale peri-ilare soprattutto a sinistra



Figura 2: Addensamenti parenchimali prevalentemente ai lobi inferiori. Modico versamento pleurico bilaterale



Bibliografia

1. S. Spiro, G. Silvestri, A. Augusti. Viral pneumonia. *Clinical Respiratory Medicine* 2012;25:309-310
2. 2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

Aspergillosi in paziente anziana immunocompetente con asma di difficile controllo

Aspergillosis in old patient with asthma difficult-to-threat

Gianfranco Scotto di Frega*

UOC Malattie, Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria – AO Monaldi – Ospedale dei Colli, Napoli

*Corresponding author: giancodoc@gmail.com

Riassunto

Paziente di 70 anni, non fumatrice, con asma cronica con scarsa risposta ai farmaci. Risiede da anni in abitazione umida. All' esame obiettivo sibili espiratori diffusi; agli esami ematochimici incremento di eosinofili (6,8%), VES e PCR. Alla TC torace HR presenza di diffuse aree di ground-glass bilaterali, non responsive alla terapia antibiotica (claritromicina). La FBS praticata con Maschera di Boussignac evidenziava mucosa bronchiale diffusamente iperemica e granuleggiante con secrezioni vischiose. Al BAL, marcato incremento di neutrofili ed eosinofili con isolamento di *Aspergillus Fumigatus*. La paziente ha iniziato terapia con Voriconazolo; durante la terapia, miglioramento della dispnea e miglioramento TC.

Abstract

*70 years old no-smoker woman with chronic difficult-to-threat asthma. Physical examination revealed bilateral wheezing; laboratory findings consisted of an eosinophilic increase (6,8%) and elevated VES and PCR values. In HR-Chest CT presence of ground-glass opacities, with non-response to antibiotic therapy with oral claritromicine. Fibrobronchoscopy with Boussignac-CPAP system showed diffuse hyperaemia with irregularity of the bronchial mucosa with granulations and viscous secretion. In the bronchoalveolar lavage increased neutrophil and eosinophil counts with isolation of *Aspergillus Fumigatus*. The patient started treatment with Voriconazole; during the therapy, improving dyspnoea and disappearance of the ground-glass areas.*

Parole chiave: Aspergillosi Polmonare, Asma bronchiale, Emoftoe

Keywords: *Pulmonary Aspergillosis, Asthma, Hemoptysis*

Caso clinico

Una donna di 70 anni giungeva alla nostra osservazione per riacutizzazione di asma, patologia di cui è affetta da circa 20 anni con frequenti riesacerbazioni caratterizzate da intense crisi dispnoiche poco responsive a corticosteroidi e broncodilatatori. All'anamnesi farmacologica la paziente aveva assunto tutte le terapie inalatorie possibili e un miglioramento della condizione respiratoria era possibile solo con aggiunta di piccole dosi di teofillina. Anamnesi lavorativa muta (casalinga); tuttavia dedita ai

lavori in un piccolo orto antistante l'abitazione, che risultava umida e poco areata. Anamnesi patologica positiva per disturbi dell'umore in trattamento con farmaci antidepressivi.

La paziente riferiva recente episodio di emoftoe. All'esame obiettivo il MV era nettamente ridotto su tutto l'ambito con sibili e gemiti espiratori diffusi e presenza di crepitazioni specie alle basi bilateralmente, con secrezioni poco mobili con la tosse.

L' esame RX torace risultava negativo per addensamenti polmonari ma con evidenza di diffusa accentuazione della trama broncovasale. La spirometria evidenziava un deficit ventilatorio ostruttivo di grado molto severo con FEV1 28%. All'emogasanalisi in aria ambiente e a riposo evidenza di ipossiemia (pO₂ 57) e normocapnia; durante 6mWT tuttavia si rilevava desaturazione dopo circa 1 minuto con SpO₂ di 88%.

Veniva richiesto esame TC ad alta risoluzione con evidenza di diffuse aree di ground-glass bilaterale; si poneva quindi in ossigenoterapia da sforzo 1 lt/min., terapia antibiotica con Claritromicina 500 mg x 2 al dì per os per 10 giorni, si ottimizzava la terapia inalatoria con associazione B2-agonista e corticosteroide topico e Prednisone 25 mg per os a lento scalaggio, e rivalutazione a 1 mese con nuova TC torace ad alta risoluzione.

Alla nuova TC eseguita a circa 1 mese di distanza, le aree ground-glass risultavano ancora presenti pur riscontrando un miglioramento dei parametri spirometrici (FEV1 40%).

Veniva quindi ricoverata in regime di DH per gli approfondimenti del caso: gli esami ematochimici mostravano incremento della VES con eosinofilia (6,8%; recente trattamento corticosteroideo) ed autoanticorpi ANA e P-ANCA con titolo 1:80. Si rendeva necessaria l'esecuzione di una fibrobroncoscopia, eseguita mediante Maschera di Boussignac per il rischio di insufficienza respiratoria acuta: si evidenziava un gemizio di secrezioni vischiose muco-purulente dal bronco lobare medio e mucosa congesta e sanguinante al contatto strumentale; mucosa granuleggiante a livello del segmentario ventrale B3; venivano praticate biopsie bronchiali, BAL e richiesta di ricerca miceti.

La facilità al sanguinamento della mucosa bronchiale e l'insorgere di una severa desaturazione di ossigeno durante le manovre endoscopiche rendevano impossibile proseguire con ulteriori esami invasivi.

Al BAL si rilevava marcato incremento delle quote granulocitarie neutrofila ed eosinofila con normale rapporto CD4/CD8 ed eosinofilia (18 %).

Colturale per germi comuni e ricerca BK erano negativi; esame citologico e biopsie praticate durante FBS erano negativi per patologia neoplastica; dal broncoaspirato si isolava *Aspergillus Fumigatus* (1.000 ufc/ml).

La paziente iniziava quindi terapia con Voriconazolo (dose di carico 200 mg 2 cpr. per 2 volte al dì in prima giornata; successivamente 200 mg 1 cpr. per 2 volte al dì), che assumeva senza complicanze per 3 mesi.

Durante la terapia si notava un complessivo miglioramento della sintomatologia dispnoica e del reperto obiettivo toracico; il controllo TC ad alta risoluzione mostrava miglioramento del quadro radiologico con netta riduzione delle aree di ground-glass; migliorata la performance al test del cammino con assenza di desaturazione dopo 6mWT. Gli esami ematochimici evidenziavano normalizzazione degli eosinofili e della VES.

La scarsa collaboratività della paziente non ha consentito di praticare un nuovo esame dell'espettorato dopo terapia e la ricerca del Galattomannano su siero poiché la paziente non si è presentata agli appuntamenti previsti.

Tuttavia durante e dopo il ciclo di terapia l'asma della paziente è stabile e negli ultimi 6 mesi non vi sono state riacutizzazioni; attualmente è in terapia con B2 agonisti e corticosteroidi per via inalatoria con discreto controllo della sintomatologia.

L'Aspergillosi Polmonare è un'entità nosologica descritta in letteratura in associazione a fattori di immunodeficit (neoplasie, HIV, terapia cronica con corticosteroidi per via sistemica) (1) sebbene la BPCO possa costituire fattore di rischio addizionale per la patologia.

La paziente era affetta da una forma invasiva di Aspergillosi, in particolare una forma di tracheo-bronchite da Aspergillo (1), caratterizzata da lesioni della mucosa tracheo-bronchiale evidenti alla broncoscopia (ulcerazioni, placche, escare; nel caso in oggetto si trattava di granulazioni diffuse della mucosa bronchiale) associate ad emoftoe.

Nel caso presentato la paziente, che viveva da molti anni in una casa caratterizzata da intensa umidità dell'ambiente indoor e scarsa areazione, presentava un'asma cronica che rispondeva poco alle terapie convenzionali probabilmente a causa dell'Aspergillus che albergava nelle sue vie respiratorie da anni determinando una forma a minore istolesività e che proprio in virtù dell'assenza di fattori di immunodeficit non era in grado di determinare una forma a maggiore aggressività locale (micetoma) e rappresentava un agente "latente" di irritazione bronchiale cronica: è bene pertanto pensare a questa eventualità in casi di patologia asmatica non controllata nell'anziano.

Sebbene siano presenti linee-guida diagnostico-terapeutiche per l'Aspergillosi (2), nella pratica clinica la terapia è spesso iniziata empiricamente sulla scorta del sospetto clinico (3) ed il Voriconazolo è il farmaco di scelta per le forme invasive (3), per via endovenosa o per os con dose di carico.

La paziente attualmente ha lasciato il suo domicilio originario e vive in un ambiente più salubre e ventilato.

Bibliografia

1. Barnes P.D., Marr K.A. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin N Am* 20 (2006) 545–561.
2. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group . Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group . *Clin Infect Dis* . 2008; 46(12): 1813 - 1821
3. Patterson C., Streck M.E. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Aspergillosis Syndromes. *Chest* 2014; 146(5): 1358 – 1368

Infezione polmonare da *Mycobacterium europaeum*. Primo caso in Italia *Mycobacterium europaeum pulmonary infection. The first case in Italy*

Roberto Serini^{1*}, Federica Maselli¹, Anna Fabio²

¹ U.O.C. di Pneumologia (Direttore: Dott. Rossano DALLARI) Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo-AUSL di Modena

² Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Ospedale Universitario di Modena

*Corresponding author: robi.s@tin.it

Riassunto

Il *Mycobacterium europaeum* appartiene al *mycobacterium simiae* complex, un gruppo di micobatteri non tubercolari (MNT) a lenta crescita. A tale gruppo appartengono ad oggi 16 specie. Il nome deriva dal fatto che è stato identificato per la prima volta nel 2011 su cinque campioni isolati in paesi europei (Italia, Grecia, Svezia) tra il 1995 e il 2009.

Ad oggi sono stati descritti in letteratura tre casi di interessamento polmonare da *M. europaeum*: due in Iran nel 2012 ed uno in Francia nel 2014.

Riportiamo il primo caso in Italia di infezione polmonare da *M. europaeum*, isolato su Lavaggio Bronchiolo Alveolare (BAL) in una paziente immunocompetente.

Abstract

Mycobacterium europaeum belongs to *mycobacterium simiae* complex, a slow-growing nontuberculous mycobacteria (NTM) group. At present this group includes 16 species.

It was first identified in 2011 from five isolates collected in European countries (Italy, Greece, Sweden) from 1995 to 2009.

To date three cases of *M. europaeum* pulmonary involvement have been reported in literature: two in Iran in 2012 and one in France in 2014.

Here we present the first Italian case of *M. europaeum* pulmonary infection isolated from BAL of an immunocompetent woman.

Parole chiave: *Mycobacterium europaeum*; Micobatteriosi non tubercolare; Emottisi

Keywords: *Mycobacterium europaeum*; Nontuberculous Mycobacteria; Hemoptysis

Introduzione

I Micobatteri non tubercolari (MNT) normalmente risiedono nell'ambiente. Nell'uomo il contagio avviene quasi sempre in condizioni predisponenti: sono infatti solitamente patogeni opportunisti che interessano soggetti immunodepressi o affetti da patologie polmonari croniche sottostanti.

Tali germi possono determinare diversi quadri clinici: malattia disseminata, linfadeniti, infezioni della cute e del sottocute, sintomatologia respiratoria cronica e localizzazioni polmonari

In merito al coinvolgimento respiratorio le linee guida ATS/IDSA (1) stabiliscono criteri clinici e microbiologici per la distinzione tra colonizzazione e malattia. Tali criteri consistono essenzialmente

nella presenza di noduli e cavitazione all'RX del torace o bronchiectasie e micronoduli alla HRCT oltre alla positività di almeno 2 colture su espettorato o 1 coltura su broncolavaggio o BAL.

Di questi micobatteri sono note attualmente circa 130 specie, la maggior parte delle quali identificate negli ultimi 15 anni. Tale incremento è in gran parte dovuto all'utilizzo di nuove tecniche di biologia molecolare quale per esempio l'utilizzo del gene 16SrRNA come gold standard per definire le nuove specie (2).

Mycobacterium europaeum appartiene al *mycobacterium simiae* complex, un gruppo di micobatteri non tubercolari (MNT) a lenta crescita.

A tale gruppo appartengono ad oggi 16 specie.

Mycobacterium europaeum deve questo nome al fatto che è stato identificato per la prima volta nel 2011 su 5 campioni (3 escreti, 1 biopsia di ghiandola salivare, 1 campione di origine sconosciuta) isolati tra il 1995 e il 2009 in paesi europei (2 in Italia, 1 in Grecia, 1 in Svezia, 1 campione di provenienza sconosciuta).

Tutte le colonie crescevano su terreni solidi dopo circa tre settimane di incubazione a 37°C.

La crescita delle colonie era inibita da claritromicina, rifampicina, amikacina e da linezolid; i batteri risultavano invece resistenti ai chinolonici (3).

Ad oggi sono stati descritti in letteratura 3 casi di interessamento polmonare da *M. Europaeum*. Due di essi in Iran nel 2012: il primo in un uomo di 48 anni affetto da HIV; il secondo in una ragazzina di 13 anni affetta da fibrosi cistica (4). Il terzo caso in Francia nel 2014 in un uomo di 49 anni affetto da HIV e HCV (5).

Il tutti questi 3 casi i pazienti presentavano sintomatologia respiratoria: in particolare nei due casi iraniani i pazienti presentavano segni di infezione polmonare e sono stati posti in trattamento; nel caso francese invece l'isolamento è avvenuto su escreto (3 campioni) ma per mancanza del criterio radiologico la paziente è stata ritenuta colonizzata e posta in follow up.

Caso clinico

Donna di 87 anni non fumatrice affetta da cardiopatia ipertensiva ed ipotiroidismo in terapia sostitutiva. Giungeva alla nostra osservazione per la comparsa, in pieno benessere, di tosse con emissione di significativa quantità di sangue rosso vivo in assenza di febbre e dolore toracico. Obiettivamente al torace erano presenti a destra crepitazioni. Eseguiva RX del torace (Figura 1) in due proiezioni che mostrava, a livello del lobo superiore di destra, la presenza di disomogenea area di addensamento parenchimale a margini sfumati (zona dove erano sospettabili immagini di tipo bronchiectasico) oltre a micro-noduli fibro-calcifici ai campi superiori bilateralmente.

In anamnesi emergeva che la paziente 6 mesi prima aveva presentato analoga sintomatologia alla quale era seguito ricovero presso un altro ospedale. In tale occasione all'RX del torace era presente piccolo e disomogeneo addensamento parenchimale con areola scavata a livello del campo polmonare medio-superiore di destra; l'approfondimento TC con mezzo di contrasto aveva confermato la presenza di addensamento destro con escavazione nel contesto di parenchima polmonare bronchiectasico. La successiva broncoscopia aveva permesso di evidenziare all'esame diretto del broncoaspirato la presenza di Bacilli Alcool-Acido Resistenti (BAAR) con negatività al test di biologia molecolare per *Mycobacterium tuberculosis* complex, escludendo un'infezione tubercolare attiva. A distanza di tempo l'esame colturale su broncoaspirato era risultato positivo per Micobatteri non tubercolari; la tipizzazione mostrava la presenza di *Mycobacterium species*, ceppo

non corrispondente alle specie patogene più comuni. Alla luce di tali dati e del miglioramento clinico della paziente, caratterizzato dalla scomparsa di emoftoe, il quadro microbiologico veniva interpretato come colonizzazione e non come infezione e non veniva data indicazione ad alcun trattamento antibiotico specifico.

Durante la degenza presso il nostro reparto, in considerazione del recente dato anamnestico, la paziente veniva sottoposta a nuova TC torace (Figura 2) con riscontro di grossi addensamenti parenchimali compatti a livello del lobo superiore destro e del lobo medio, oltre che in sede lingulare. La broncoscopia evidenziava solo tracce di sangue nell'emisistema bronchiale destro; l'esame microscopico diretto del lavaggio bronchiolo alveolare mostrava la presenza di BAAR; l'esame colturale, positivo, permetteva l'identificazione di *Mycobacterium europaeum*, ceppo di recente identificazione sul quale vi sono esperienze cliniche limitate e la cui sensibilità a farmaci è presunta e basata su pochi studi.

Per la persistenza dell'emoftoe e l'evoluzione del quadro radiologico si decideva di iniziare una terapia trisettimanale a due farmaci (Azitromicina e Rifampicina) presumibilmente efficaci. L'antibiogramma confermava la sensibilità consentendoci di proseguire la terapia precedentemente impostata.

A distanza di sei mesi dall'inizio del trattamento, ben tollerato, la paziente riferiva riduzione della tosse, scomparsa dell'emoftoe ed incremento ponderale. Radiologicamente (Figura 3) si assisteva a riduzione degli addensamenti a destra.

A distanza di otto mesi la paziente sta proseguendo la terapia e continua a riferire benessere; la TC torace di controllo (Figura 4) evidenzia parziale riventilazione degli addensamenti compatti a destra; l'esame broncoscopico è attualmente negativo, l'esame colturale per micobatteri su BAL è in corso.



Figura 1. RX del torace all'ingresso in reparto con riscontro di addensamento al campo superiore di destra

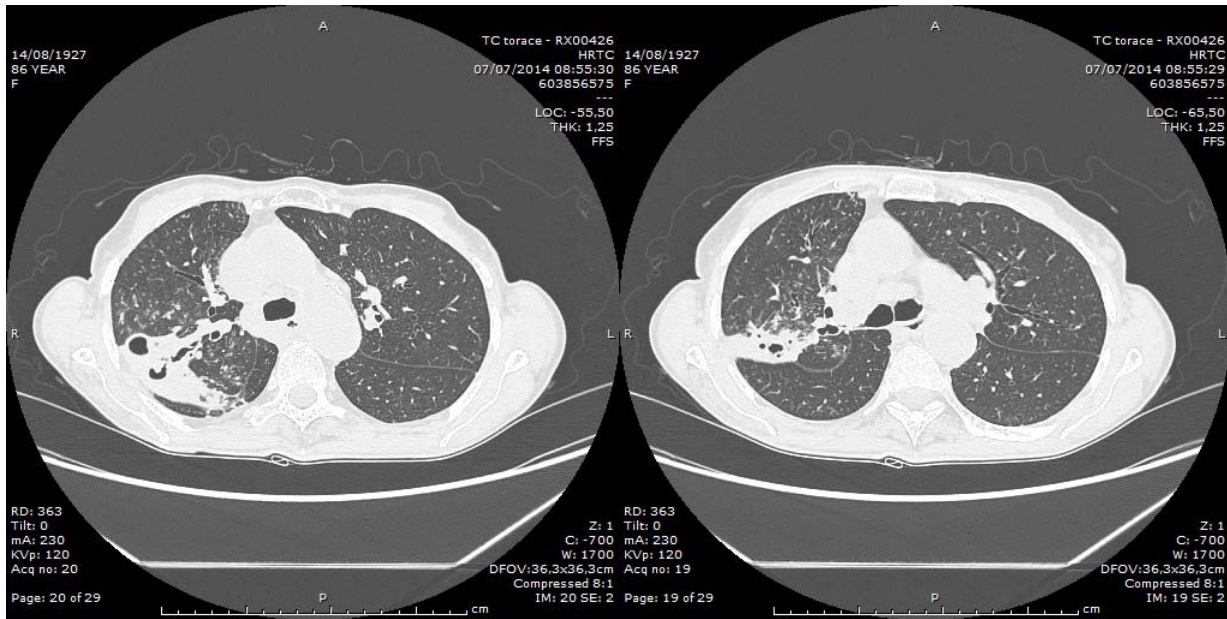


Figura 2. TC torace che mostra i grossi addensamenti parenchimali compatti a livello del lobo superiore destro

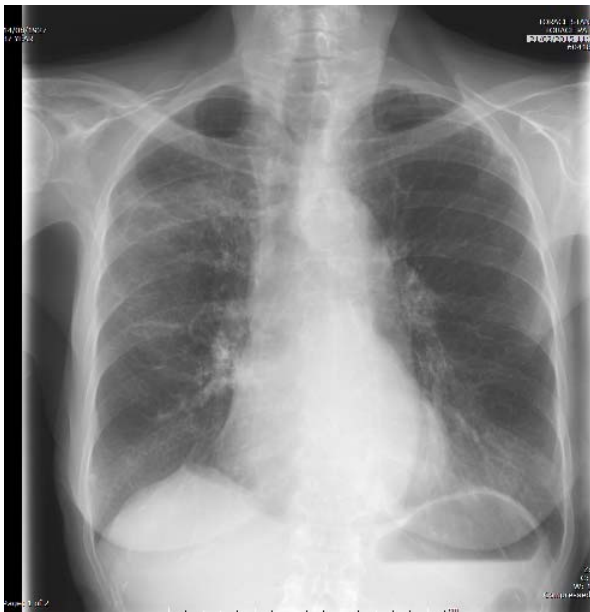


Figura 3. Riventilazione parziale dell'addensamento superiore destro a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia

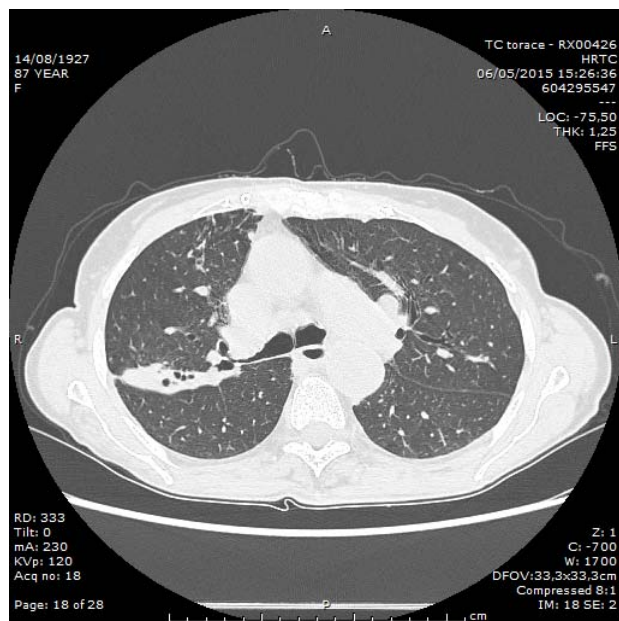


Figura 4. TC torace a 8 mesi dall'inizio della terapia

Conclusioni

Quello da noi riportato rappresenta il 9° caso di *Mycobacterium europaeum* descritto in letteratura, il terzo in Italia.

Scarse sono le notizie dal punto di vista anamnestico e clinico dei primi 5 casi descritti, tra cui i due italiani.

Per quanto riguarda i successivi tre pazienti (2 iraniani e 1 francese) possiamo notare come due di essi fossero HIV positivi, quindi immunodepressi e il terzo affetto da fibrosi cistica, patologia di cui è nota la stretta correlazione con l'infezione da MNT (6).

Nel nostro caso specifico, come per i 2 casi iraniani, basandoci sui criteri ATS/IDSA (1) abbiamo potuto considerare l'infezione da *M. europaeum* causa di malattia e impostare un trattamento specifico empirico (confermato dall'antibiogramma). Inoltre, al contrario dei casi descritti in precedenza, la nostra paziente non aveva cause di immunodepressione né storia di infezioni polmonari ricorrenti o grave patologia polmonare cronica. Le bronchiectasie fino ad allora silenti e l'età avanzata erano gli unici fattori predisponenti per infezione da MNT.

Questo caso mostra che *Mycobacterium europaeum* può essere responsabile di malattia e motivo di trattamento anche in un soggetto immunocompetente. L'interessamento polmonare, anche alla luce dei precedenti casi descritti, sembra essere la manifestazione prevalente di questo tipo di infezione.

Bibliografia

1. David E. Griffith et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am j respir crit care med* 2007 175:367-416
2. McNabb AD et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (hsp65) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3000-3011
3. Enrico Tortoli et al. *Mycobacterium europaeum* sp nov., a scotochromogenic species related to the *Mycobacterium simiae* complex. *Int J of Systematic and Evolutionary Microbiology* 2011, 61, 1606-1611
4. Fazel Pourahmad et al. Reporto of two cases of *Mycobacterium europaeum* from Iran. *Jpn J Infect dis* 65, 539-541, 2012
5. Michael Phelippeau et al. Respiratory tract isolation of *Micobacterium Europeaum* following influenza infection in an immunocompromised patient: a case report *Journal of medical Case reports* 2014, 8:463
6. Olivier KN et al. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous
7. mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–834.

Trattamento con valvole endobronchiali unidirezionali in un paziente BPCO con Micobatteriosi Atipica

Treatment with EBV (endobronchial valves) in a COPD patient with atypical mycobacteriosis

Ariela Tofani*, Lorenzo Corbetta

AOU Careggi Università degli Studi di Firenze

*Corresponding author: ariela.tofani@gmail.com

Riassunto

Paziente forte fumatore, affetto da BPCO (Broncopneumopatia cronica ostruttiva). In seguito a Infarto Miocardico Acuto esegue TC torace, con riscontro di cavità polmonare delimitata da pareti ispessite nel contesto di parenchima normale/enfisematoso. Il radiologo pone dubbio per lesione eteroplasica del polmone. Il paziente contatta un chirurgo perché gli pratichi una resezione atipica del lobo superiore di dx.

All'esame istologico ha diagnosi di Micobatteriosi atipica. A distanza di 3 anni la lesione si ripresenta con le stesse caratteristiche. Stavolta il paziente, resistente ad antibiotico-terapia viene trattato con valvole endobronchiali.

Abstract

Patient heavy smoker, suffering from COPD (chronic obstructive pulmonary disease) . Following Acute Myocardial infarction performing chest CT , with detection of lung cavity bounded by thickened walls in the context of normal parenchyma / emphysema . The radiologist puts doubt for eteroplastic lung lesion. The patient contacts a surgeon that decided to performing an atypical resection of the right upper lobe.

It has the histological diagnosis of atypical mycobacteriosis. A distance of 3 years, the lesion reoccurs with the same characteristics. This time the patient resistant to antibiotic therapy is treated with EBV. It has the histological diagnosis of atypical mycobacteriosis. A distance of 3 years, the lesion reoccurs with the same characteristics. This time the patient resistant to antibiotic therapy is treated EBV.

Parole chiave: BPCO, Micobatteriosi Atipica, Valvole Endobronchiali

Caso clinico

Un paziente di 70 anni F.B., maschio caucasico, forte fumatore, medico, affetto da BPCO con prevalente componente enfisematosa, nel 2009 viene colpito da infarto miocardico acuto e trattato con PTCA e stenting.

In seguito a quest'evento esegue vari accertamenti diagnostici tra i quali una TC torace che mostra una lesione del lobo superiore dx scavata a pareti ispessite nel contesto di parenchima enfisematoso. Invece di seguire il corretto iter diagnostico il paziente si reca subito da un chirurgo e chiede che gli venga praticata una resezione atipica. L'esame istologico documenta la presenza di *Mycobacterium Xenopi*, il paziente a quel punto esegue triplice terapia medica con un macrolide, rifampicina ed

etambutolo. Nel 2011 in seguito ad insorgenza di dispnea esegue un controllo TC che mostra nuovamente la presenza di una lesione escavata del lobo superiore sinistro, stavolta il radiologo interpreta la lesione come micobatteriosi recidivante ed indirizza il paziente dall'infettivologo. La coltura dell'espettorato risulta negativa e l'infettivologo vista la natura della prima diagnosi decide di indirizzare il paziente dal pneumologo interventista, il quale basandosi su precedenti esperienze decide di trattare il paziente attraverso l'inserimento di valvole endobronchiali per trattare la caverna e contemporaneamente far collassare il parenchima enfisematoso. La direzione sanitaria autorizza l'utilizzo off-label delle EBV. Il 6 Giugno 2012 vengono posizionate le valvole endobronchiali rispettivamente nel ramo apico-dorsale (5,5 mm), ramo ventrale (4,0 mm), e linguare (5,5 mm). In seguito all'intervento si ottiene un miglioramento clinico del paziente con riduzione dell'iperinsufflazione Fig.(2), il paziente non presenta più dispnea e la lesione escavata si riduce notevolmente Fig.(1) e (1 A).(1-10).

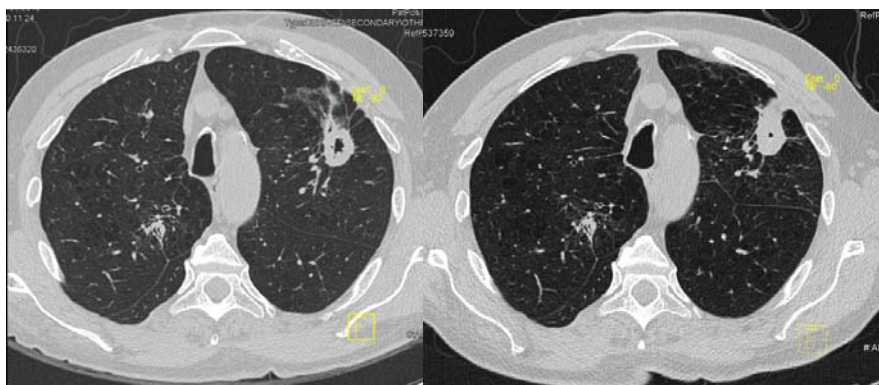


Fig. 1) Tc Pre-Intervento

Fig. 1A) Tc Post-Intervento

**RICOSTRUZIONE 3D E CALCOLO
SEPARATO DEI VOLUMI LOBARI:**

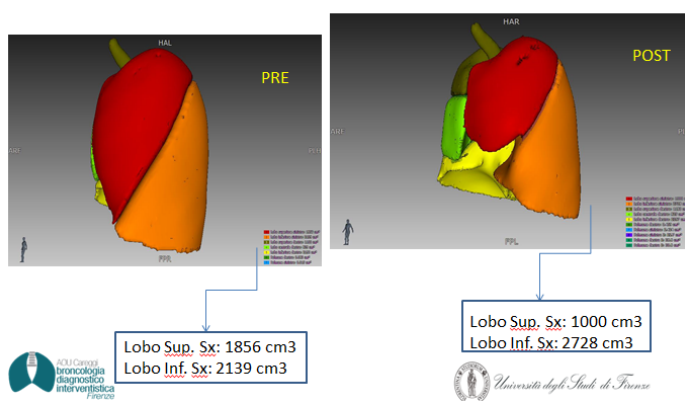


Fig. 2) Ricostruzione 3D e calcolo dei volumi lobari

Bibliografia

1. Levin A V, Tseimakh E A, Zimonin P E, et al. Use of an endobronchial valve in complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (in Russian). *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008:29-32.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control 2011*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
3. Chang K C, Yew W W. Management of Difficult Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Update 2012. *Respirology* 2012, E-pub ahead of print.
4. Kim H R, Hwang S S, Kim H J, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1290-1295.
5. Jouveshomme S, Dautzenberg B, Bakdach H, Derenne J P. Preliminary results of collapse therapy with plombage for pulmonary disease caused by multidrug-resistant mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1609-1615.
6. Sciruba F C, Ernst A, Herth F J, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-1244.
7. Levin A V, Tseikhmakh E A, Zimonin P E. The Use of Valvular Bronchial Blocking in Complicated Lung Tuberculosis. Barnaul, Russia: Medlung, 2008. www.medlung.ru/downloads/manuals/medlung-eng.pdf (accessed 6 December 2012).
8. Levin A V, Tseimakh E A, Zimonin P E, et al. Use of an endobronchial valve in complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (in Russian). *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008:29-32.
9. Herth F J, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2012, E-pub ahead of print.
10. Corbetta, L., Montinaro, F., Rogasi, P.G., Luppi, F., Magni, C., Paiano, S., Tofani, A., Pistolesi, M. Improvement in tubercular cavities following adjuvant treatment with endobronchial valves: A case report (2013) *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17 (6), pp. 850-851. IF 2.610 (ed. 2012 JCR)

Asma bronchiale non controllata e rinosinusite allergica fungina *Non controlled bronchial asthma and allergic fungal rhinosinusitis*

Silvia Tognella^{1*}, Maria Danzi²

¹UOC Pneumologia, ULSS22, Bussolengo, Verona

²Osservatorio Epidemiologico, ULSS22, Bussolengo, Verona

*corresponding author: stognella@gmail.com

Riassunto

La correlazione fra rinosinusite e asma grave, non controllata, è ben nota e documentata. La rinosinusite è una patologia molto frequente, che si presenta per lo più in forma cronica, spesso ad eziologia micotica. Viene presentato un caso di asma bronchiale ad esordio tardivo, inizialmente di lieve entità, che non si riesce a controllare con la terapia inalatoria ma anzi va incontro ad un significativo, rapido, peggioramento clinico e funzionale. Il soggetto, con esposizione lavorativa alle muffe, presenta un quadro di rinosinusite fungina eosinofila/allergica con coinvolgimento mascellare ed etmoidale che ha richiesto un approccio diagnostico e terapeutico specialistico multidisciplinare.

Abstract

The correlation between rhinosinusitis and severe uncontrolled asthma is well known and documented. Rhinosinusitis is a very common disease, which presents itself mostly in the chronic form, often with fungal etiology. We present a case of late-onset asthma, initially mild, not controlled with the therapy, that undergoes a significant, rapid deterioration in symptoms and lung function. The subject, with occupational exposure to molds, presents a framework of eosinophilic/allergic fungal rhinosinusitis with maxillary and ethmoidal involvement which required a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment.

Parole chiave: asma bronchiale non controllata, sinusite micotica, aspergillus

Keywords: non controlled bronchial asthma, mycotic sinusitis, aspergillus

Introduzione

Nonostante studi clinici controllati abbiano documentato che l'obiettivo del controllo dell'asma bronchiale auspicato dalle Linee Guida GINA rappresenta un traguardo raggiungibile nella maggior parte dei pazienti (1), studi epidemiologici continuano a segnalare che nella popolazione generale l'asma rimane ancora scarsamente controllata (2,3). Al mancato controllo si associa un peggioramento della qualità di vita e un aggravio dei costi di gestione della malattia dal punto di vista sociale ed economico. Le cause dello scarso controllo possono essere molteplici, fra queste non va dimenticato il mancato riconoscimento delle comorbidità che possono interferire con la sintomatologia asmatica. La correlazione fra rino-sinusite e asma grave è ben nota e documentata, per cui di fronte ad un paziente con sintomi respiratori non controllati nonostante un adeguato trattamento viene consigliato indagare anche la situazione delle vie aeree superiori e dei seni

paranasali (4). La rinosinusite è una patologia molto frequente: si calcola che ne soffra circa il 20 % della popolazione (5,6), e che più del 90% dei casi sia una forma cronica spesso ad eziologia micotica (7). La risposta dell'organismo all'esposizione ai funghi rappresenta inoltre un ulteriore fattore scatenante la sintomatologia respiratoria, in particolare quella asmatica, tanto che molte Società Scientifiche hanno pubblicato documenti dedicati a questo problema, segnalando anche l'incremento di asma professionale associata ad esposizione fungina (8,9). La European Academy of Allergy and Clinical Immunology Asthma Section ha inoltre istituito una task force chiamata "Fungal Allergy in Asthma" che ha pubblicato un documento sullo stato dell'arte con l'obiettivo di uniformare le definizioni e i criteri diagnostici dell'ampio spettro di manifestazioni cliniche collegate a questa condizione (10). Il micete che più comunemente causa effetti patogeni nell'uomo è l'*Aspergillus* sp. Gli *Aspergilli* sono delle muffe ubiquitarie presenti nell'ambiente tanto da risultare fra i più comuni contaminanti delle colture microbiche. I ceppi riconosciuti patogeni sono oggi circa una ventina ed appartengono per oltre il 90% alla specie *A. fumigatus*, in ragione della sua termotolleranza a 37 °C. Lo spettro delle manifestazioni cliniche varia in base alla immunocompetenza del soggetto, alla presenza di un danno polmonare o alla presenza di una reazione di iperreattività immunitaria alle spore e agli allergeni fungini (10,11). La attuale classificazione delle rinosinusiti fungine prevede la suddivisione fra forme invasive (acuta fulminante, invasiva granulomatosa, cronica invasiva) e non-invasive (colonizzazione saprofitica, fungal ball, rinosinusite fungina eosinofila/allergica) Nell'ospite immunocompetente la manifestazione clinica che più frequentemente si associa all'asma è la rinosinusite fungina eosinofila/allergica che è caratterizzata dalla presenza di secrezioni mucinose molto dense e vischiose (chiamate "mucina allergica") che possono contenere ife fungine e che peggiorano la sintomatologia ostruendo i canali di scolo dei seni paranasali (12,13,14,15). Nella sinusite micotica non invasiva si ha generalmente l'interessamento del seno mascellare ad opera dell'*Aspergillus* che invade e colonizza tali cavità. L'infezione non ha la tendenza ad invadere i tessuti circostanti ed interessa individui immunocompetenti in cui può causare congestione nasale, mal di testa cronico e dolore al volto. Il drenaggio chirurgico del seno solitamente risolve il problema, a meno che l'*aspergillo* non abbia colonizzato i seni profondi del cranio (etmoidali); in questo caso la chirurgia per avere successo deve essere accompagnata da farmaci antifungini.

Caso clinico

Un uomo di 61 anni è giunto alla nostra osservazione nel febbraio 2014 lamentando da circa 3 mesi tosse stizzosa con accessi importanti, soprattutto notturni, rinite ed anosmia. Il paziente è un ex-fumatore (10 p/y) e lavora in un pastificio industriale. Dall'anamnesi emerge una pregressa diagnosi di ernia jatale con esofagite, un pregresso episodio di orticaria attribuita all'assunzione di paracetamolo ed una lieve eosinofilia ematica, in assenza di patologia allergica nota. A causa del persistere della tosse il paziente ha eseguito un Rx torace refertato nella norma, un controllo della eosinofilia ematica risultata pari a 0.86 giga/l (v.n. 0-0.40) ed ha ripreso la terapia continuativa con esomeprazolo senza alcun miglioramento dei sintomi tussigeni. L'esame obiettivo evidenzia un lieve broncospasmo diffuso con saturazione di ossigeno nella norma (99%). Il paziente effettua spirometria (FEV1 101% del teorico), test metacolina (PD20FEV1 1549 mcg, figura 1), dosaggio ossido nitrico esalto (FeNO) pari a 70 ppb, dosaggio IgE totali pari a 213 KU/l (v.n. 0-150), mentre le IgE specifiche per i comuni aeroallergeni sono risultate tutte negative. Viene pertanto posta diagnosi di asma bronchiale lieve, impostata terapia con steroide inalatorio (ciclesonide 160 mcg die) e salbutamolo al

bisogno, steroide nasale (fluticasone furoato 55 mcg die) e viene richiesto di mantenere la terapia per il reflusso già impostata. Data la sintomatologia rinitica lamentata e la reazione ai Fans, nel sospetto di poliposi nasale viene inoltre richiesta una rinolaringoscopia. L'indagine endoscopica evidenzia ipertrofia dei turbinati senza evidente poliposi ed un importante scolo nasale posteriore di secrezioni mucose molto dense e tenaci che ristagnano anche sulle corde vocali (figura 2) per cui il paziente viene inviato alla valutazione ORL che richiede, a completamento, una Tac dei seni paranasali, un controllo dei Prick test ed il tampone nasale per esame colturale. Nell'attesa degli accertamenti, nonostante la terapia inalatoria, i sintomi respiratori peggiorano, compare importante broncospasmo diurno e notturno per cui il paziente viene inviato ad una nuova valutazione pneumologica. Le prove respiratorie riflettono il peggioramento, evidenziando un FEV1 pari al 67,5% del teorico di base, 79,7% dopo dilatazione con salbutamolo 400 mcg (pari a 410 ml, delta FEV1 13,9%; figura 3) con FeNO pari a 128 ppb per cui viene sospesa la ciclesonide ed iniziata terapia con formoterolo/beclometasone 100/6 2 inalazioni bid, montelukast 10 mg die, inizialmente associata a ciclo di prednisone orale a scalare. Viene eseguita una pHimpedenziometria delle 24 ore in corso di terapia con esomeprazolo che esclude un coinvolgimento del reflusso gastroesofageo nel peggioramento dei sintomi respiratori [score di Jhonson/DeMeester 0,9 (v.n. <22), tempo di percentuale di clearance acida 0,9% (v.n. <4,2)]. La tc dei seni paranasali evidenzia un importante quadro di pansinusite (figura 4) per la quale lo specialista ORL pone indicazione ad intervento di setto-turbinoplastica con sfenoetmoidectomia endoscopica; l'esame colturale su tampone nasale risulta negativo, mentre i prick test mostrano una lieve positività per aspergillo. Dato l'alto rischio di infezione micotica, anche legata alla esposizione lavorativa del paziente, viene richiesta una valutazione infettivologica che consiglia terapia con itraconazolo 200 mg x2 per 4 settimane, ricerca degli anticorpi anti aspergillus fumigatus (risultati negativi con metodica di immunodiffusione) e controllo della eosinofilia ematica che al termine della terapia risulta essere pari a 0.63 giga/l (v.n. 0-0,4). La terapia farmacologica combinata, antiasmatica e antifungina, riesce a controllare efficacemente i sintomi respiratori e a migliorare la funzione respiratoria (FEV1 97% del teorico) per cui il paziente viene sottoposto, nel settembre 2014, ad intervento di setto-turbinoplastica. L'esame istologico riporta: "frammenti di mucosa a rivestimento epiteliale a tratti edematoso con infiltrato infiammatorio cronico frammentato a discreta quota di granulociti eosinofili e sparsi istiociti ... alcuni frammenti sono riferibili a polipi infiammatori sinu-nasali ..trabecole ossee prive di atipia... Frammenti di mucosa di tipo respiratorio con sparsa flogosi cronica ed ammassi di ife fungine (Grocott positivi)" e conclude con la diagnosi di sinusite cronica polipoide con componente allergica associata a micosi" Dopo l'intervento, alla luce dell'esame istologico, e in considerazione dell'invasione dell'etmoide, l'infettivologo imposta una terapia con voriconazolo (300 mg bid il primo giorno, poi 200 mg bid per 14 gg). Il controllo dell'emocromo dopo 7 giorni di terapia evidenzia la completa normalizzazione della conta eosinofila (0,04 giga/l- v.n. 0-0,4). La dose di voriconazolo è stata poi ridotta per la comparsa di disturbi visivi, e quindi completata. Dopo l'intervento e la terapia antifungina l'asma si è mantenuta ben controllata con l'associazione formoterolo/beclometasone a dosaggio ridotto (100/6 mcg bid), mentre un tentativo di sospensione effettuato dal paziente ha nuovamente peggiorato la funzione respiratoria ed i sintomi.

Discussione

Il corredo sintomatologico che il paziente ci ha presentato alla prima visita è certamente molto frequente nella nostra pratica quotidiana ed apparentemente sembra di semplice ed intuitiva diagnosi. Il paziente presenta più di un fattore potenzialmente in grado di provocare la sintomatologia asmatica ad esordio tardivo nei non atopici: il reflusso gastro-esofageo e l'intolleranza ai farmaci anti-infiammatori non steroidei. Le prime indagini sembravano infatti indirizzare la diagnosi verso la Sindrome di Vidal, che poteva spiegare anche l'eosinofilia ematica in assenza di note allergie, l'aumento dell'ossido nitrico esalato e la comparsa dei sintomi rinitici.

Una peculiarità del caso è rappresentata dal significativo, rapido peggioramento clinico e funzionale a cui si assiste: dall'esordio al momento di massimo peggioramento dei sintomi e dell'ostruzione bronchiale passano circa 6 mesi, in un soggetto che per 60 anni non ha mai lamentato sintomi respiratori cronici, ed in cui la terapia inalatoria instaurata, seppur coerente con le linee guida per la gravità dell'asma inizialmente diagnosticata, non è riuscita a controllare la malattia.

Alcuni indizi ci hanno indirizzato verso la corretta diagnosi: l'aumento delle IgE totali, nonostante il Rast per i comuni allergeni inalatori fosse assolutamente negativo; la positività, seppur lieve, dei Prick test per l'aspergillo; la presenza di caratteristica mucina alla endoscopia nasale. La riflessione che ne scaturisce riguarda l'importanza di includere l'aspergillo nel pannello delle prove allergologiche cutanee e la necessità di identificare con maggior certezza la mucina allergica ed i suoi principali componenti.

Una peculiarità della diagnosi di queste patologie correlate ai funghi è che non esiste un singolo test che sia in grado di fare una diagnosi di certezza, ma è necessario costruire un algoritmo che tenga conto degli aspetti clinici e dei test di laboratorio, radiologici ed istopatologici. Nel caso riportato sono stati accertati quattro dei criteri diagnostici per la Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) proposti da Bent e Kuhn (16): ipersensibilità, poliposi nasale, caratteristici reperti alla Tc, presenza di funghi alla microscopia. Il quinto criterio che prevede l'identificazione delle ife nella mucina allergica strisciata su vetrino, non è stato ricercato nel nostro paziente, ma le ife sono state identificate nell'esame istologico post-chirurgico. Gli algoritmi diagnostici ad oggi più noti riguardano le forme più gravi invasive e la aspergillosi broncopolmonare allergica. Risulta però evidente che anche nell'asma non controllata associata a rinosinusite la possibilità di una diagnosi di AFRS è alta e va attivamente ricercata.

Nel caso riportato l'esposizione lavorativa ha probabilmente giocato un ruolo importante nella progressione della patologia. Il nostro paziente è a capo della produzione in un pastificio industriale dove, soprattutto nelle sale di essiccazione della pasta si era già verificata la presenza di muffe che rappresentano oggi uno dei principali fattori causali nell'asma occupazionale (17,18). Viene quindi ribadita l'importanza del dato anamnestico sulla attività lavorativa del paziente che stiamo valutando per poter correttamente indirizzare la diagnosi.

Un'ultima riflessione va riservata all'approccio terapeutico. Nel nostro paziente solo con l'azione combinata dei farmaci antiasmatici e antifungini associati alla chirurgia siamo riusciti a raggiungere un buon controllo della sintomatologia respiratoria nel suo complesso.

Conclusioni

L'approccio al paziente con asma non controllato deve necessariamente tener conto di tutte le patologie concomitanti. Nell'associazione fra asma e AFRS potrebbe essere utile sviluppare un

algoritmo diagnostico specifico e mirato che aiuti il clinico ad arrivare alla diagnosi corretta. Ancora una volta l'approccio multidisciplinare fra specialisti (pneumologo, otorinolaringoiatra, infettivologo, radiologo e laboratorista) rappresenta un'arma vincente nella gestione del paziente e della sua patologia.

Figura 1. Test di provocazione bronchiale con metacolina

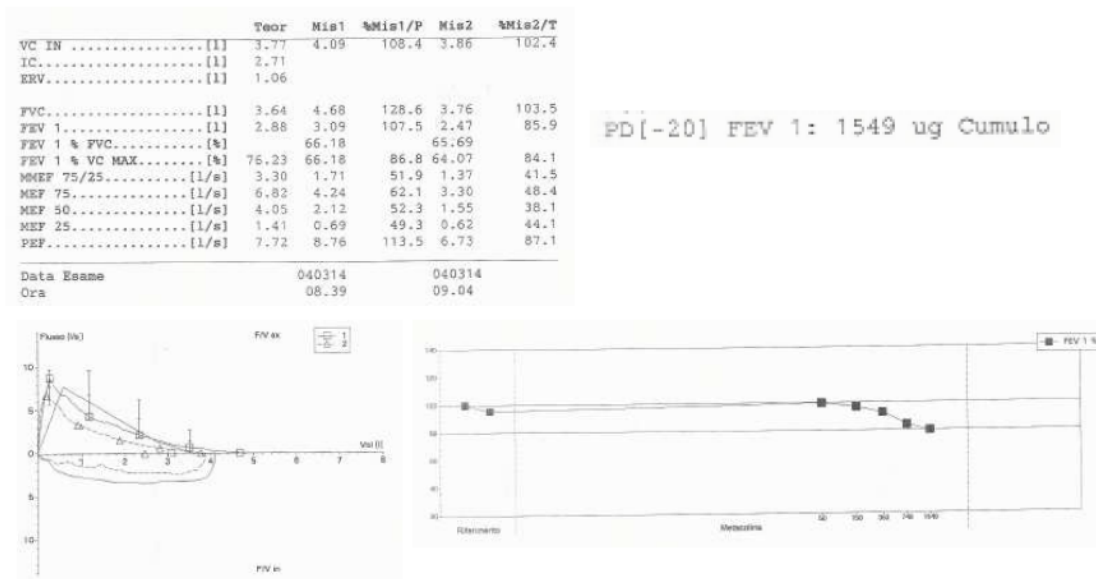


Figura 2. Mucina allergica visibile alla rinolaringoscopia endoscopica

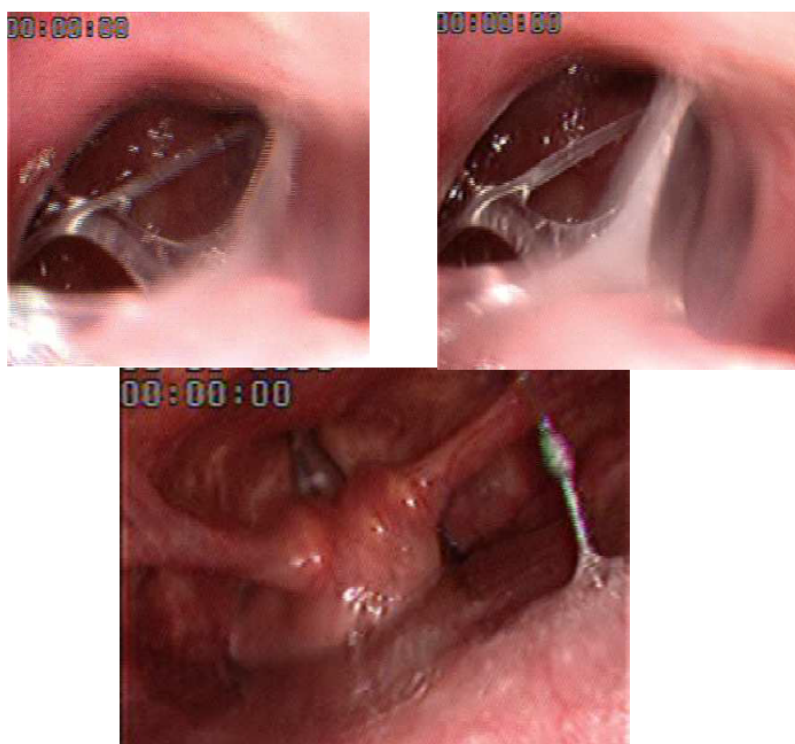


Figura 3 Test di funzionalità respiratoria con broncodilatazione (salbutamolo 400 mcg,MDI)

Spirometria - Flusso-Volume						
		Teor	Mis1	%Mis1/P	Mis2	%Mis2/T
VC IN	[L]	3.77	3.68	97.8	3.82	101.3
IC	[L]	2.71	2.27	83.7	2.60	95.9
ERV	[L]	1.06	1.42	134.0	1.22	115.2
FVC	[L]	3.64	3.44	94.5	3.47	95.5
FEV 1	[L]	2.88	1.94	67.5	2.35	81.7
FEV 1 % FVC	[%]		56.51		67.75	
FIV1 % VC MAX	[%]		88.17		65.49	
MMEF 75/25	[L/s]	3.30	0.82	24.9	1.29	39.2
MEF 75	[L/s]	6.82	1.73	25.3	2.77	40.6
MEF 50	[L/s]	4.05	1.00	24.7	1.70	41.8
MEF 25	[L/s]	1.41	0.29	20.4	0.55	39.1
PEF	[L/s]	7.72	6.08	78.7	6.71	87.0
Data			110614		110614	
Ora			11.09		11.43	

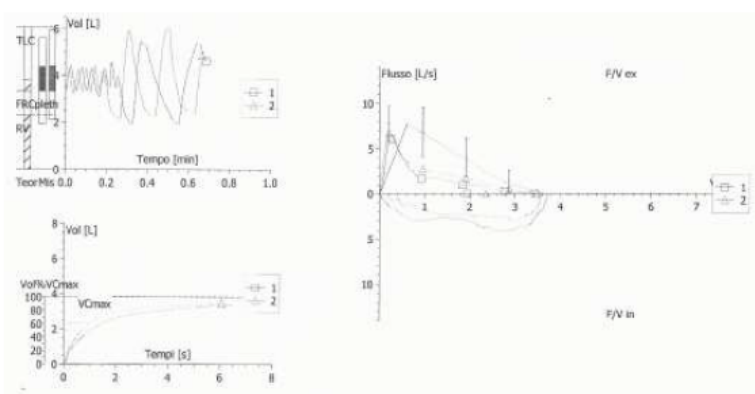


Figura 4 . Tc dei seni paranasali e relativo referto



“Ispessimento mucoso occupa tutti i seni frontali, i seni sfenoidali e le cellette etmoidali, a quest’ultime discreto assottigliamento delle loro pareti. Ispessimento mucoso interessa pressochè tutto il seno mascellare di destra con alcuni sottili setti contestuali; discreto ispessimento mucoso al seno mascellare di sinistra, in particolare sulla parete mediale-parete superiore dove è riconoscibile materiale tenuemente iperdenso. Il setto nasale presenta modesta scioliosi destro-convessa. Modesto ispessimento mucoso interessa anche la fossa nasale di sinistra. Obliterato il complesso ostio-meatale, bilateralmente”.

Bibliografia

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 15;170(8):836-44.
2. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1360-7.
3. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012 Feb;106(2):205-14.
4. Min-Hye Kim, Jae-Woo Jung, Sang-Heon Cho et al. The impact of sinusitis on the long-term clinical outcomes of asthma. *Asia Pac Allergy* 2014;4:222-229
5. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ et al. Fungal Rhinosinusitis: A Categorization and Definitional Schema Addressing Current Controversies. *Laryngoscope*. 2009 September ; 119(9): 1809–1818
6. International Rhinosinusitis Advisory Board. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *Ear Nose Throat J* 1997;76:5–22.
7. Castelnovo P, Gera R, Di Giulio G et al. Le micosi rinosinusalì. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000; 20: 6-15
8. Hardin BD, Kelman BJ, Saxon A: Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003, 45:470–478.
9. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A et al: The medical effects of mold exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:326–333.
10. Denning DW, Pashley C, Hartl D et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:14
11. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70:270-277
12. Downs S, Mitkakis T, Marks G, et al. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:455–459.
13. Honser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:399–408.
14. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:592–595.
15. Suk-Ho Lee·Hak-Jun Kim·Jin-Woo Lee et al. Categorization and Clinicopathological Features of Chronic Rhinosinusitis With Eosinophilic Mucin in a Korean Population. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngolog* 2015;8: 39-45.
16. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:580–588.
17. Piipari R, Keskinen H: Agents causing occupational asthma in Finland in 1986-2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:1632–1637.
18. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK: Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000, 57:823–829.

Grave BPCO precoce con enfisema e ipertensione polmonare da mutazioni delle telomerasi

Early severe COPD with emphysema and pulmonary hypertension due to telomerase mutation

Chiara Torregiani^{1*}, Mario Santagiuliana¹, Aldo Scarpa², Marco Chilosi², Marco Confalonieri¹

¹ SC Pneumologia Ospedali Riuniti di Trieste

² UOC Anatomia e Istologia Patologica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

*Corresponding author: chiara.torregiani@aots.sanita.fvg.it

Riassunto

Un uomo di 43 anni, ex-fumatore da 3 anni, giungeva alla nostra osservazione per riduzione della tolleranza allo sforzo e dispnea dopo un ricovero in cardiologia per scompenso cardiaco e severa ipertensione polmonare precapillare con cuore sinistro e coronarie indenni. La TC torace mostrava diffuso enfisema centrolobulare. Per il precoce sviluppo di enfisema e persistente insufficienza respiratoria ipossiémica sono state effettuate ricerche genetiche con riscontro di alfa1-antitripsina normale, e mutazioni di TERT-promoter ed SFTPA2. Tali alterazioni genetiche potrebbero spiegare lo sviluppo precoce di grave enfisema ed ipertensione polmonare in un paziente già esposto a fumo di sigaretta.

Abstract

A 43 years old man, former smoker, progressively developed reduced exercise tolerance and dyspnea. Previously he was admitted to the cardiology dept. because of cardiac failure and pulmonary arterial hypertension. No left heart and coronary diseases were detected, but a thorax CT scan showed centrilobular pulmonary emphysema in a patient with persistent hypoxemic respiratory failure and normal levels of alfa-1-antitrypsin. A genetic study showed mutations of TERT-promoter and SFTPA2 genes. These genetic alterations may explain this very early severe pulmonary emphysema and pre-capillary pulmonary hypertension in a young man previously exposed to cigarette smoke.

Parole chiave: Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), Ipertensione arteriosa Polmonare, Insufficienza respiratoria, Senescenza precoce, Telomerasi

Keywords: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Arterial Hypertension, Respiratory failure, Early Senescence, Telomerase*

Introduzione

E' noto che il declino della funzione respiratoria progredisce con l'età [1], e la BPCO ma soprattutto l'enfisema polmonare solitamente sono diagnosticati dopo la sesta-settima decade [2]. L'osservazione che il declino della funzione respiratoria parrebbe più rapido nelle prime fasi di sviluppo della malattia ha acceso l'interesse per la diagnosi precoce [3], data l'insorgenza di BPCO anche in soggetti tra i 20 e i 45 anni [4] anche se la prevalenza di enfisema è stata oggetto di studio in una popolazione dai 45 agli 80 anni con riscontro di enfisema più grave nel gruppo di età più avanzato e che aveva grado di ostruzione bronchiale più grave (stadi GOLD III e IV) [5]. In età avanzata è comune l'associazione

della BPCO con patologie cardiovascolari, ma tale associazione non è comunemente riportata in soggetti più giovani. L'ipertensione polmonare è tra le patologie cardiovascolari più frequentemente associate a BPCO, ma appare in età senile e quanto più la patologia polmonare ha provocato distruzione parenchimale e ipossiemia cronica. Nella maggioranza dei casi però l'ipertensione polmonare associata alla BPCO è di grado lieve, con valori medi inferiori a 35-40mmHg. Nella minoranza di casi in cui l'ipertensione polmonare associata a BPCO è particolarmente elevata (PAPm>40mmHg) abbiamo infatti una vasculopatia polmonare indipendente che progredisce più velocemente del deficit ventilatorio e si parla infatti di casi "discrepanti" [6] [7]. Abbiamo potuto osservare un caso di BPCO con enfisema centrolobulare e ipertensione polmonare severa in un giovane senza deficit di alfa1-antitripsina. In questo caso sono state ricercate eventuali anomalie genetiche allo scopo di trovare una giustificazione molecolare alla severità della patologia polmonare e cardiovascolare in relazione all'età.

Caso clinico

Un uomo di 43 anni, D. M., boscaiolo di origine romena, ex-fumatore da 3 anni (20 anni/pacchetto), obeso (BMI 35) ed iperteso in trattamento con amlodipina 5mg/die, veniva ricoverato presso la SC Cardiologia degli Ospedali Riuniti di Trieste per dispnea in "scompenso cardiaco". Il paziente accusava ridotta tolleranza allo sforzo da circa un mese, mentre la dispnea era insorta acutamente la sera prima. Il paziente si presentava in P.S. tachicardico (110 bpm ritmo sinusale), tachipnoico (26 atti/min), con SaO₂ in aria ambiente 84%, febbrile (t 39°C), agli esami ematochimici si segnalava aumento del BNP e D-dimero nella norma. La radiografia del torace evidenziava imbibizione del piccolo circolo, ili a morfologia vascolare, non franchi addensamenti in atto (figura 1). Il paziente veniva ricoverato presso la SC di Cardiologia con diagnosi di insufficienza cardiaca ed era sottoposto ad una ecocardiografia che mostrava a livello delle camere sinistre normali dimensioni e cinetica parietale con lieve ipertrofia delle pareti, segni di alterato rilasciamento del ventricolo sinistro, movimento paradossale del setto interventricolare, insufficienza tricuspoidale ed un ventricolo destro gravemente dilatato, diffusamente ipocinetico, disfunzionante (frazione di accorciamento FACC 21%). La coronarografia con cateterismo destro riscontrava normalità a livello del circolo coronarico ed ipertensione arteriosa polmonare. La severa disfunzione ventricolare destra si accompagnava ad ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare di grado grave con incremento delle resistenze polmonari totali (PAPs 72mmHg, PAPm 43mmHg, pressione di incuneamento capillare 8mmHg, resistenze polmonari totali 5.71 HRU) ed indice cardiaco ai limiti inferiori di norma (2.9 L/min/m²BSA). La TC del torace eseguita nel sospetto, risultato poi infondato, di embolia polmonare, aveva mostrato un quadro di diffuso enfisema centrolobulare con presenza di alcune alterazioni di tipo cistico ai campi superiori (figura 2). Con il miglioramento dello scompenso cardiaco acuto, che risultava completamente a carico del cuore destro, il paziente veniva trasferito presso la SC Pneumologia per approfondimenti. Effettuava quindi una spirometria globale che mostrava un deficit ventilatorio di tipo misto con una componente ostruttiva di grado moderato-grave (FEV₁/SVC 77% del valore predetto, FEV₁/FVC post-broncodilatatore 0.62 con FEV₁ 1,93L 50% del valore predetto, figura 3) mentre i volumi polmonari, misurati con tecnica di wash-out per l'azoto mostravano una componente restrittiva di grado moderato con TLC 4.74L 67% e volume residuo 1.52L 73% in paziente affetto da cardiomegalia. Per problemi tecnici non è stato possibile utilizzare tecnica pletismografica. La diffusibilità per il CO presentava una riduzione di grado moderato che

migliorava parzialmente quando corretta per il volume alveolare (DLCO 17.71 ml/mmHg/min 55% con DLCO/VA 78%). E' stata dosata la proteina alfa-1-antitripsina che, in assenza di indici di flogosi, risultava nella norma (184 mg/d) ed erano effettuate inoltre una broncoscopia con BAL che mostrava cellularità normale, in particolare linfociti 5% e macrofagi 95%, con riscontro immunostochimico di positività per proteina S100, tipica per i macrofagi e negatività per CD1A escludendo la presenza di Istiocitosi a cellule di Langherans, una scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria che evidenziava alterazioni del parenchima prevalenti ai lobi superiori ed un esame poligrafico notturno escludeva la presenza di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. L'emogasanalisi arteriosa anche dopo ottimizzazione della terapia mostrava uno stato di insufficienza respiratoria cronica di tipo ipossiémico-normocapnico che permaneva anche al momento della dimissione con paO_2 in aria ambiente di 54mmHg, pCO_2 40 mmHg e pH 7,41 per cui è posta indicazione ad ossigenoterapia a lungo termine. Era quindi posta diagnosi di insufficienza respiratoria cronica in precoce BPCO di grado moderato-grave con diffuso enfisema centrolobulare associato ad ipertensione polmonare di grado grave in paziente ex tabagista con obesità di primo grado. In considerazione della grave ipertensione polmonare con un basso indice cardiaco al cateterismo destro in presenza di quadro di BPCO è stato deciso di iniziare terapia con sildenafil 20mg per 3 volte al dì monitorando strettamente gli scambi gassosi, ma l'eventuale peggioramento della paO_2 non si è verificato e il paziente ha mostrato beneficio soggettivo. Il test del cammino dopo introduzione della terapia per l'ipertensione polmonare è rimasto invariato come distanza percorsa, ma è aumentata la tolleranza all'esercizio (506 metri percorsi SaO_2 95%, Borg 0, SaO_2 finale 90% Borg 0). Il paziente è quindi stato dimesso con terapia per l'ipertensione polmonare con Sildenafil in quadro di "severe PH-COPD" (cit da [6]) e terapia per la BPCO con Tiotropio 5mcg/die e Indacaterolo 150mcg/die. E' stato scelto Sildenafil per il riscontro in letteratura di miglioramenti dei parametri emodinamici [8] in pazienti BPCO affetti da ipertensione polmonare discrepante. Data la giovane età e la grave compromissione clinico-funzionale è stato proposto un percorso per la messa in lista per trapianto polmonare che il paziente ha accettato. In considerazione del grado di avanzato enfisema in un paziente di 43 anni, nel sospetto di alterazioni genetiche legate alla senescenza cellulare, sono stati effettuati test genetici che mostravano mutazioni legate a malfunzionamento delle telomerasi, tipiche delle situazioni di senescenza precoce, ed alterazioni di una proteina del surfattante che si può accompagnare a gravi stati di insufficienza respiratoria conseguenti a infezioni severe: le anomalie genetiche riscontrate erano a carico di TERT-promoter (rs2735940) e dell'aplotipo SFTPA2 (rs1965708, Q223K).

Discussione

Il caso presentato descrive una forma di BPCO con enfisema polmonare particolarmente grave in relazione all'età, a cui si associa ipertensione polmonare (pre-capillare) di grado severo. Le alterazioni genetiche riscontrate in questo caso sono già state segnalate come possibile causa di patologia enfisematosa precoce polmonare, ma non erano ancora state associate a ipertensione polmonare severa. Solo una minoranza di casi di BPCO sviluppa grave ipertensione polmonare, ma si tratta in genere di forme discrepanti rispetto all'entità del deficit ventilatorio che presuppongono l'esistenza di una vasculopatia arteriosa polmonare che progredisce indipendentemente dal deficit ventilatorio. Nel caso descritto invece entrambe le patologie, polmonare e cardiovascolare si sono presentate precocemente severe e le alterazioni genetiche combinate dei geni di TERT-promoter e della proteina A2 del surfattante SFTPA2 potrebbero giustificare tale insolita e grave associazione di patologie

respiratoria e vascolare. Si tratterebbe pertanto della prima segnalazione in tal senso, dato che non ne sono state fatte finora in letteratura.

La visione attuale della patogenesi della BPCO e dell'enfisema vede le alterazioni anatomicopatologiche caratteristiche di queste patologie cronicodegenerative polmonari come conseguenza della senescenza cellulare che altera i processi riparativi e rigenerativi del polmone di fronte a insulti come quelli del fumo di sigaretta. Anche il rimodellamento della parete dei vasi polmonari che coinvolgendo particolarmente l'intima e la muscolatura liscia vasale insorge nei casi di ipertensione arteriosa polmonare severa può essere ricondotto ad alterazione dei meccanismi riparativi che presiedono alla riparazione di danni vasali da noxae varie (es. da fumo). Un ruolo centrale nei processi di proliferazione e differenziazione cellulare è dato dai telomeri. I telomeri sono strutture localizzate come cappucci al termine dei cromosomi, hanno un ruolo protettivo impedendo la degradazione del DNA e nel tempo vanno incontro ad accorciamento che comporta la senescenza della cellula. Le telomerasi sono polimerasi che sintetizzano le sequenze dei telomeri e sono composte da una transcriptasi inversa denominata TERT, da una porzione denominata TR che aggiunge sequenze nuove al telomero e da TERC che è un template di RNA [9], [10]. Sono state riscontrate, nel modello animale esposto a fumo di sigaretta e in famiglie con membri fumatori affetti da enfisema polmonare grave e precoce, mutazioni del gene TERT evidenziando il ruolo delle telomerasi disfunzionanti come meccanismo di suscettibilità per il quale l'esposizione ad una seconda "noxa" al DNA come il fumo di sigaretta induce la distruzione parenchimale polmonare e la comparsa di enfisema [9] [11]. L'approfondimento della senescenza cellulare sta permettendo di chiarire una parte della "variabilità genetica" dello sviluppo della BPCO ed in particolare dell'enfisema polmonare. Poiché la diagnosi di ipertensione polmonare nella BPCO è tuttora prevalente nelle fasi più avanzate di malattia e il riscontro di BPCO avviene il più delle volte solo quando il danno polmonare è già avanzato [12], lo studio dei fattori genetici e il riconoscimento di individui particolarmente a rischio risulta importante per una più efficace prevenzione primaria e secondaria. Il caso da noi presentato, con alterazioni genetiche associate a grave patologia polmonare sia parenchimale che vascolare, potrebbe suggerire il coinvolgimento di possibili meccanismi comuni allo sviluppo di gravi patologie degenerative dell'epitelio alveolare e bronchiale da un lato e della parete delle arterie polmonari dall'altro.



Figura 1 radiografia del torace eseguita all'ingresso in PS

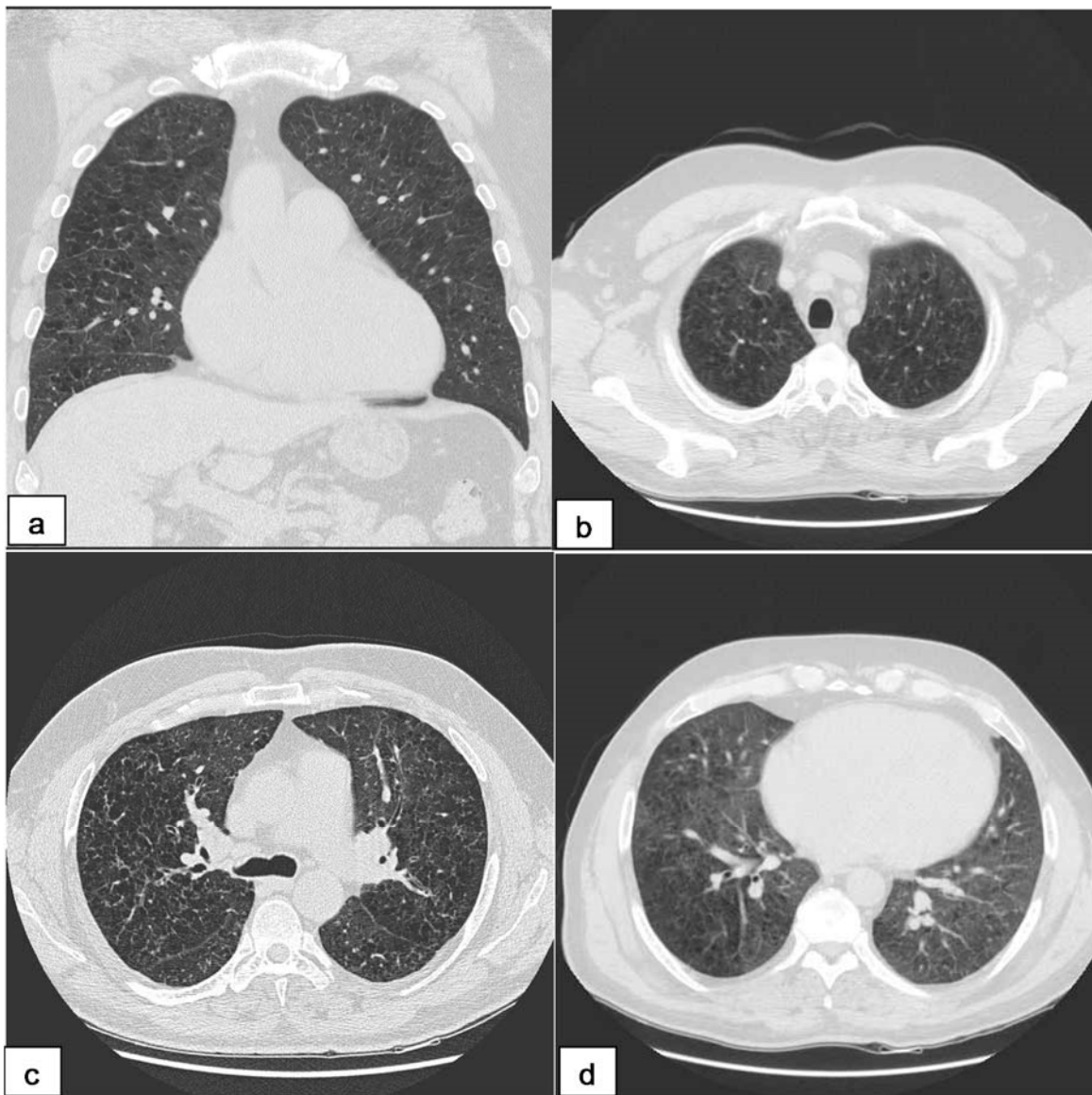


Figura 2 sezione coronale (a) e sezioni orizzontali (b, c, d) della TC torace eseguita dal paziente dove si evidenzia diffuso ed importante enfisema centrolobulare con inoltre presenza di alcune alterazioni di tipo cistico a parete sottile prevalenti nei settori medio-apicali

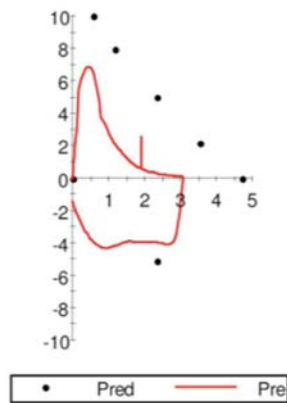


Figura 3 esame spirometrico: curva flusso-volume

Bibliografia

1. Viegi G, Pistelli R, Sherill DL et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. ERJ 2007; 30: 993-1013
2. NICE clinical guideline 101: Chronic Obstructive Pulmonary Disease June 2010
3. Lung function decline in COPD Tantucci C, Modina D, International Journal of COPD. 2012; 7: 95-99
4. De Marco R, Accordini, S Cerveri I et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stage. Thorax 2004; 59 (2): 120-125
5. Hersh CP Washko GR Estepar RS et al., THE COPDgene Investigators. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. Resp Res 2013; 14:42
6. Seeger W, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension in Chronic lung disease. JACC 2013; 62: 25: D109-16
7. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 189-94.
8. Blanco I, Gimeno E Munoz PA et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension Am J Resp Crit Care Med 2010; 181 (3): 270-278
9. Stanley SE, Chen JLL, Podlevsky JD et al Telomerase mutations in smokers with severe emphysema Journal of Clinical Investigation 2015; 125 (2) 563-570
10. Kumar M, Seeger W, Voswinckel R Senescence-associated secretory phenotype and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Cell Mol Biol 2014; 51 (3) 323-333
11. Alder JK, Guo N, Kembou F et al. telomere length is a determinant of emphysema susceptibility Am J Resp Crit Care Med 2011; 184: 904-912
12. Remand S, Bradley Drummond M Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment and prevention. Lancet 2015; 385: 1778-88

Asma in menopausa post chirurgica e leiomiomatosi benigna metastatizzante polmonare – Un nuovo fenotipo d'asma ?

Asthma and benign metastatizing leiomyoma in the lung case report – A new asthma phenotype?

F.Trevisan^{1*}, G.Magnanelli², E.Gilioli³, M.Ficial⁴, M.Zaninelli⁵, R.S.Murano⁶

¹ UOC Pneumologia -Ospedale di Bussolengo VR

² UOC Chirurgia Toracica AOUI VR

³ UOC Anat. Patologica AOUI VR

⁴ Università di Verona Dip. Anat .Patologica

⁵ UO Oncologia – Ospedale di Bussolengo VR

⁶ UOC Radiologia - Ospedale di Bussolengo VR

*Corresponding author: ftrevisan@ulss22.ven.it

Riassunto

Si descrive il caso di una donna di 66 anni operata a 46 anni di isterectomia per Leiomioma uterino asma bronchiale intrinseco moderata persistente esordito all'età di 50 anni acutamente e poi seguita per circa dieci anni , sintomi di GER .Negli ultimi mesi per il peggioramento clinico-funzionale e l'insorgenza di fenomeno di Raynaud alle mani è stata ricoverata e sottoposta ad indagini. La TC torace HRCT ha evidenziato la presenza di multipli micronoduli polmonari bilaterali diffusi (diam max fino a 5 mm) . Le indagini sierologiche ed il BAL non sono risultati utili ai fini diagnostici pertanto la paziente è stata sottoposto a Biopsia polmonare con il riscontro di leiomioma benigno metastatizzante.

Abstract

We describe a case of a woman, 66 years old, hysterectomized at 46 years for uterine leiomyoma; she had also moderate persistent intrinsic asthma with an acute esordium since she was 50, then followed for about ten years, and symptoms of GER.

In recent months she was hospitalized for evaluations after clinical and functional worsening and for the onset of Raynaud's phenomenon of the hands. CT HRCT chest showed the presence of multiple disseminated bilateral pulmonary nodules (max diameter up to 5 mm). The serological investigations and BAL results wasn't useful for diagnostic purposes, therefore, we've done a lung biopsy and we found a benign metastasizing leiomyoma.

Parole chiave: Asma intrinseco, leiomioma benigno metastatizzante nel polmone TC HRCT , biopsia polmonare, immunoistochimica

Keywords: *Intriseac asthma, Benign metastasizing in the lung, CT HRCT, lung biopsy, immunohistochemistry*

Introduzione

L'asma bronchiale è una patologia infiammatoria delle vie aeree nella quale è presente una disfunzione del muscolo liscio associata ad un rimodellamento strutturale (1).

Il leiomioma rappresenta il tumore benigno più comune in ambito ginecologico; è un tumore che origina dalle cellule della muscolatura liscia dell'utero. La clinica e la diagnosi del leiomioma è semplice, tuttavia questo tipo di tumore può presentarsi anche in siti anatomici vicini o distanti al tessuto di origine; il meccanismo non è ancora del tutto chiaro ma quasi sicuramente la diffusione avviene soprattutto per via ematogena (una seconda teoria valorizza la proliferazioni di foci di muscolatura liscia); nei primi casi in letteratura veniva attribuito un comportamento maligno da cui il termine metastatizzante (2).

Sono stati descritti in letteratura siti di diffusione inusuali e rari di presentazione, spesso associati in anamnesi ad una isterectomia pregressa; i primi sono la disseminazione peritoneale, retroperitoneale, intravenosa, polmonare e delle strutture circostanti l'utero (detta anche "parassitaria"); i secondi sono siti come le ovaie, la vulva, la vescica e l'uretra (3-6).

La leiomiomatosi benigna metastatizzante (LMB) nel polmone viene descritta raramente in letteratura. Steiner nel 1939 (7) usa questo termine per descrivere neoformazioni polmonari singole o multiple costituite da proliferazione di cellule muscolari lisce in donne con storia clinica di pregressa isterectomia per leiomiomatosi dell'utero.

I noduli polmonari si manifestano a distanza di diversi anni dall'isterectomia e non hanno carattere di malignità. La patogenesi della LMB non è nota.

Tra le malattie rare è descritta la leiomiomatosi diffusa (ORPHA1018) legata all'X per microdelezione Xq22.3 denominata Sindrome di Alport (ASDL) caratterizzata da proliferazione cellulare della muscolatura liscia di: genitali femminili, utero, albero tracheo-bronchiale ed esofago con presenza di leiomiomi. Sono descritti casi familiari con sintomi polmonari d'asma (8) severa-moderata (FEV1 30-60%) e il caso di una donna ricoverata per metrorragie ripetute e sintomi di asma grave trattata in terapia intensiva (9) per la presenza di leiomiomatosi diffusa a utero, bronchi ed esofago.

Caso clinico

Donna di 64 anni, nella storia menopausa chirurgica con isterectomia per leiomioma uterino all'età di 40 anni, asma bronchiale ad insorgenza tardiva acuta con limitazione funzionale di grado medio (FEV1 65%) e frequenti episodi di riacutizzazione, associati sintomi di reflusso gastro-esofageo.

La paziente, per il peggioramento sintomatologico/funzionale e la comparsa di fenomeno di Raynaud, in accordo con il Reumatologo, viene ricoverata per accertamenti. La TC Torace HRCT (fig.3) ha evidenziato micronoduli diffusi ad entrambi i polmoni con pattern simile alla LIP in assenza di linfadenopatie di rilievo. Gli esami ematochimici compresi i test per autoimmunità non sono risultati utili per chiarire la diagnosi, così l'analisi del BAL.

La paziente è pertanto stata sottoposta a biopsia polmonare chirurgica per sospetta LIP.

L'esame istologico (fig.1) ha evidenziato: parenchima polmonare con multipli noduli di natura leiomuscolare e privi di carattere di malignità, il quadro morfologico unitamente ai dati clinici risulta compatibile con leiomioma benigno metastatizzante.

All'analisi immunoistochimica (fig.2) positivi i recettori per estrogeni (6F11), per il progesterone (PgR312), Alfa-gamma-actina muscolo specifica (HHF35), la Desmina (D33) ed il MIB (Ki67 mono) 1-2%, negative citocheratine, sinaptofisina, cromogranina.

La paziente è stata successivamente inviata al collega Oncologo: è stata esclusa l'indicazione a trattamento antitumorale, poiché si tratta di neoplasia mesenchimale a basso grado di malignità e a basso indice proliferativo, e, considerata la positività dei recettori ormonali per Estrogeno e Progesterone, la paziente ha iniziato trattamento ormonale con Tamoxifene 20 mg per os.

Dopo 8 mesi di cura la malattia è stabile dal punto di vista sintomatico, radiologico e funzionale.

Discussione

la LMB polmonare è una patologia rara con istogenesi non risolta, rimane difficile comunque capire la Metastatizzazione associata alla benignità (10). Il Tamoxifene è un farmaco ad azione antiestrogenica utilizzato da molti anni nella cura del carcinoma mammario metastatico o in terapia precauzionale. Viene utilizzato anche nel trattamento di alcune neoplasie mesenchimali a basso grado che presentino i recettori per gli estrogeni e il progesterone, quali la fibromatosi addominale e la leiomiomatosi metastatizzante. In letteratura sono numerose le segnalazioni di casi trattati con terapia ormonale (tamoxifene, raloxifene e altri) con esito positivo (11). La sopravvivenza di queste pazienti varia da 6 a oltre 100 mesi, con una mediana di 94. Non esistono studi clinici per questa tipologia di pazienti per la bassa frequenza delle diagnosi.

Asma e leiomiomatosi polmonare coinvolgono entrambe il muscolo liscio bronchiale. L'insorgenza tardiva di sintomi respiratori "asmatici" con scarso miglioramento della funzionalità nonostante terapia costante e le riacutizzazioni frequenti di quell'asma " può essere invece una manifestazione dell'interessamento leiomiomatoso della muscolatura bronchiale?

E' indicata la biopsia endobronchiale con lo studio della muscolatura liscia del bronchiolo volta alla ricerca di alterazioni leiomiomatose o è comunque necessario per una corretta diagnosi eseguire la biopsia polmonare?

Conclusioni

Nelle donne operate per leiomioma uterino con sintomi respiratori è assolutamente necessario considerare che l'impegno bronchiale può essere legato all'interessamento leiomiomatoso della muscolatura liscia bronchiolare, deve essere considerata anche la presenza di casi familiari con gli stessi sintomi.

La terapia classica secondo le linee guida GINA per asma associata a Tamoxifene potrebbe essere utile per il controllo dei sintomi respiratori.

Possiamo definire questo un nuovo FENOTIPO di asma?

Fig. 1

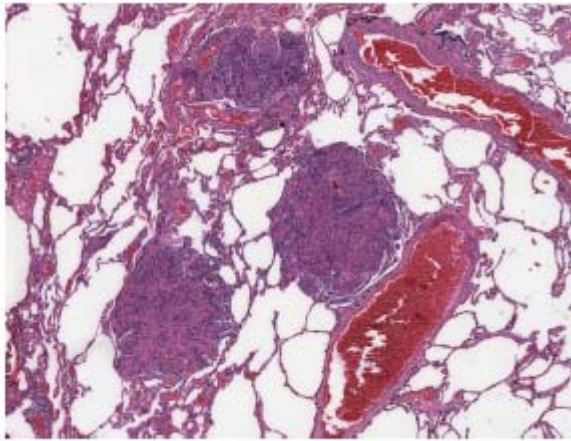


Fig 2

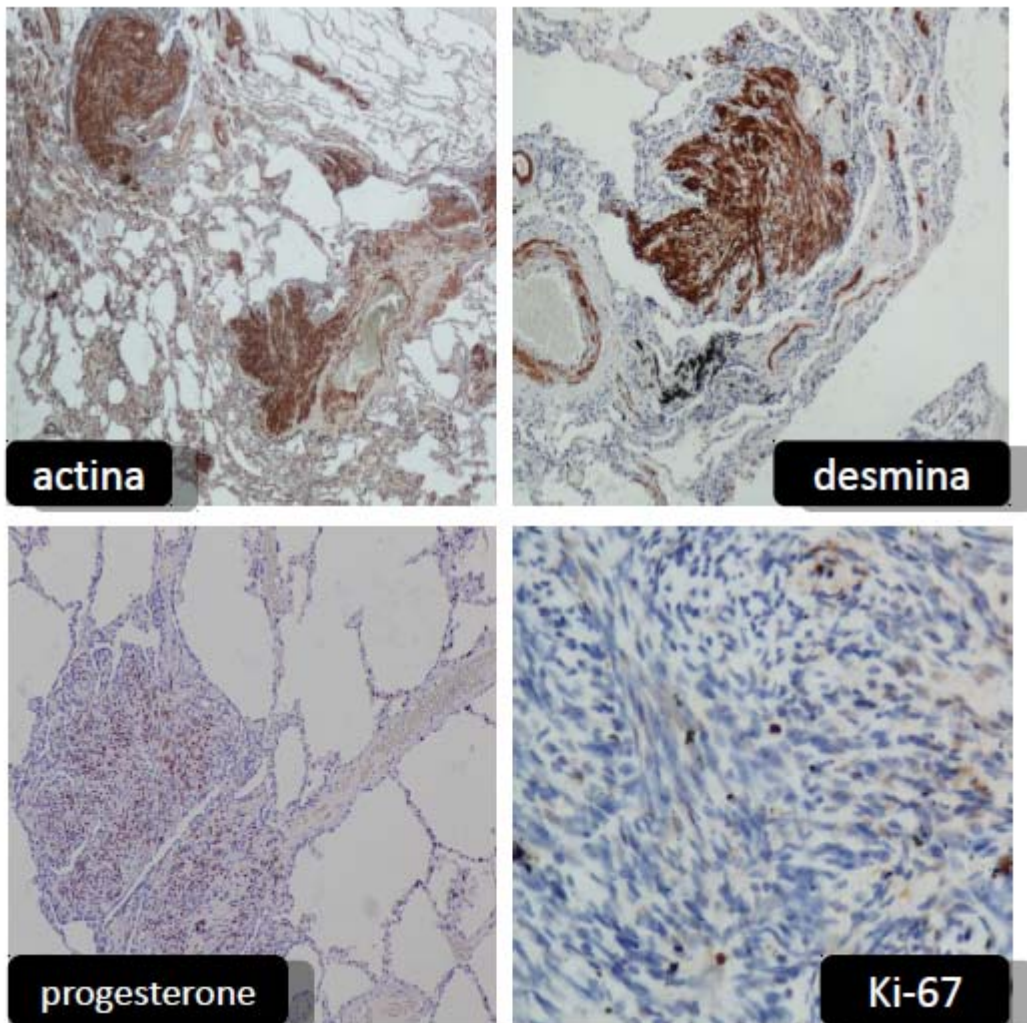
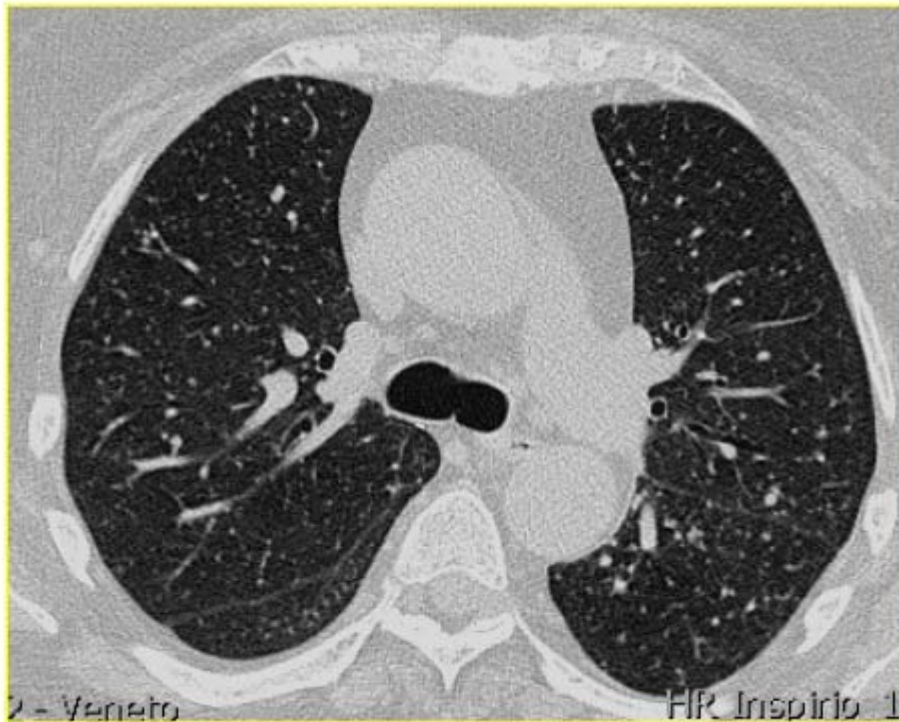


Fig 3



Bibliografia

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Last access 21/05/2015
2. Najla Fasih, Alampady K. Prasad Shanbhogue, David B. Macdonald et al, (208) Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. RG, Volume 28 • Number 7
3. Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD et al (2001) Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging and pathologic correlation. AJR AM J Roentgenol; 176: 1409-13
4. Abell MR, Littler ER (1975) Benign metastasizing uterine leiomyoma. Multiple lymphonodal metastases. Cancer 36: 2206-2213
5. Colby TV, Koss MN, Travis WD (1995) Tumors of the lower respiratory tract. In: Atlas of tumor pathology, vol 13. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp 353-356
6. Egberts JH, Schafmayer C, Bauerschlag DO et al, (2006), Benign abdominal and pulmonary metastasizing leiomyoma of the uterus. Arch Gynecol Obstet, 274: 319-22
7. Steiner PE (1939) Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: report of a case and review of the literature. Am J Pathol 15: 89-109
8. Livnat G, Best et al Pediatric Pulmonol 2011
9. Burgos R. et al P R Health Sci J 2013
10. Sentinelli, Covello, Benevolo (2002) Pathologica 94:253-256
11. Shi Chen, Rui-Ming Liu, Tian Li (2014), J Thorac Dis, 6 (6): E 92-E98

La riacutizzazione da moraxella catarrhalis (MC) in paziente con insufficienza respiratoria cronica (IRC) ipossiémica, ACOS, Bronchiectasie: è un criterio necessario per la terapia antibiotica o l'ospedalizzazione? Descrizione del caso di un Contadino che continua a lavorare nei campi ed in stalla

A. Triani, V. Pietrangeli*, P. Pretto

Servizio Pneumologico Territoriale Azienda Sanitaria dell'Alto Adige 39100 Bolzano

*Corresponding author: vpierangeli.82@gmail.com

Riassunto

Moraxella catarrhalis, diplococco Gram negativo, è un patogeno esclusivo nell'uomo che causa principalmente infezioni nel sistema respiratorio e in altri organi ed apparati. Paziente noto per ACOS viene sottoposto a broncoscopia diagnostica per il sospetto di farmer's lung, i risultati sono infezione da moraxella catarrhalis. Il paziente non ospedalizzato viene trattato e seguito ambulatorialmente.

Parole chiave: Moraxella catarrhalis - Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS) – Insufficienza respiratoria cronica (IRC)

Introduzione

MC causa frequentemente otite media, sinusite e occasionalmente laringite. L'infezione si manifesta ad ogni età. L'isolamento dal polmone profondo ha un rilievo clinico e prognostico importante. MC causa bronchite e polmonite nei bambini e soprattutto negli adulti con malattie croniche polmonari. Si isola nell'escreato o nel broncoaspirato dal 0.2-8.1% dei pazienti con riacutizzazione¹⁻².

Caso clinico

Maschio 67 anni, 162 cm, 53 Kg, Contadino, vive a 1200 metri, mai fumato, anamnesi di Asma-BPCO - bronchiectasie da 15 anni. Il paziente lavora nei campi ed in stalla senza lamentare particolari disturbi assume saltuariamente broncodilatatori inalatori.

Per un recente peggioramento del quadro clinico "incremento della tosse e della dispnea" veniva rivalutato e posto il sospetto diagnostico di farmer's lung. Obiettivamente eupnea a riposo, gemiti inspiratori

FVC 2.18 L (67%) FEV1 1.34 L/sec (53%) Tiffenau 61%

EGA in aria ambiente a riposo: PaO₂ 55.6 mmHg, PaCO₂ 40.0 mmHg, pH 7.44, Sat.O₂ 89.3%.

Risultati

HRTC torace in-espilatoria mostra bronchiectasie bilaterali e mucoïd impaction in alcuni rami bronchiali. Tree in bud in entrambi i lobi inferiori. (fig. 1-2-3-4)

Broncoscopia: discreta quantità di materiale muco-purulento nell'albero bronchiale

Batteriologia: negativa per MTC e MAC positiva per MC 10⁶ UFC

Conclusioni

Il paziente è stato trattato con Deflazacort orale 30 mg al giorno per 10 giorni e poi 15 mg per 10 giorni, Bromuro di acilidinio 322 mcg x 2 al giorno e Indacaterolo 150 mcg x 1 al giorno.

Al controllo obiettivamente migliorato (rari gemiti inspiratori),

EGA in aria ambiente a riposo: PaO₂ 57.6, PaCO₂ 42.0, pH 7.44, Sat.O₂ 89.5%

Il paziente rifiuta Ossigenoterapia e continua a lavorare, seppur con limitazioni. Il paziente non è mai stato ricoverato e contattato telefonicamente a 5 mesi dall'ultimo controllo riferisce stabilità clinica.

Attualmente il paziente è posto in follow up e seguito ambulatorialmente.

A nostro avviso questa tipologia di pazienti deve essere seguita ambulatorialmente senza necessità di trattamento e di ricovero poiché la prognosi di MC nei pazienti ospedalizzati è scadente.

Fig. 1

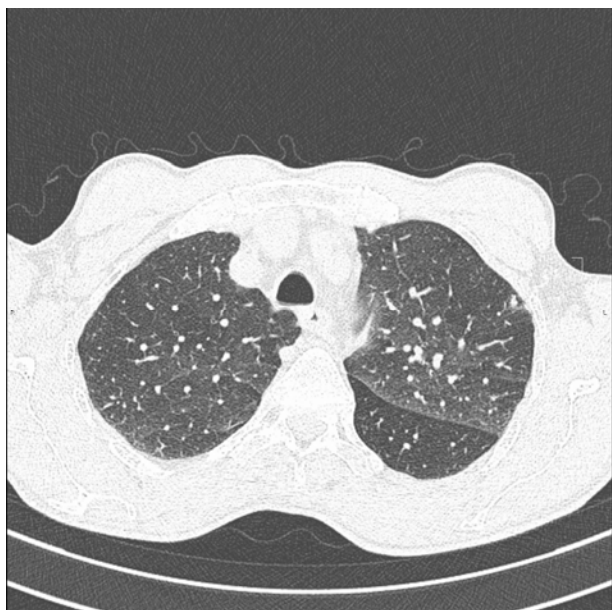


Fig. 3

Fig. 2

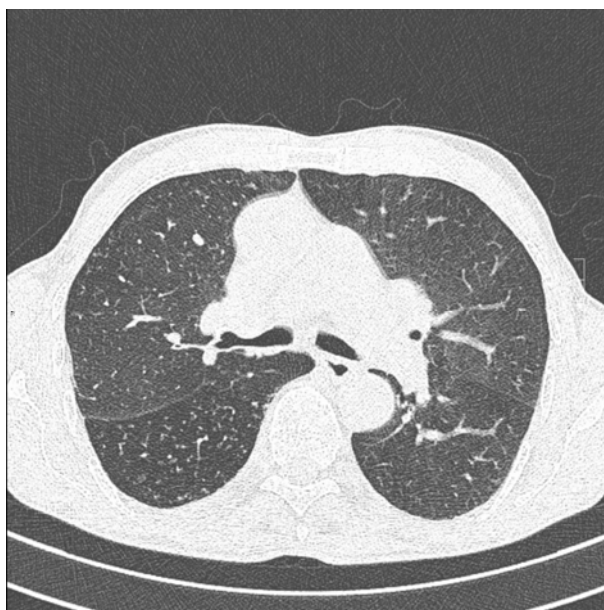
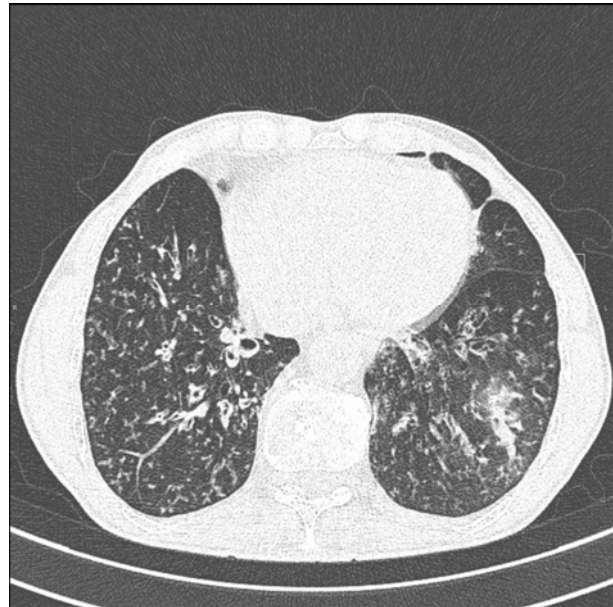
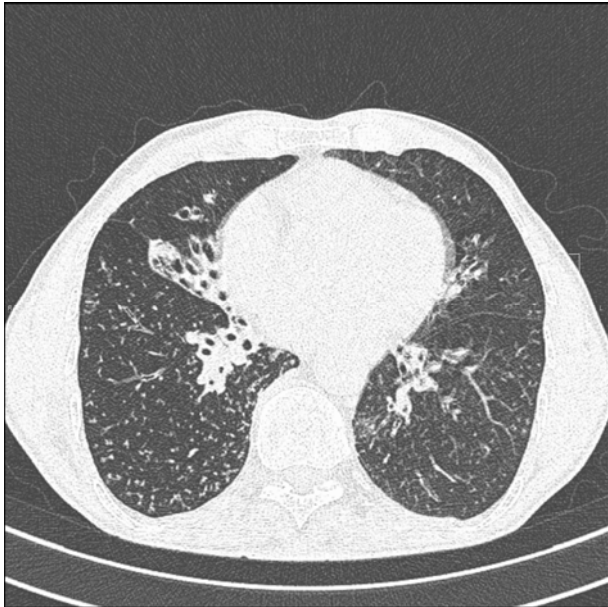


Fig. 4



Bibliografia

1. Hunter MH, King DE. COPD: management of acute exacerbations and chronic stable disease. *Am Fam Physician*. Aug 15 2001;64(4):603-12.
2. Moraxella catarrhalis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Burden of Disease and Immune Response Timothy F. Murphy, Aimee L. Brauer, Brydon J. B. Grant, and Sanjay Sethi "Moraxella catarrhalis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 172, No. 2 (2005), pp. 195-199

BPCO e rischio di aspergillosi polmonare invasiva, un caso complicato da M. di Wegener

COPD and invasive pulmonary aspergillosis risk, a case complicated by Wegener's disease

Alberto Zanatta*

U.O. Pneumologia Ospedale S. Bortolo ULSS 6 Vicenza

*Corresponding author: alberto.zanatta@ulssvicenza.it

Riassunto

Viene descritto un caso di bronchite cronica ostruttiva, misconosciuta e mai posta in trattamento a lungo termine, in un paziente fumatore, affetto da artrite reumatoide e polimialgia, sulle quali si sono sovrapposte una granulomatosi con poliangioite (M. di Wegener), una aspergillosi polmonare invasiva ed una aspergillosi dei seni paranasali.

Sembra emergere da studi condotti negli ultimi anni che la BPCO negli stadi III o IV GOLD possa costituire una delle maggiori condizioni a rischio per lo sviluppo di aspergillosi invasiva polmonare, specialmente se associata ad assunzione di elevate dosi di corticosteroidi, trattamenti antibiotici a largo spettro, scompenso cardiaco cronico e degenza in un reparto di terapia intensiva.

Abstract

A case is described involving a patient with chronic obstructive bronchitis which had gone unrecognized and therefore untreated for a long period of time. The patient is a smoker who is also affected by rheumatoid arthritis and polymyalgia further aggravated by granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease), by an invasive pulmonary aspergillosis and by aspergillosis of the paranasal sinuses.

Recent studies indicate that COPD (stage III or IV, GOLD) may represent one of the major risk factors leading to the development of invasive pulmonary aspergillosis, particularly when associated with elevated doses of corticosteroids, with the use of broad spectrum antibiotics, with chronic congestive heart failure or with prolonged admission to an intensive care unit.

Parole chiave: COPD, Aspergillosi Polmonare Invasiva, Aspergillosi dei seni paranasali, Fattori di Rischio, Malattia di Wegener

Keywords: COPD, Invasive Pulmonary Aspergillosis, Paranasal Sinuses Aspergillosis, Risk Factors, Wegener's disease

Caso clinico

Un uomo di 56 anni, fumatore di 15 sigarette/die da 30 anni (22,5 pacchetti anno), riferiva sintomatologia compatibile con bronchite cronica. Ipersensibilità ad ASA. Pregresse epatiti da virus A e B. Affetto inoltre da vitiligine, psoriasi e nel 2011 diagnosi di artrite reumatoide e fibromialgia per le quali assume ciclicamente prednisone 25mg/die e continuativamente methotrexate 15mg s.c./7gg.

Circa 15 gg prima insorgenza di tosse produttiva con escreato grigiastro, talora dispnea, rialzi febbrili fino a 39.0° C per cui aveva assunto amoxicillina/clavulanato 1g x 3/die con sfebbramento. Vista la persistenza di tosse produttiva, astenia ed iporessia si reca in PS dove alla radiografia si evidenziava un versamento pleurico esteso all'emittoce destro, strie opache ed una cavitazione di 7cm alla base destra. (Figura 1).

Veniva ricoverato inizialmente nel reparto di malattie infettive con sospetto di ascesso polmonare destro.

Ematochimici all'ingresso: lieve leucocitosi neutrofila ed eosinofila, PCR: 10,00mg/dl, procalcitonina: 0,10ng/ml, ossigenazione ematica nella norma, lieve alcalosi respiratoria, fattore reumatoide nella norma, non insufficienza renale.

Obiettività toracica riscontrata era consensuale con versamento pleurico. Apiretico, veniva sospeso il prednisone ed il methotrxate ma non posto in terapia antibiotica.

Emocolture eseguite nonostante la mancanza di rialzi febbrili risultano negative.

Broncoscopia in 5^a giornata: non alterazioni macroscopiche, assenza di micobatteri alla ricerca microscopica, ricerca mediante PCR realtime di micobatterio tuberculosis negativa, presenza di elementi linfocitari e singolo aggregato con atipie n.a.s.

In 7^a giornata Tc torace confermava grossolana alterazione escavata, circoscritta da parete periferica che presenta contrast-enhancement dopo MDC, con presenza di materiale ipodenso in sede intralesionale. In adiacenza all'alterazione descritta e controlateralmente si riconoscono numerose nodulazioni a densità sovra liquida. Il radiologo pone l'attenzione su una diagnosi differenziale tra processo infettivo, neoplastico, eventualmente associato a lesioni proprie dell'artrite reumatoide. (Figura 2).

Veniva quindi posto il sospetto di aspergilloma ed intrapresa terapia con voriconazolo 400mg x 2/die p.o. e posizionato drenaggio toracico. Il liquido pleurico manifesta caratteristiche di essudato a prevalenza neutrofila (51%), LDH: 6389, non cellule neoplastiche, microbiologicamente negativo.

La ricerca di galattomannano su siero con prelievo unico, in 13^a giornata è negativa.

Dopo 4 gg di terapia con voriconazolo osserviamo una reazione al farmaco caratterizzata da vasculite purpurica cutanea, neurotossicità con scotomi, marcia instabile, edemi periorbitari, eloquio disartrico. La terapia prosegue quindi con amfotericina B liposomiale al dosaggio di 250mg/die prevista per 4 settimane e prosecuzione con itraconazolo.

In 24^a giornata una spirometria evidenziava una ostruzione di grado medio-elevato che non migliora in modo significativo con salbutamolo.

Negative tutte le ricerche microbiologiche su broncoaspirato di controllo. Non viene ricercato il galattomannano.

La valutazione reumatologica indicava opportuno l'utilizzo solo di ibuprofene a.b.

La formula leucocitaria ha sempre evidenziato una neutrofilia lieve.

La sintomatologia per tutto il corso della degenza si è sempre caratterizzata per apiressia, la presenza più o meno intensa di astenia, mialgie diffuse migranti e tosse scarsamente produttiva. Non emottisi o dispnea.

Circa 11 gg dopo la dimissione comparsa di lesioni erosive, dolenti, al cavo orale che ne limitano l'alimentazione, negative per la presenza di patogeni e che si estendono alla faringe e laringe nonostante trattamento con nistatina, diflucortolone-josamicina.

Veniva ipotizzata l'origine vasculitica e dosati C-ANCA ed FR che risultano elevati, C3, C4, anticorpi anti nucleo, P-ANCA che risultano nella norma.

Alle biopsie multiple a livello orale e laringeo si riscontrava una localizzazione di vasculite ANCA associata, suggestiva per granulomatosi con poliangiote (m. di Wegener) per cui si introduceva il prednisone a 25mg/die per la progressione della granulomatosi. Il paziente si presentava sintomatologicamente stabile e per completare l'inquadramento della malattia eseguiva una tc torace, collo, laringe.

Veniva tuttavia riscontrato uno pneumotorace apico-basale destro con spessore di 12 cm per rottura della lesione scavata nota con evidente fistola bronco pleurica. Immodificate nodulazioni al polmone controlaterale. Possibile accesso al recesso piriforme sinistro. (Figura 3).

Trasferito in chirurgia viene sottoposto ad intervento di bilobectomia del medio ed inferiore destro. Esame istologico su pezzi operatori: "aspetti di necrosi con granulomatosi e angioite necrotizzante. Reperti che anche in relazione ai dati sierologici sono compatibili con m. di Wegener. Inoltre aspetti di enfisema acinare con numerosi aggregati intra alveolari di macrofagi pigmentati".

Microbiologicamente: isolamento di *Aspergillus terreus* da polmone, pleura e versamento pleurico.

Passa a questo punto dalla terapia con itraconazolo al posaconazolo 400mg x 2/die.

Allo scopo di controllare l'eventuale localizzazione della aspergillosi a livello delle prime vie aeree si eseguiva una tc cerebrale e facciale con riscontro di un interessamento a livello del seno mascellare dx., etmoidale a dx., nel seno frontale di dx. e di sn. (Figura 4)

Negativa comunque la ricerca di miceti da secreto tracheale.

Complessivamente la determinazione ematica del galattomannano risulta negativa in 3 su 9 prelievi di cui 2 in corso di terapia.

Dopo circa 20 giorni dall'intervento, la tc torace di controllo, con paziente sintomatologicamente stabile dal punto di vista respiratorio, evidenziava una tromboembolia della polmonare destra di incerta genesi (iatrogena?) per la quale viene posto in terapia anticoagulante con eparina a basso peso s.c.

Nuova comparsa a sinistra di alcune piccole lesioni con iniziali aspetti di escavazione interpretati come di natura aspergillare.

Ad una valutazione reumatologica dopo circa 10 giorni dalla dimissione per il trattamento della vasculite viene associato al prednisone 12,5 mg/die il methotrexate 15 mg s.c./7gg e lamivudina 100 mg/die come profilassi per epatite da HBV, dato il riscontro di positività per HBcAb.

Il paziente all'ultimo controllo riferiva buone condizioni soggettive con tosse pressoché assente, dispnea solo per sforzo medio-intenso, riduzione dell'astenia muscolare e notevole riduzione delle mialgie.

In miglioramento le radiografie standard del torace.

Discussione

Non è raro incontrare nella comune pratica clinica pazienti affetti da BPCO, frequenti riacutizzatori, che utilizzano pertanto spesso terapia corticosteroidica sistemica e terapia antibiotica a largo spettro. Ricoverati con immagini radiografiche riferibili ad addensamenti polmonari bilaterali che, nonostante la prolungata e varia terapia antibiotica, migliorano poco o peggiorano associando un coinvolgimento cardiaco che ne determina eventualmente il decesso.

L'aspergillosi invasiva delle vie aeree rappresenta una condizione favorita da una riduzione dell'immunità locale e sistemica verso *Aspergillus* inalato dall'ambiente, e classicamente si ritrova nei pazienti con grave e prolungata neutropenia, sottoposti a trattamenti corticosteroidici a dosaggi elevati o con farmaci che riducono l'immunità cellulomediata (come trattamenti immunosoppressivi per malattie autoimmuni, antirigetto o nei pazienti con AIDS). (1)

Una colonizzazione delle vie aeree può essere riscontrata in condizioni come l'asma, le bronchiectasie e la fibrosi cistica, la bronchite cronica. Una condizione particolare di colonizzazione è costituita dal cosiddetto aspergilloma che consiste in un agglomerato di ife fungine, muco e detriti cellulari all'interno di cavità polmonari precostituite, a causa forse di una ridotta clearance ciliare, come si può riscontrare negli esiti di tubercolosi, nell'enfisema o in altre escavazioni dovute a necrosi polmonare, come ad es. la granulomatosi con poliangioite del nostro caso. Raramente un aspergilloma può evolvere in aspergillosi invasiva.

Il caso riportato presentava, oltre al fattore di rischio costituito dalla prolungata esposizione a corticosteroidi, purtroppo non precisamente quantificata, una terapia immunosoppressiva cronica, una bronchite cronica con ostruzione di grado medio-elevato secondo le recenti indicazioni AIPO (5) e la verosimile presenza di cavitazioni polmonari conseguenti a granulomatosi con poliangioite non precedentemente nota.

In letteratura sono stati condotti relativamente pochi studi sulla associazione aspergillosi BPCO, ma da quanto si è potuto indagare finora, sembrerebbe che pazienti con BPCO di grado GOLD III o IV siano una delle categorie con maggiore predisposizione allo sviluppo di aspergillosi invasiva, fino al 53% di tutti i casi di aspergillosi, quindi non solo respiratoria, nel periodo di osservazione in uno studio retrospettivo. (2)

Secondo alcune indagini svolte le condizioni predisponenti allo sviluppo di aspergillosi invasiva (IPA) sono nella maggioranza dei pazienti lo stadio GOLD III della BPCO e che abbiano assunto terapia corticosteroidica nei 3 mesi precedenti o in corso di ricovero ad una dose cumulativa maggiore a 700mg di prednisone, meno frequentemente, l'utilizzo di antibiotici a largo spettro, la necessità di trattamento in una unità di terapia intensiva e lo scompenso cardiaco cronico. (2-3)

La presentazione sintomatologica prevalente era compatibile al ricovero con riacutizzazione di BPCO associata con infiltrati polmonari bilaterali alla radiologia standard e di nodulazioni ed infiltrati parenchimali alla tc toracica che peggioravano nonostante una terapia antibiotica. (1, 2, 3) (Figura 5).

Il ritardo medio della diagnosi giunge a 13,8 giorni dalla data del ricovero 3 che viene posta come probabile IPA nella maggioranza dei casi mediante integrazione dei vari dati come, l'isolamento di aspergillo da broncoaspirato, determinazione del galattomannano sierico, presenza di fattori di rischio citati e l'aspetto radiologico; raramente viene ottenuta con analisi istopatologica.

Il microorganismo prevalentemente isolato era l'Aspergillo fumigatus. (1, 2, 3)

La determinazione del galattomannano ematico risulta positiva in un ampio range di casi dal 40% all'80% a causa della non uniformità dei gruppi su cui è stato testato.

Elevata la mortalità, fino al 95%, nonostante l'adozione di terapie antifungine adeguate e trattamenti di ventilazione meccanica. (4)

La diagnosi di aspergillosi non risulta agevole, ma va considerata in tutti i casi in cui ci si trovi di fronte ad una paziente con BPCO ed elevato grado di ostruzione secondo GOLD, peggioramento della radiografia in corso di terapia antibiotica e condizioni di immuno soppressione tra le quali una assunzione prolungata di corticosteroidi.

Figura 1. Radiografia che evidenzia la cavitazione al lobo medio

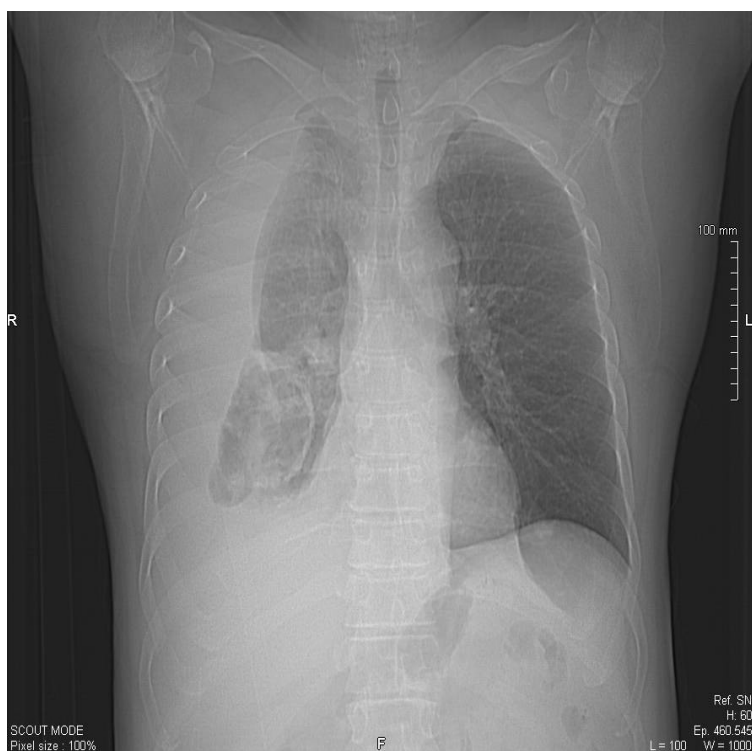


Figura 2. Tc torace. Aspergilloma del lobo medio, nodulazioni parenchimali adiacenti (freccette)

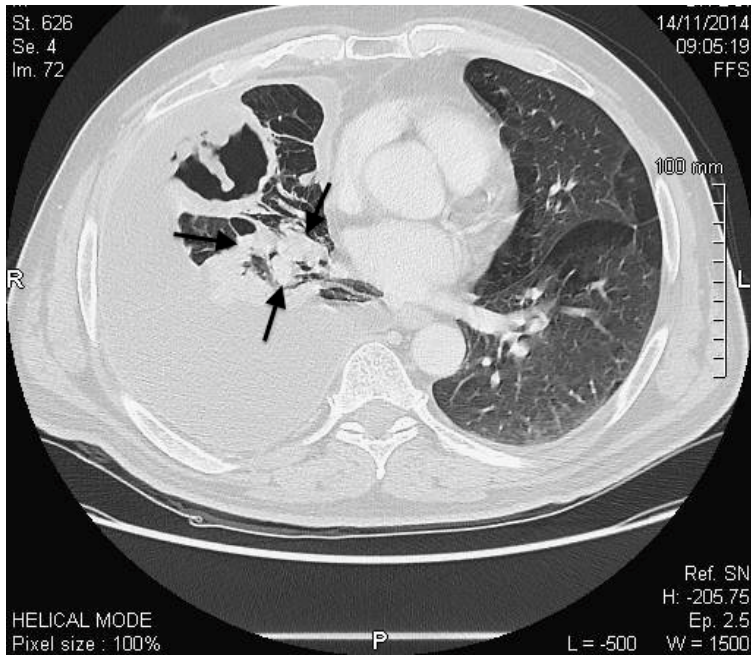


Figura 3. Tc torace. Fistola broncopleurica destra e pneumotorace per rottura di aspergilloma

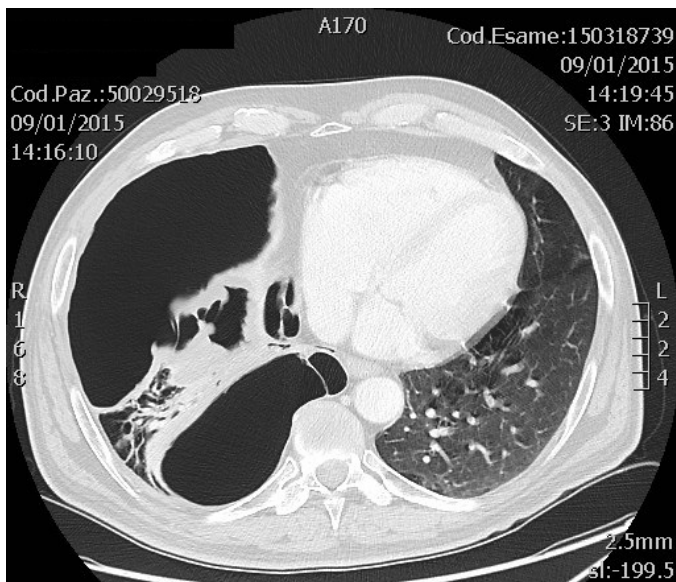
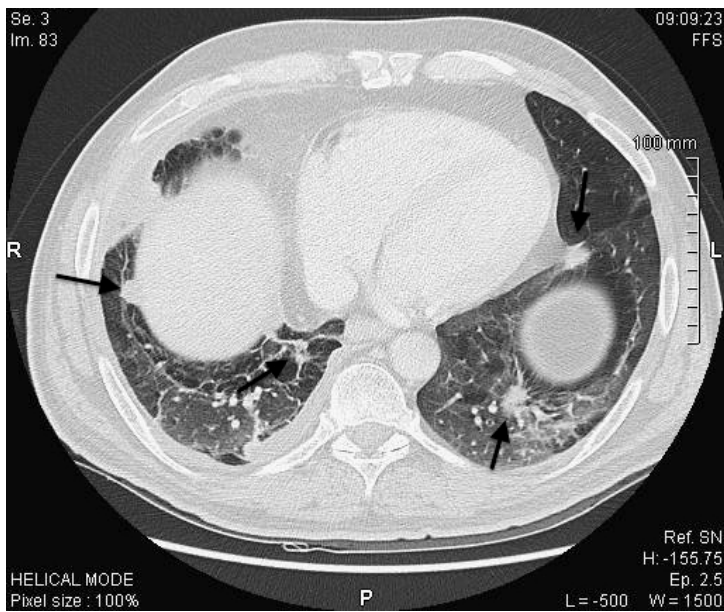


Figura 4. Materiale fungino ed infiammatorio a livello del seno mascellare destro



Figura 5 Tc torace addensamenti nodulari bilaterali (freccie)



Bibliografia

1. Kirien A Marr Epidemiology and clinical manifestation of invasive aspergillosis. www.uptodate.com
2. J. Guinea, M. Torres et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors and outcome. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 16 Number 7, July 2010.
3. Tutar, G. Metan et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013, 8:59.
4. Bulpa, A. Dive et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2007 Dec;30(6): 1236.
5. Gruppo di studio “Fisiopatologia Respiratoria e Esercizio Fisico” dell’Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri La refertazione dei test di funzionalità respiratoria: verso un linguaggio comune

Terapia della TBC cavitaria resistente alla terapia con collassoterapia indotta con valvole endobronchiali

Treatment of drugs resistant TBC cavities with collapse therapy using endobronchial valves

Zeraj Fabiola¹, Mancino Laura¹, Tofani Ariela², Michieletto Lucio^{1*}, Corbetta Lorenzo², Ceron Loris¹

¹ U.O. Pneumologia Ospedale " Dell'angelo" Mestre-Venezia

² Unità Broncologia Interventistica , Ospedale Universitario Careggi , Firenze

*Corresponding author: Lucio.Michieletto@libero.it

Riassunto

Esiste una stretta relazione tra BPCO e TBC e la ritardata terapia della TBC è un fattore di rischio per la comparsa della BPCO. Il lavoro riporta il caso di una paziente che, per il fallimento della terapia medica , è stata sottoposta a collasso terapia polmonare con impianto di valvole endobronchiali ottenendo la rapida negativizzazione dell'espettorato e la restituito ad integrum della zona polmonare colpita.

Abstract

Pulmonary tuberculosis and failure in anti-TBC treatment are important risk factors for COPD. We report our early experience in one patient with difficult-to-treat TBC treated with collapse therapy attempted with endobronchial valves. Sputum were negative early after valves positioning and collapse of the cavity. When removed the valves the lobe returned aerate.

Parole chiave: BPCO, Tubercolosi , Valvole , Terapia

Keywords: COPD, Tuberculosis, Valves , Therapy

Caso clinico

La signora C.D., di anni 53, si presenta agli inizi di gennaio 2014 per visita Infettivologica in quanto un Rx del torace mostrava la presenza di sfumati addensamenti reticolo nodulari perillari e superiori con aspetti di escavazione. Il broncoaspirato eseguito dimostrava la presenza di Mycobacterio Tuberculosis Complex non multiresistente.

Alla anamnesi fumatrice, 20 sigarette al dì da 30 aa, lavora come operatrice sanitaria, lieve dispnea da sforzo e riferito calo ponderale di 8 kg negli ultimi 4-5- mesi. Da Settembre 2013 comparsa di tosse produttiva e lieve dispnea per la quale aveva assunto terapia antibiotica imprecisata (2 cicli) con scarsi risultati; per la persistenza della sintomatologia e per il calo ponderale aveva quindi eseguito la Rx torace che l'ha portata alla visita.

Seguiva quindi il ricovero nel reparto di Malattie Infettive e iniziava terapia antitubercolare con 5 farmaci (rifampicina, ethambutolo, isoniazide, pirazinamide e levofloxacin) senza tuttavia ottenere la negativizzazione del reperto batteriologico. In corso di ricovero veniva eseguita TC del torace che

mostrava un torace asimmetrico per perdita di volume del lobo superiore sinistro, interessato da un esteso processo consolidativo (Fig 1) addossato all'ilo con esteso broncogramma aereo e componente scavata periferica di circa 4 cm contenuta dai piani pleurici.

La terapia medica, dopo 4 mesi di corretta assunzione, non sortisce miglioramento. La TC mostra nel lobo superiore sx una cavità persistente (Fig 2), la paziente non migliora dal punto di vista clinico persistendo astenia, tosse, febbre ed episodi di emottisi.

Sulla base dei suddetti dati fu deciso di impiantare le valvole nel bronco lobare superiore sx con lo scopo di indurre atelettasia del lobo polmonare superiore sx. Il posizionamento delle valvole (3 Valvole Zephyr) avvenne il 30/4/2014 durante una broncoscopia rigida (Fig 3). Le TC eseguite circa 1 mese e 4 mesi dopo l'intervento dimostrano una atelettasia lobare completa e conseguente chiusura della cavità.

A distanza di circa 6 settimane dall'intervento si è assistito alla negativizzazione dell'espettorato

La paziente veniva quindi dimessa nel giugno 2014, continuando la terapia antibiotica precedente con l'aggiunta di linezolid e con un significativo miglioramento della sintomatologia,

A marzo 2015 la paziente veniva nuovamente ricoverata per la rimozione delle valvole e la TC eseguita dopo circa tre settimane dalla rimozione dimostrava la stabilità della chiusura della cavità e una inaspettata riventilazione del lobo superiore sx. (Fig 4).

Successivamente veniva inoltre effettuata spirometria globale e valutazione della diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio (DLCO) che mostrava deficit ostruttivo di grado moderato che non si modificava dopo l'inalazione del broncodilatatore con segni di iperinflazione alveolare e moderata riduzione della DLCO.

La paziente è stata invitata ad abolire il fumo di sigaretta ed è stata impostata la terapia con broncodilatatore inalatorio.

Discussione

Una recente revisione sistematica ha evidenziato una relazione tra TBC e malattie respiratorie croniche come BPCO e bronchiectasie (1,2). La Tuberculosis può provocare danni permanenti dei tessuti polmonari, con conseguente alterazione della funzione polmonare in circa 2/3 dei pazienti che hanno completato il trattamento antitubercolare. Un ritardo nella diagnosi e l'inizio del trattamento farmacologico può aggravare il danno delle vie aeree e accelerare lo sviluppo di BPCO.

Alcuni studi hanno messo in evidenza come non solo la TB polmonare rappresenti un fattore di rischio per la BPCO ma che la stessa BPCO può essere a sua volta un fattore di rischio indipendente per la TBC (3,4). Inoltre è stato dimostrato che lo stesso fumo di sigaretta, principale fattore di rischio per la BPCO, può incrementare la suscettibilità per la tubercolosi polmonare ed essere associato ad un maggior fallimento della terapia antitubercolare(5,6).

La terapia farmacologica usata per la BPCO può favorire lo sviluppo della TBC: l'uso di steroidi inalatori e di cicli di glucocorticoidi sistemici si associa ad un aumentato rischio di micobatteriosi (4,7).

Il caso della nostra paziente, fumatrice attiva, rappresenta una diagnosi di TBC difficile da trattare con la terapia farmacologica in BPCO misconosciuta: quando rimangono poche opzioni terapeutiche è necessario rivalutare il trattamento chirurgico (9). Quest'ultimo è indicato solo in casi selezionati, resistenti ai farmaci antitubercolari ed è frequentemente associato a complicanze post-chirurgiche.

Nel nostro caso è stata valutata una nuova alternativa, eseguita solo in pochi altri casi presso l'Università di Firenze, per il collasso della cavità polmonare: l'inserimento delle valvole endobronchiali unidirezionali.

La nostra esperienza clinica mostra che la chiusura delle cavità tubercolari, creando una zona di ipoventilazione ed ipossigenazione, è possibile usando le valvole unidirezionali endobronchiali e pare indurre benefici clinici duraturi.

Fig. 1

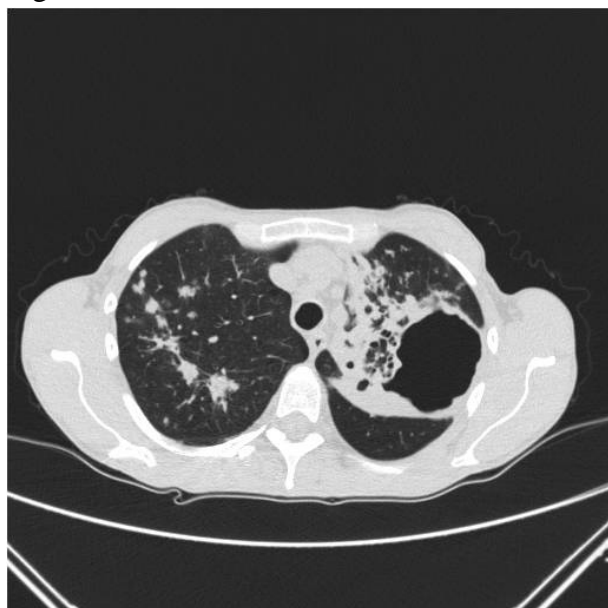


Fig. 2

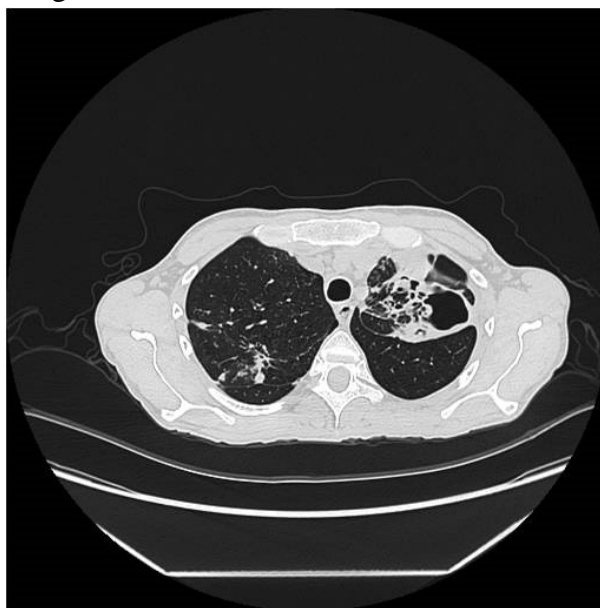


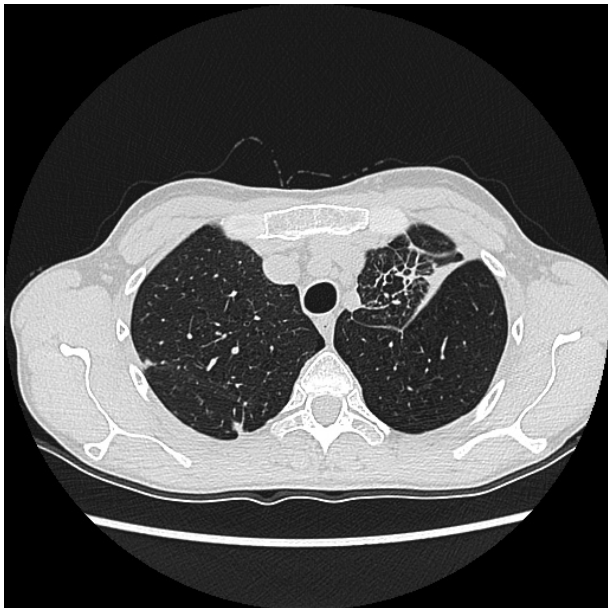
Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Bibliografia

1. (Int J Infect Dis. 2015 Mar;32:138-46. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. Byrne AL1, Marais BJ2, Mitnick CD3, Lecca L4, Marks GB5))
2. (PLoS One. 2012;7(5):e37978. doi: 10.1371/journal.pone.0037978. Epub 2012 May 25. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Lee CH1, Lee MC, Lin HH, Shu CC, Wang JY, Lee LN, Chao KM.
3. BMC Infect Dis. 2013 Apr 30; 13:194. Doi:10.1186/1471-2334-13-194. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. Lee CH, Lee MC, Shu CC, Lim CS, Wang JY, Lee LN, Chao KM.
4. (Arthritis Rheum.2006.Feb 15;55(1):19-26. Glucocorticoid use other association factors and the risk of tuberculosis. Jick SS,Lieberman ES,Rahman MU,Choi HK.)
5. (Am J Respir Crit Care Med 2009;180:475-480. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study Lin HH,Ezzati M,Chang HY,Murary M,
6. (Infect Dis 2011;203:1240-1248. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis evidence from in vivo and in vitro models. Shang S,Orday D,Henao-Tamayo H, Bai X,Oberley-Deegan R,et al).
7. (J Thorac Dis. 2014 Jul;6(7):971-8. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.03. Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients ith chronic respiratory diseases: a meta-analysis.Ni S1, Fu Z1, Zhao J1, Liu H).
8. Le inf in med 2014, n.4, 309-312; Unsuspected tuberculosis in COPD and use of levofloxacin: diagnostic challenges. Modesto Dos Santos V., Rogridues Martins R., Facchinelli L.R., Chiovatto Montes Araujo M., Medeiros Dos Santos U., Dantas De Carvalho Ribeiro K.
9. Eur Respir J 2015; 45:577-582; Untreatable tuberculosis: is surgery the aswer? Dara M, Sotgiu G., Zaleskis R., Migliori G.B.

BPCO ASMA OVERLAP BRONCHIETTASIE BPCO INFEZIONI ASMA BPCO ASMA OVERLAP BRONCHIETTASIE BPCO