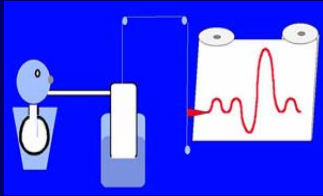
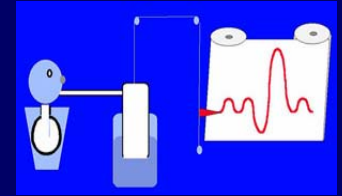


# Malattie dell'Apparato Respiratorio

4° anno, 1° semestre [ aa 2006 - 2007 ]



**Prof. Plinio Carta**



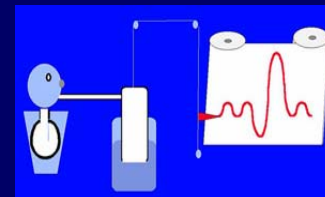
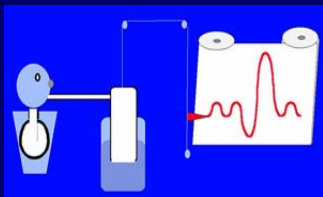
**Servizio di Medicina Preventiva dei Lavoratori  
e di Fisiopatologia Respiratoria**

**Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro**

**Università degli Studi di Cagliari – Policlinico (Blocco G)**

**070 51096313 (mattina) 070 6754090 (sera)**

**e-mail : [cartapl@pacs.unica.it](mailto:cartapl@pacs.unica.it)**



# Malattie dell'Apparato Respiratorio

## *Sindromi Ostruttive*

- *BPCO: [ Bronchite Cronica - Enfisema ]*
- *ASMA BRONCHIALE*

**G**lobal Initiative for Chronic  
**O**bststructive  
**L**ung  
**D**isease



# Definition

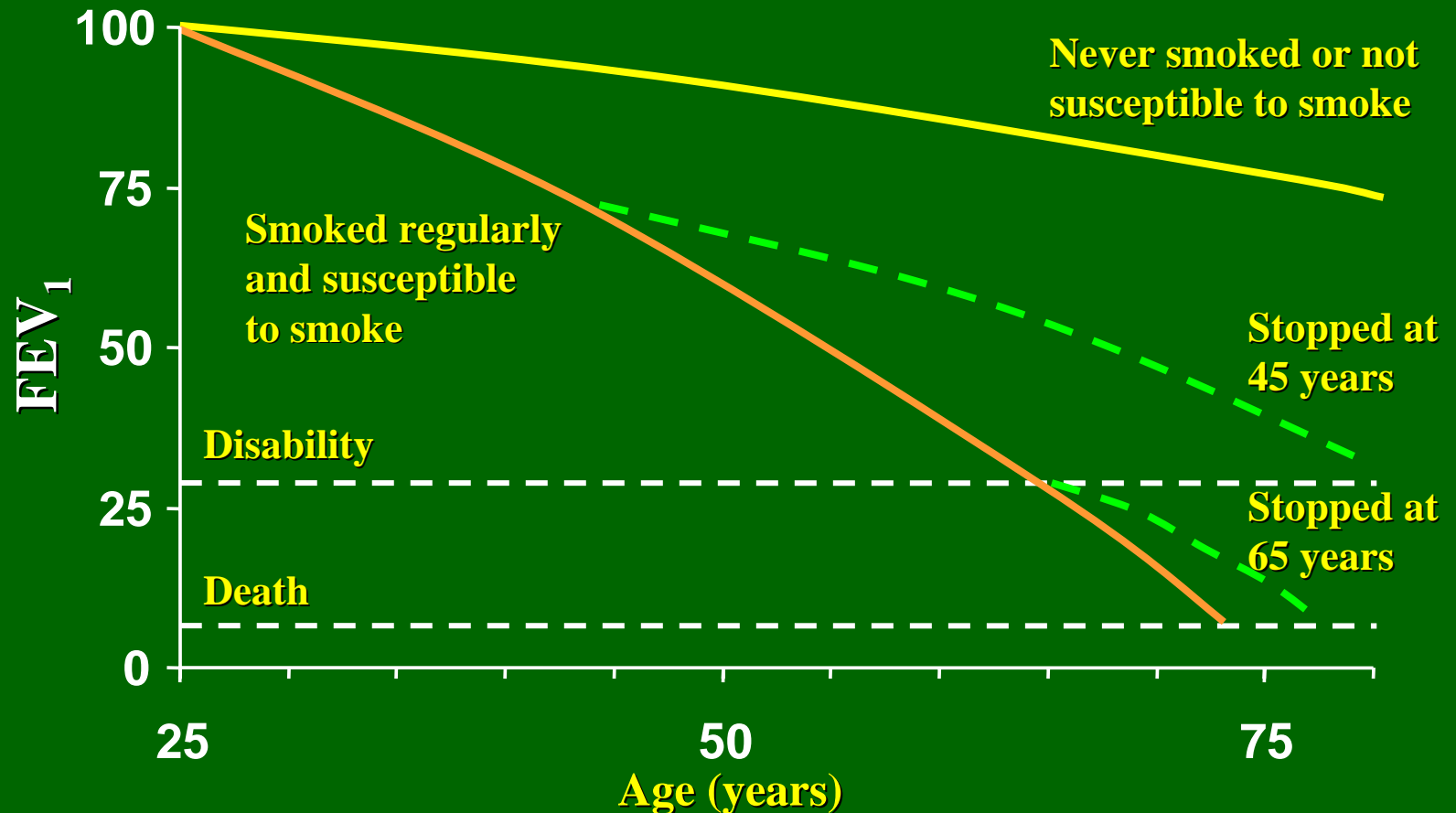
COPD is characterized by airflow limitation that is not fully reversible.

The airflow limitation is usually both progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles and gases

# Environmental risk factors to COPD

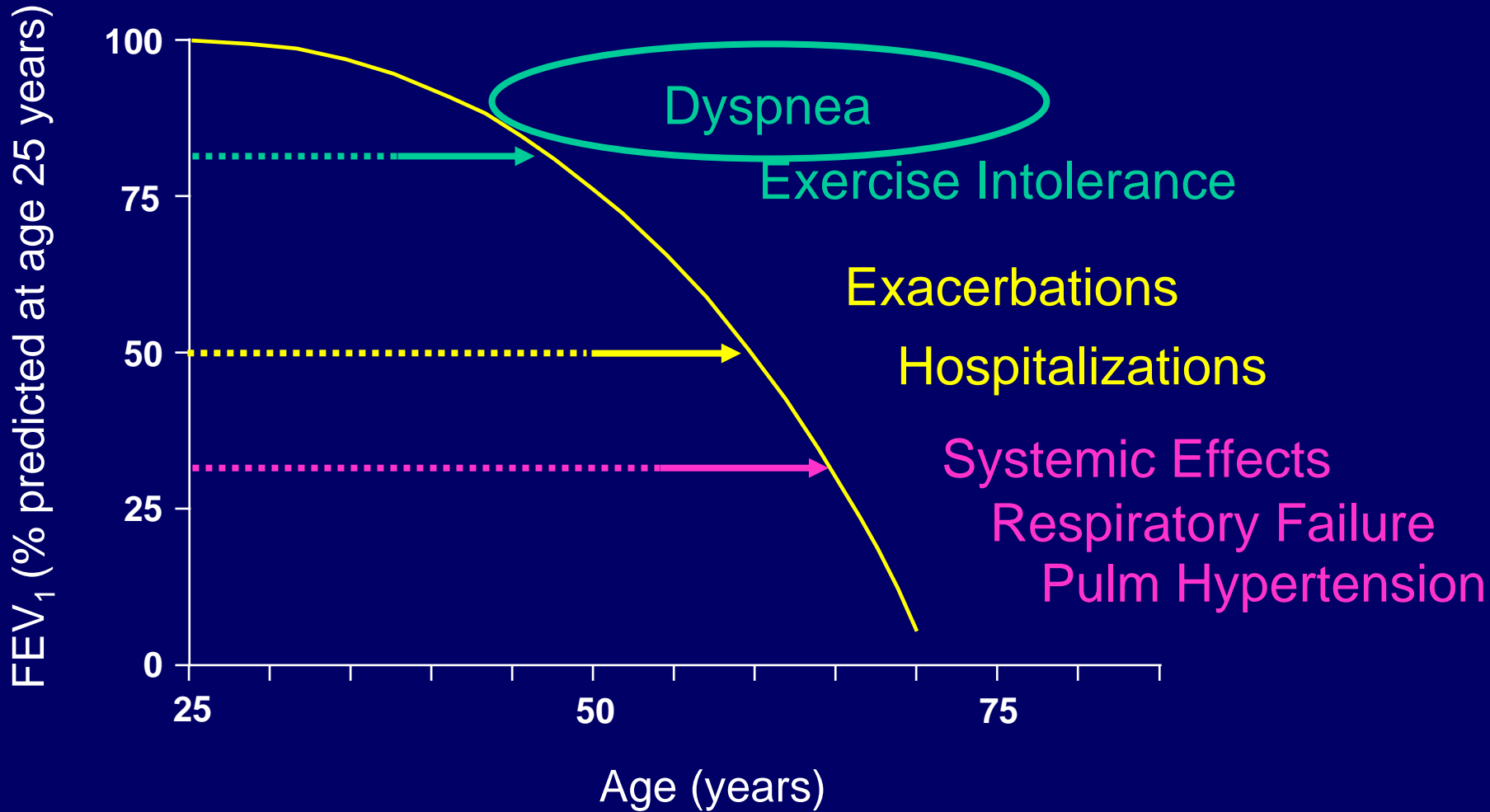
- **Cigarette smoking**
- Occupational dust or gas exposure
- Indoor air pollution
- Low socio-economic status
- Infections

# Smoking and lung function decline

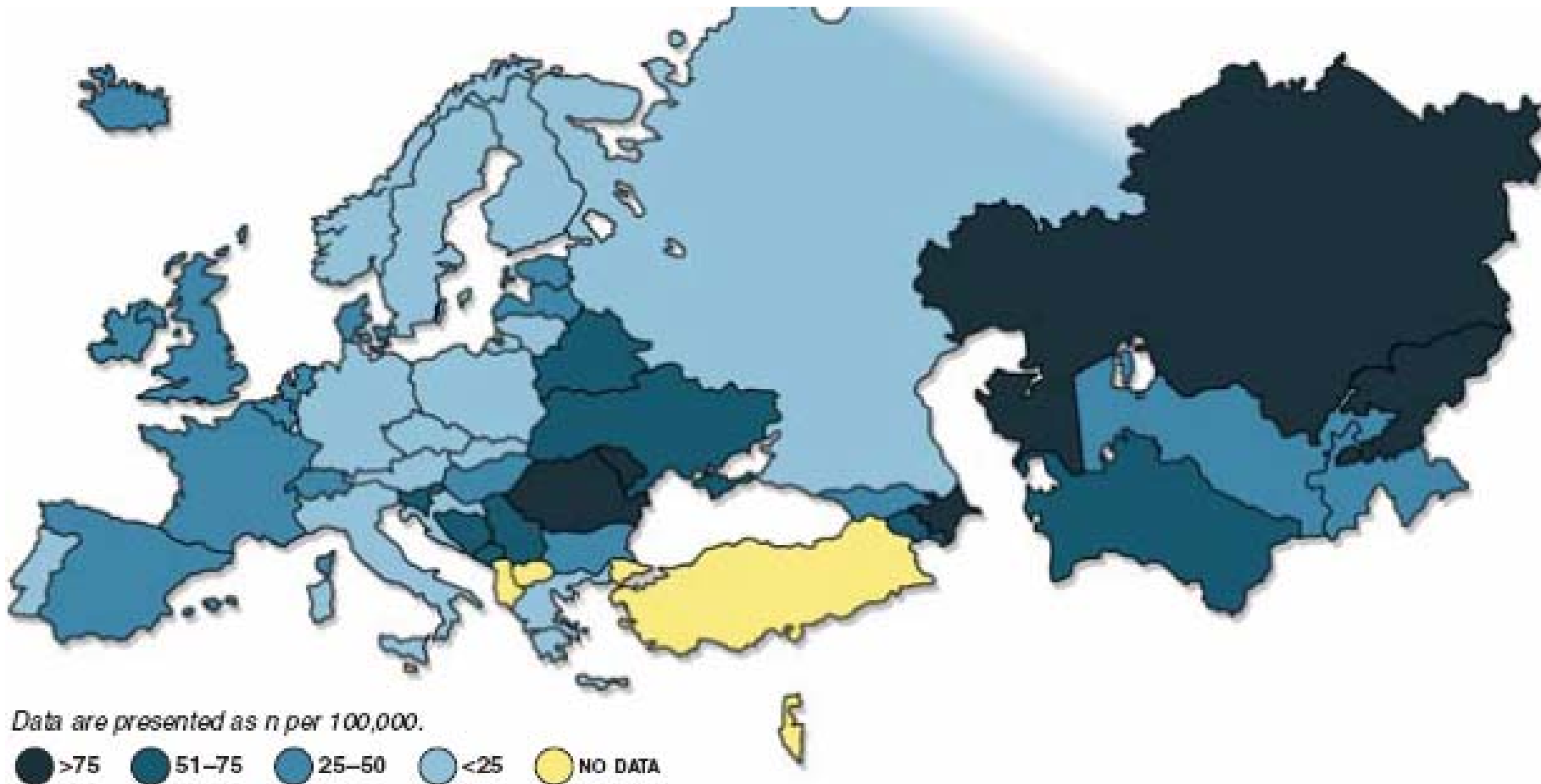


Fletcher and Peto, BMJ 1977, 1, 1645-1648

# History

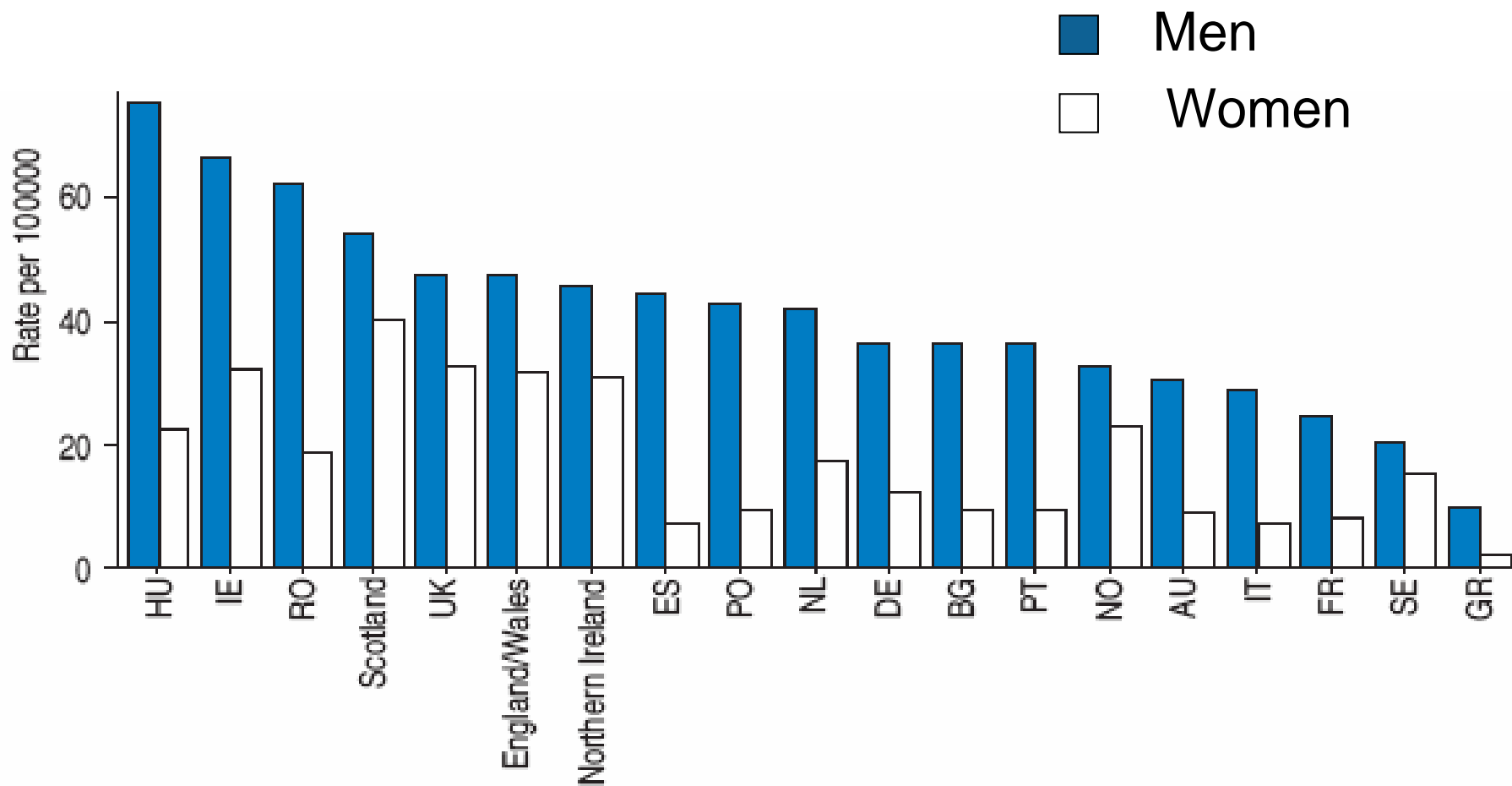


# Mortality of COPD



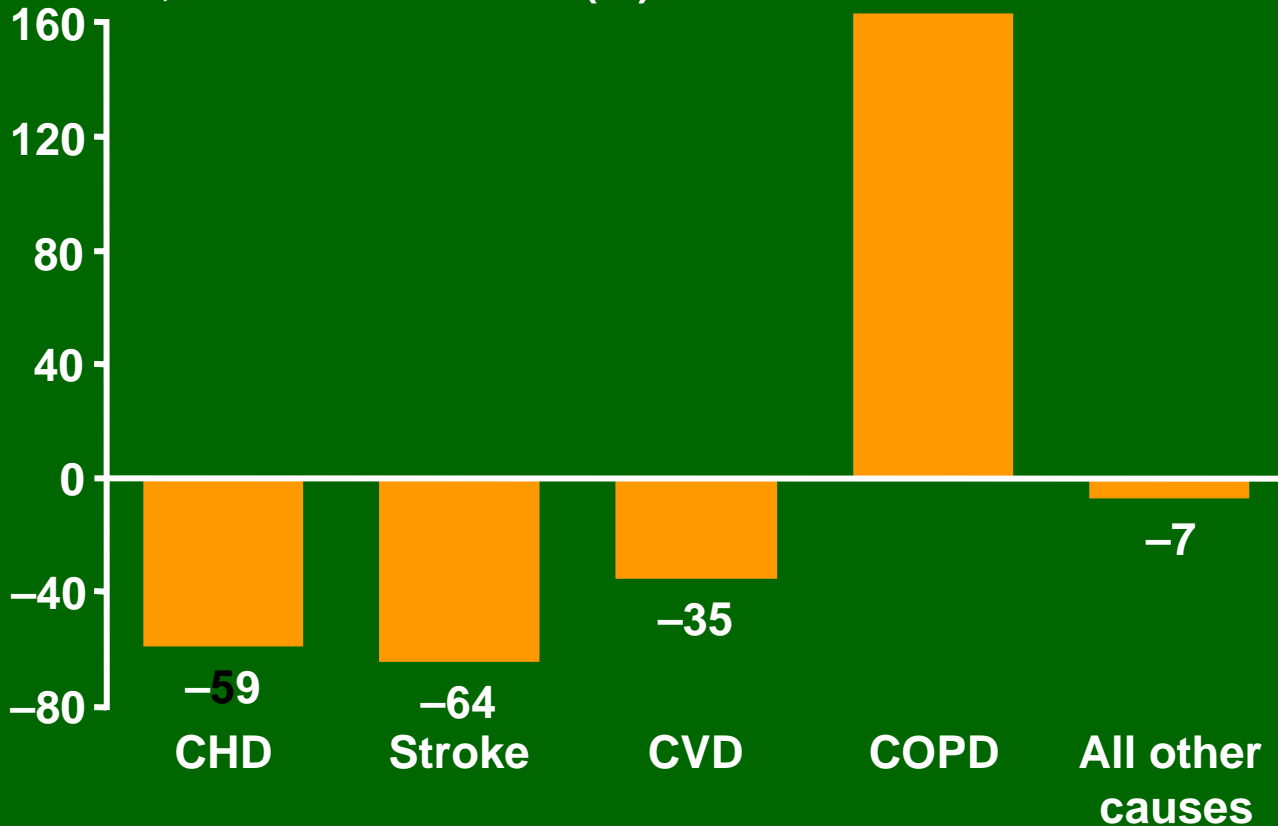


# Mortality of COPD by gender



# COPD is the only major cause of death that has increased significantly in recent years

Change in age-adjusted death rate in USA, from 1965 to 1998 (%)



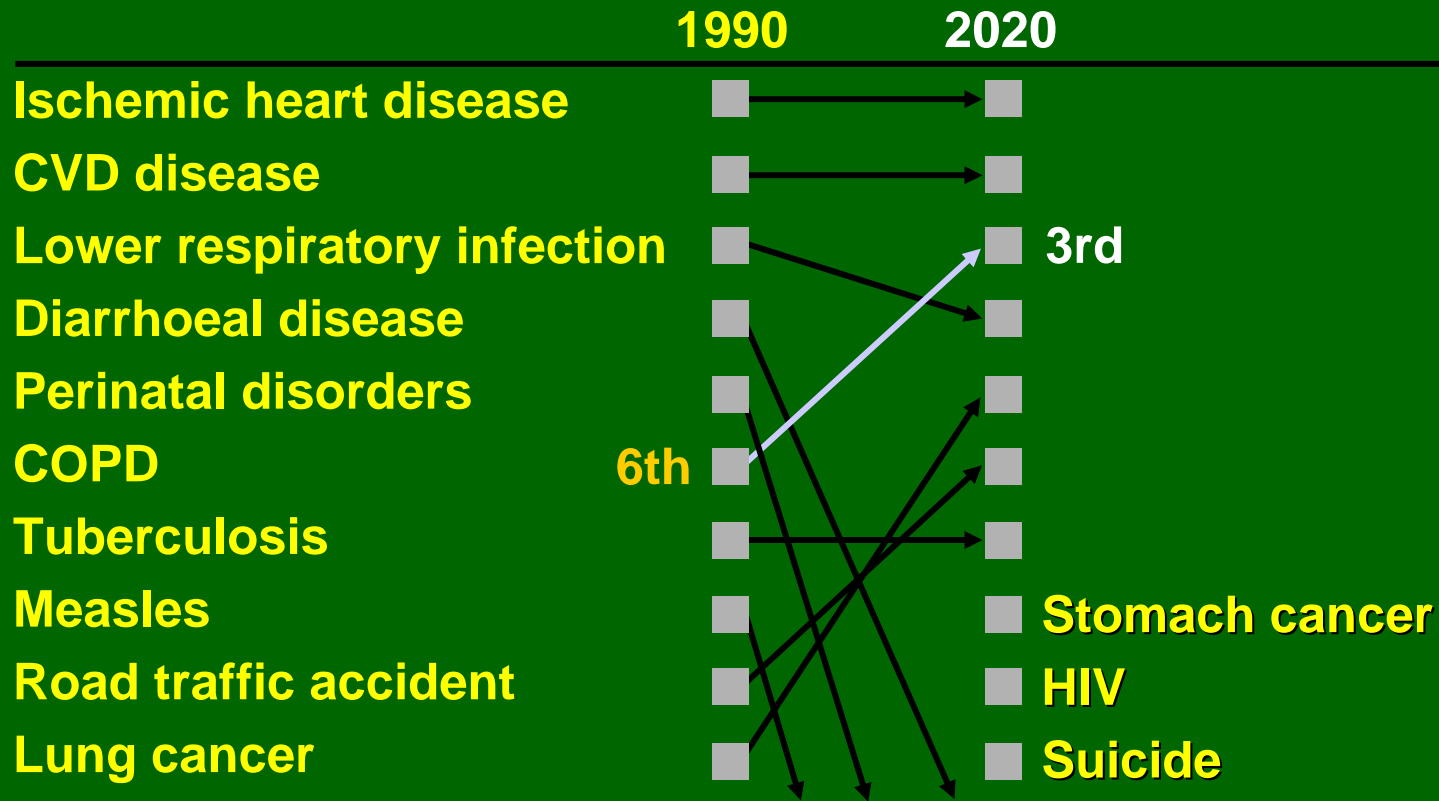
**COPD = chronic obstructive pulmonary disease**

**CHD = coronary heart disease**

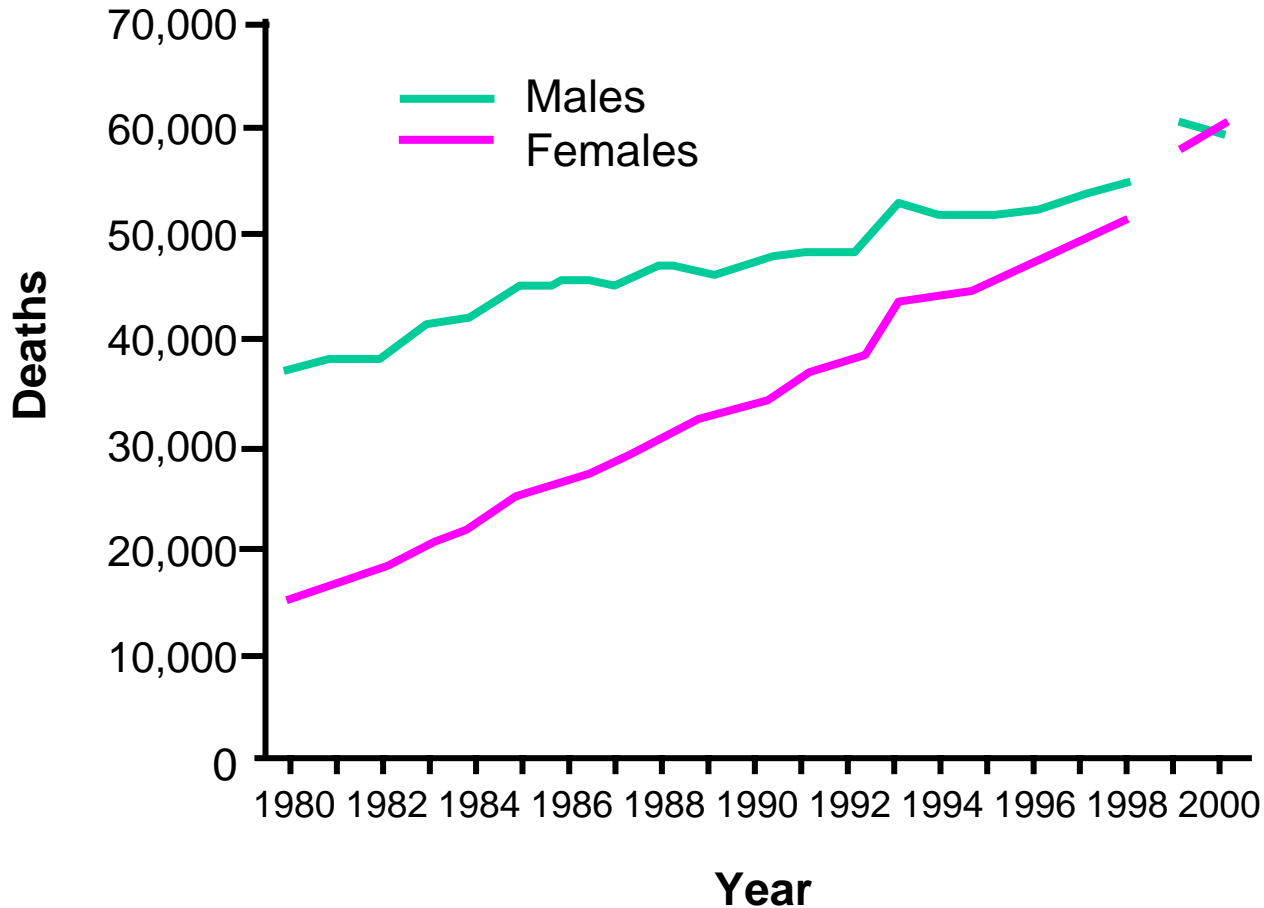
**CVD = cerebrovascular disease**

Adapted from: [www.copdgold.com](http://www.copdgold.com)

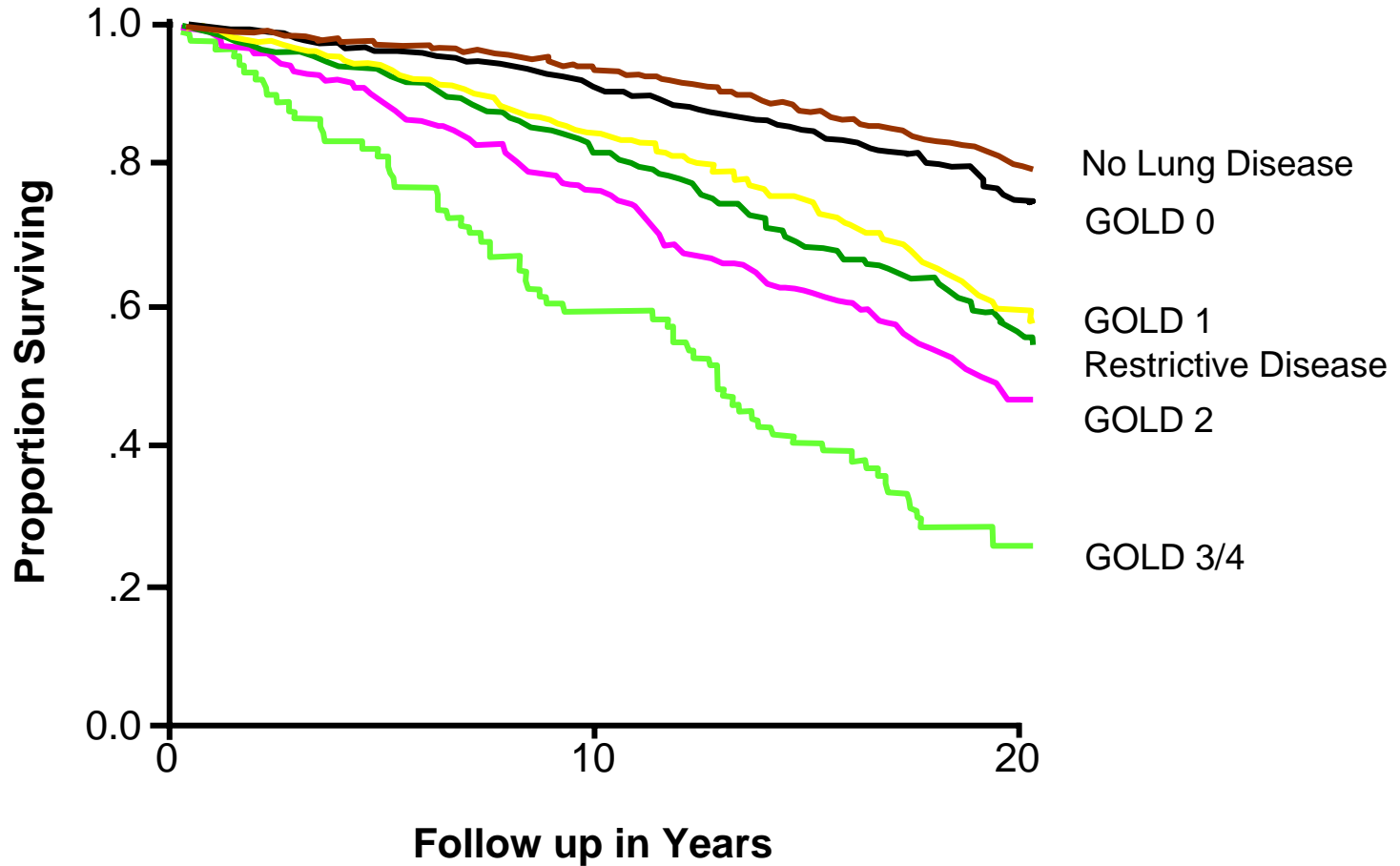
# COPD is projected to be the third biggest killer by 2020



# Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance – U.S. 1971-2000



# Survival by Lung Function Impairment



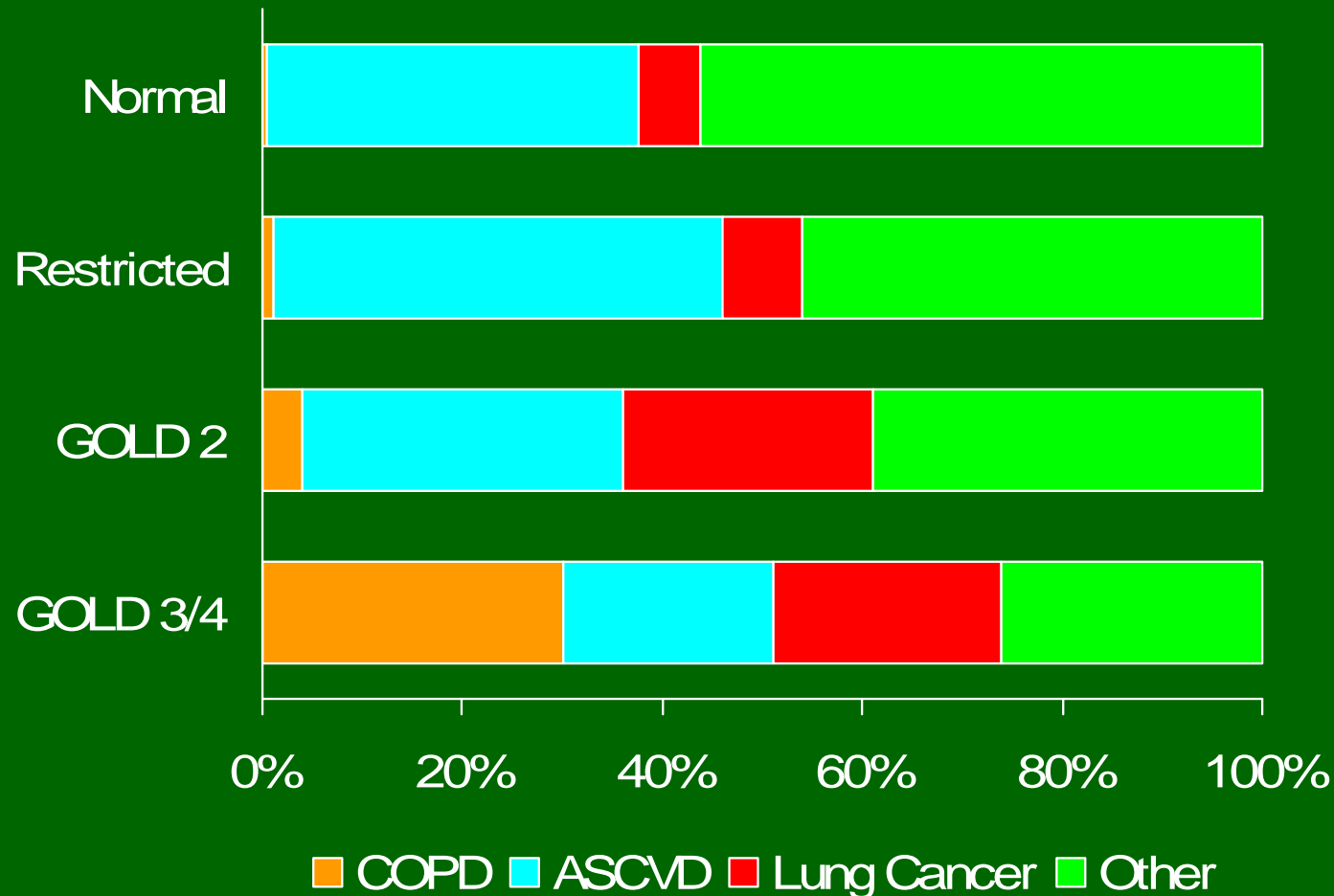
Leading Causes of  
Death in U.S.

- #1. MI
- #2. CA
- #3. CVA
- #4. COPD

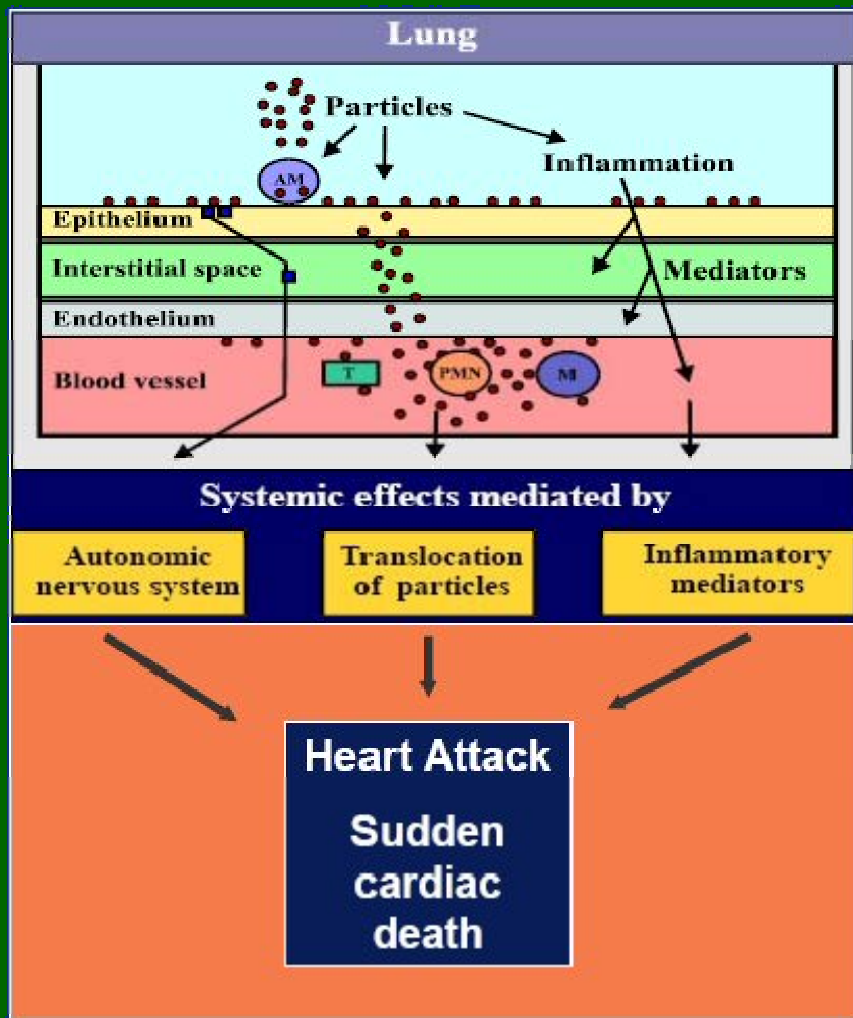


**Cigarette Related Disease  
Leading Causes of  
Death Worldwide 2010**

# What do COPD Patients Die From?



# Inhaled particles: pulmonary and heart co-morbidity

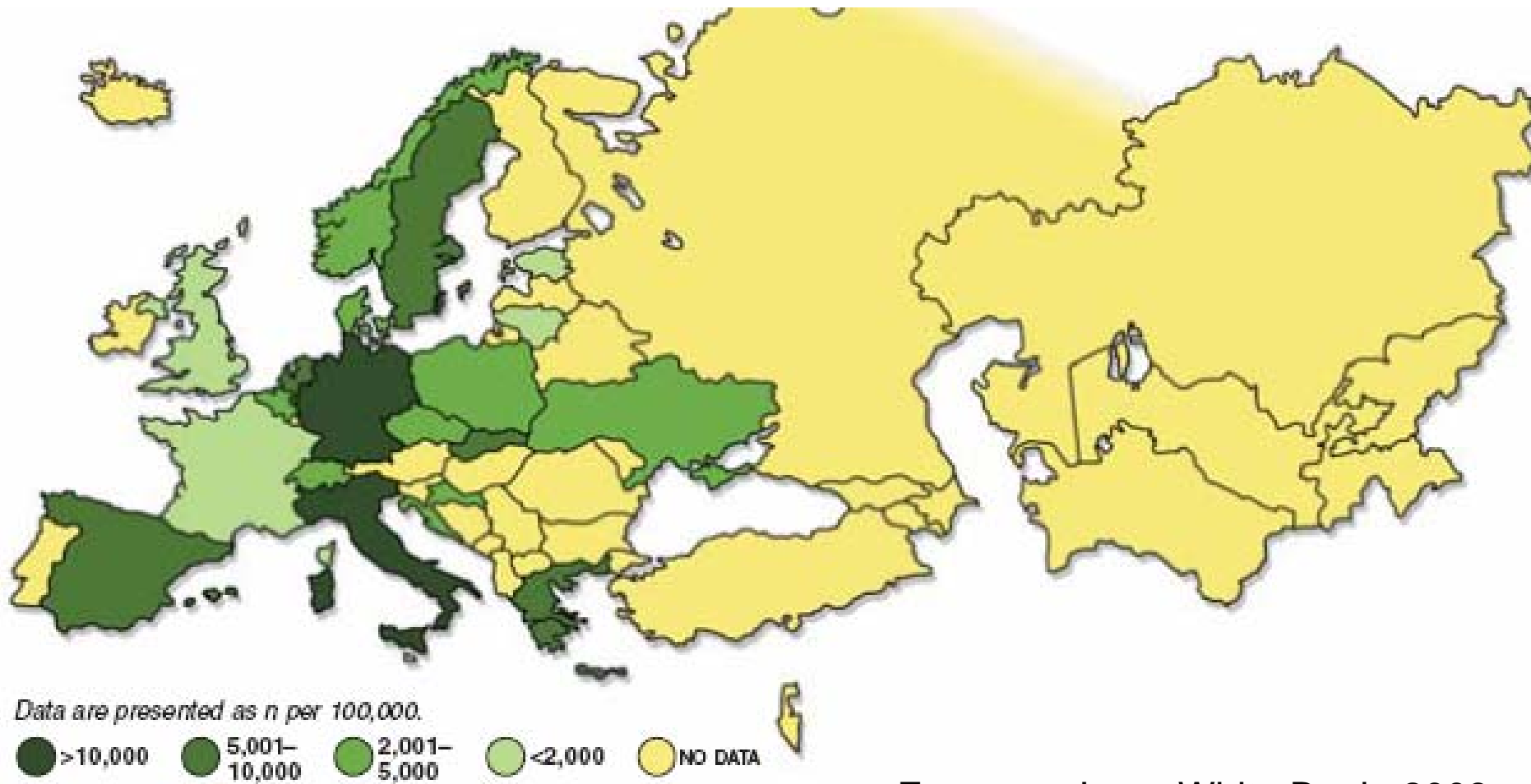


**Lung**  
Inflammation  
Allergy - Sensitization  
Chronic lung diseases

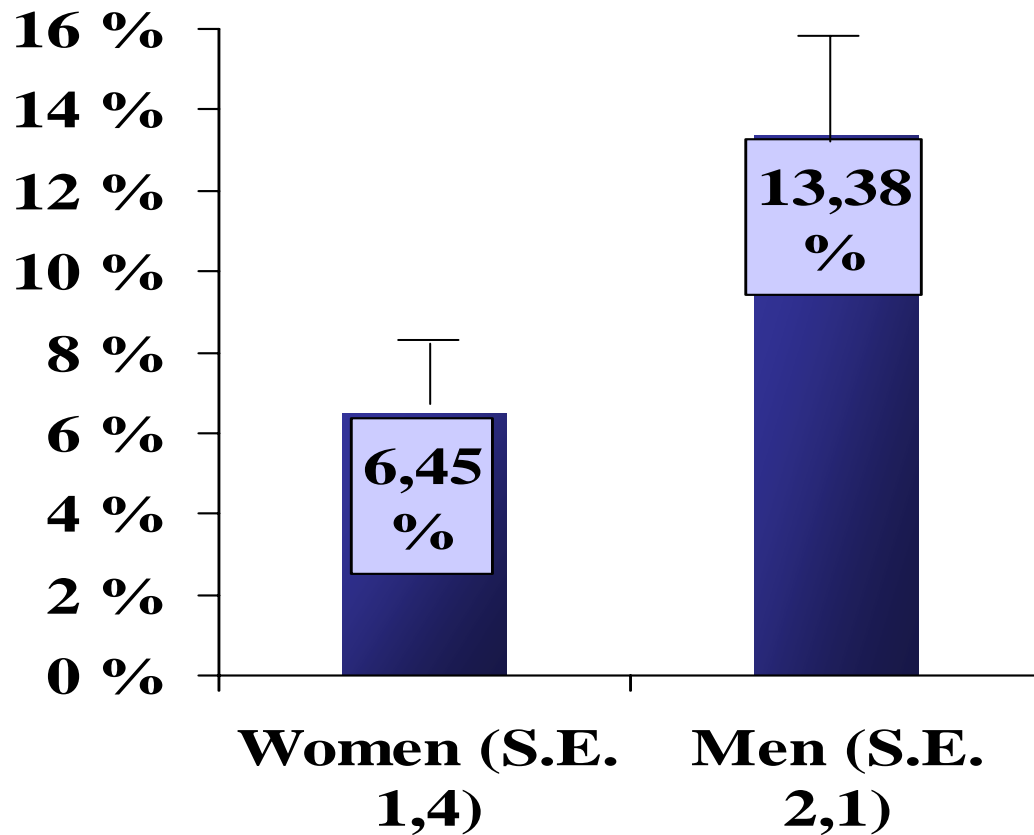
**Cardiovascular Effects of  
Fine and Ultrafine Particles**



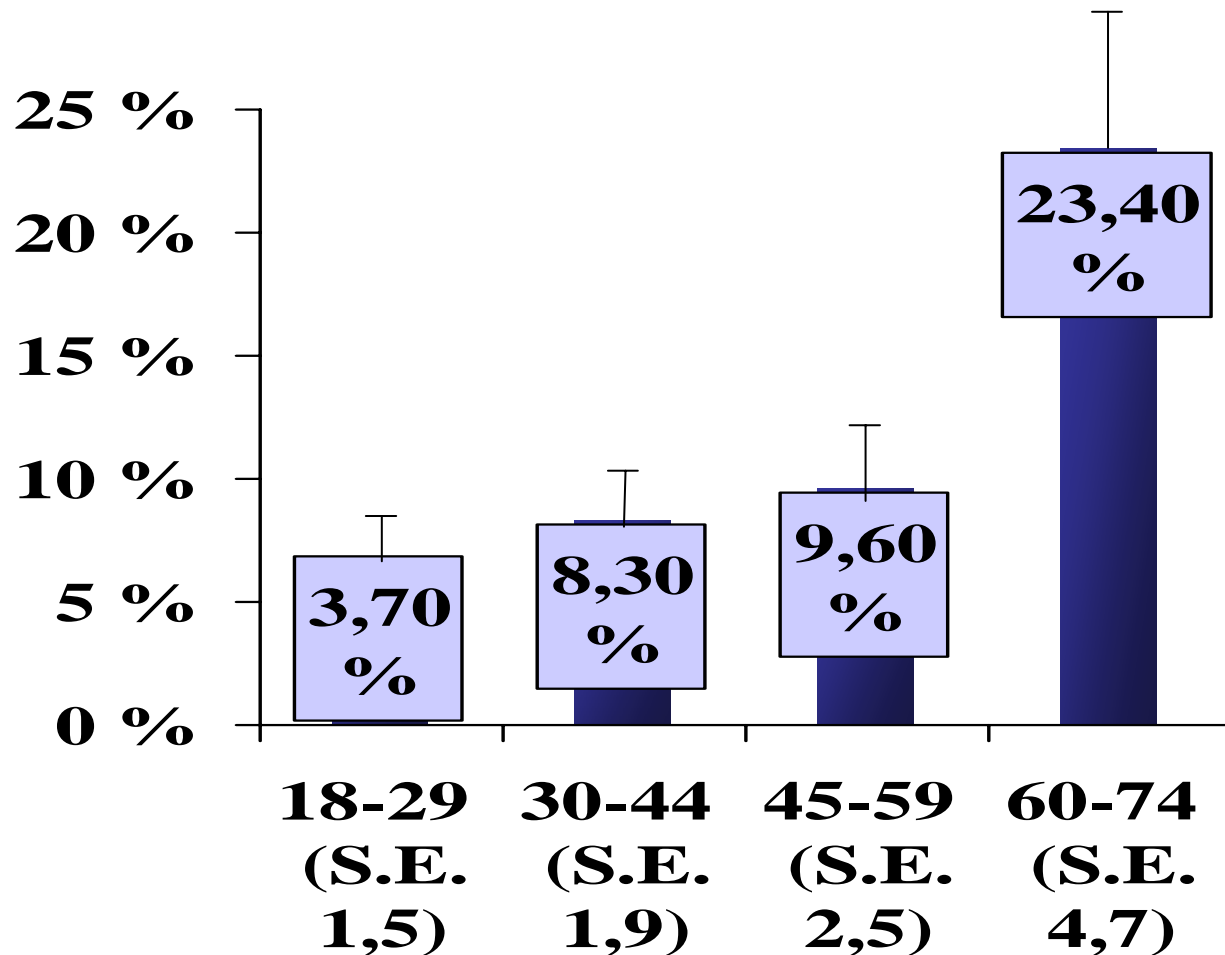
# Prevalence of COPD



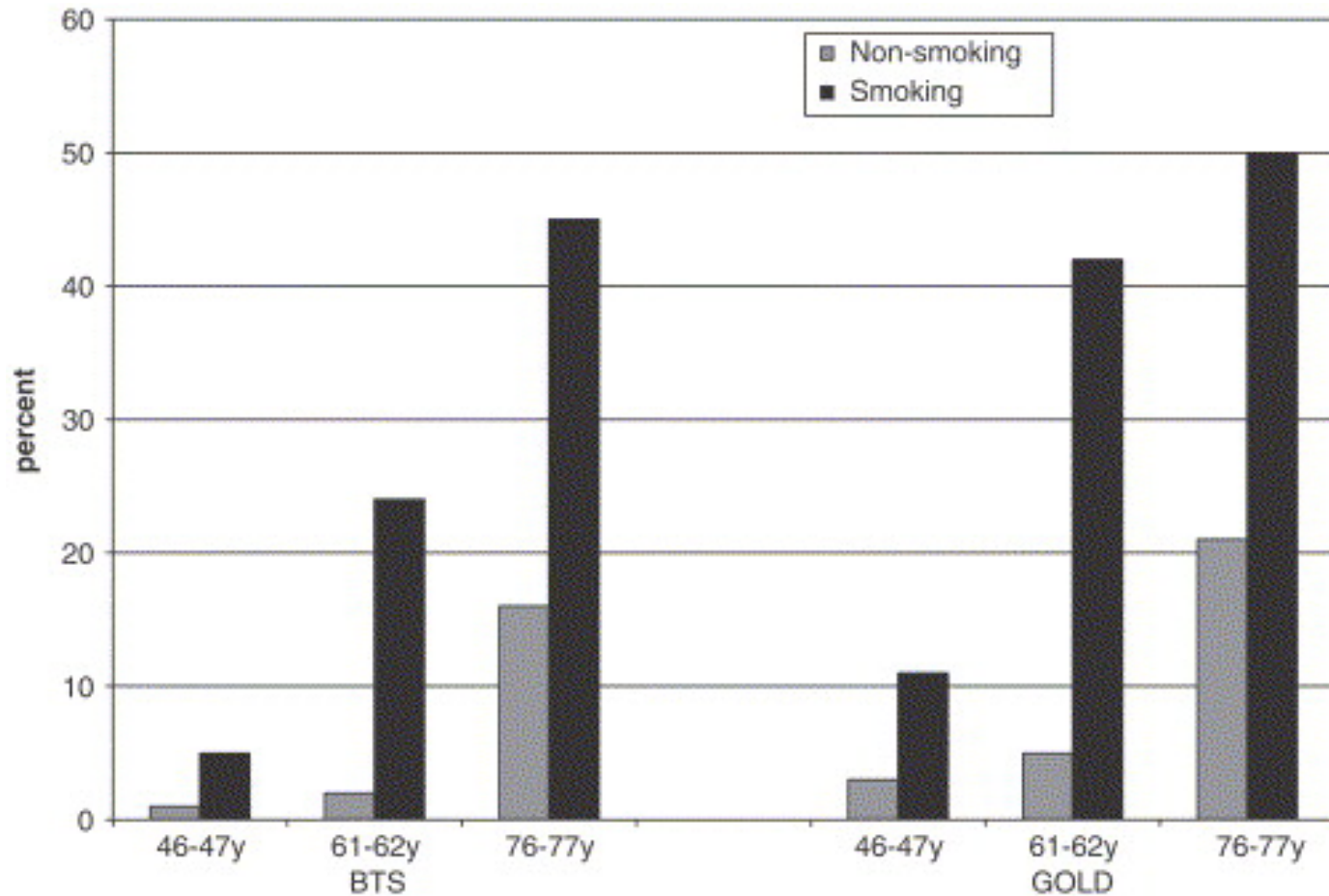
# 9,3 year incidence of COPD by gender (FEV1/FVC<0.7)



# Incidence of COPD by age



# Prevalence of COPD by age and smoking



# Broncopneumopatie Cronico - Ostruttive

BPCO - GOLD - COPD

Patologie infiammatorie-degenerative caratterizzate  
da ostruzione cronica al flusso aereo

**Bronchite Cronica**

**Enfisema**

ostruzione cronica,  
persistente e progressiva

---

▣ **Asma bronchiale**

Allergico (IgE, IgG mediato)  
Intrinseco (irritanti)

[ ostruzione cronica, variabile (reversibile) ]

# Definizioni BPCO

## Bronchite Cronica: diagnosi clinica

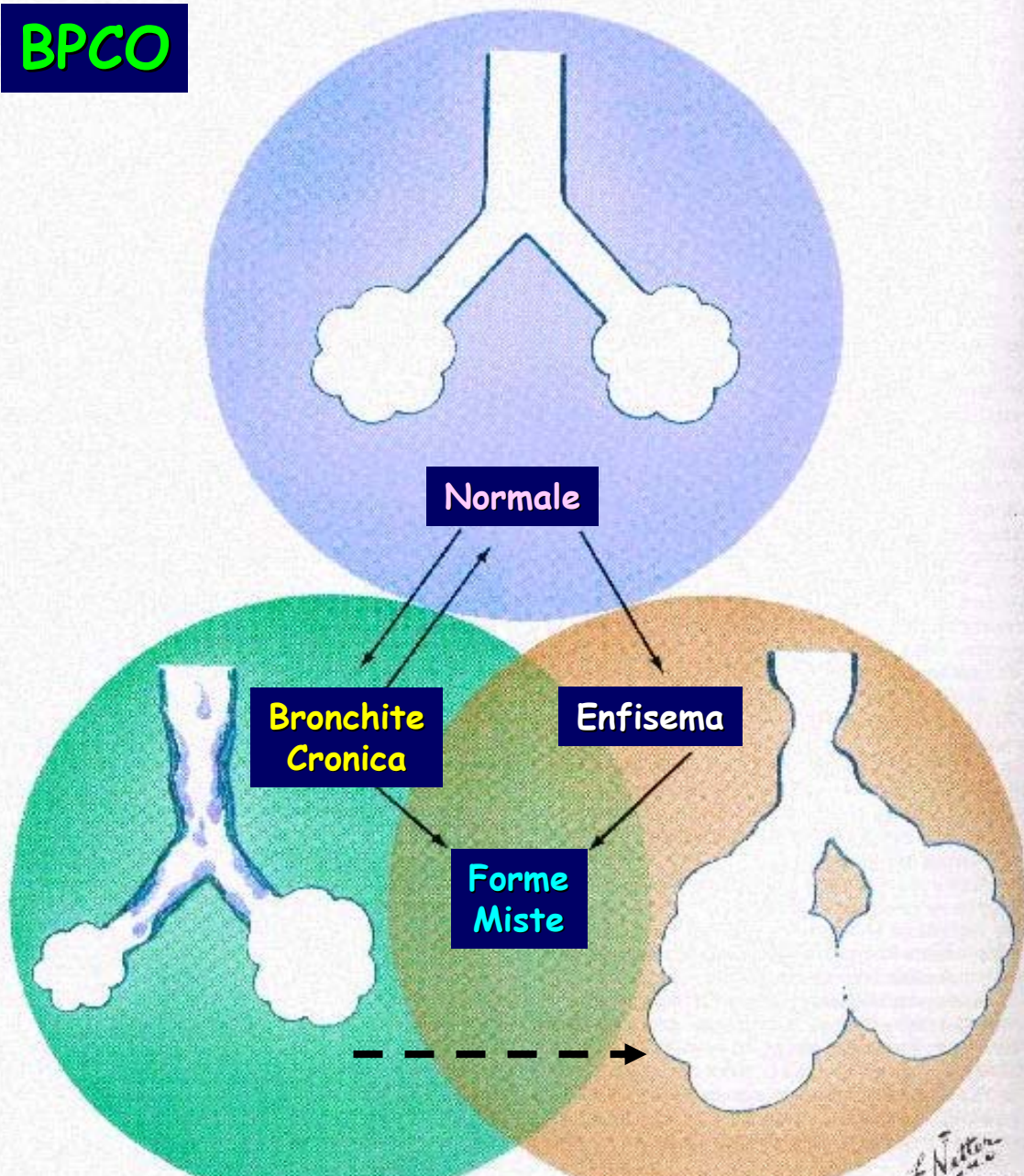
**Tosse** produttiva persistente (abituale) con **escreato** per almeno **3 mesi** consecutivi all'anno per almeno **2 anni** consecutivi

Questionario MRC - CECA

## Enfisema: diagnosi anatomo-patologica

**Slargamento permanente** degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali (**alveoli**) con **distruzione** delle loro pareti

**BPCO**

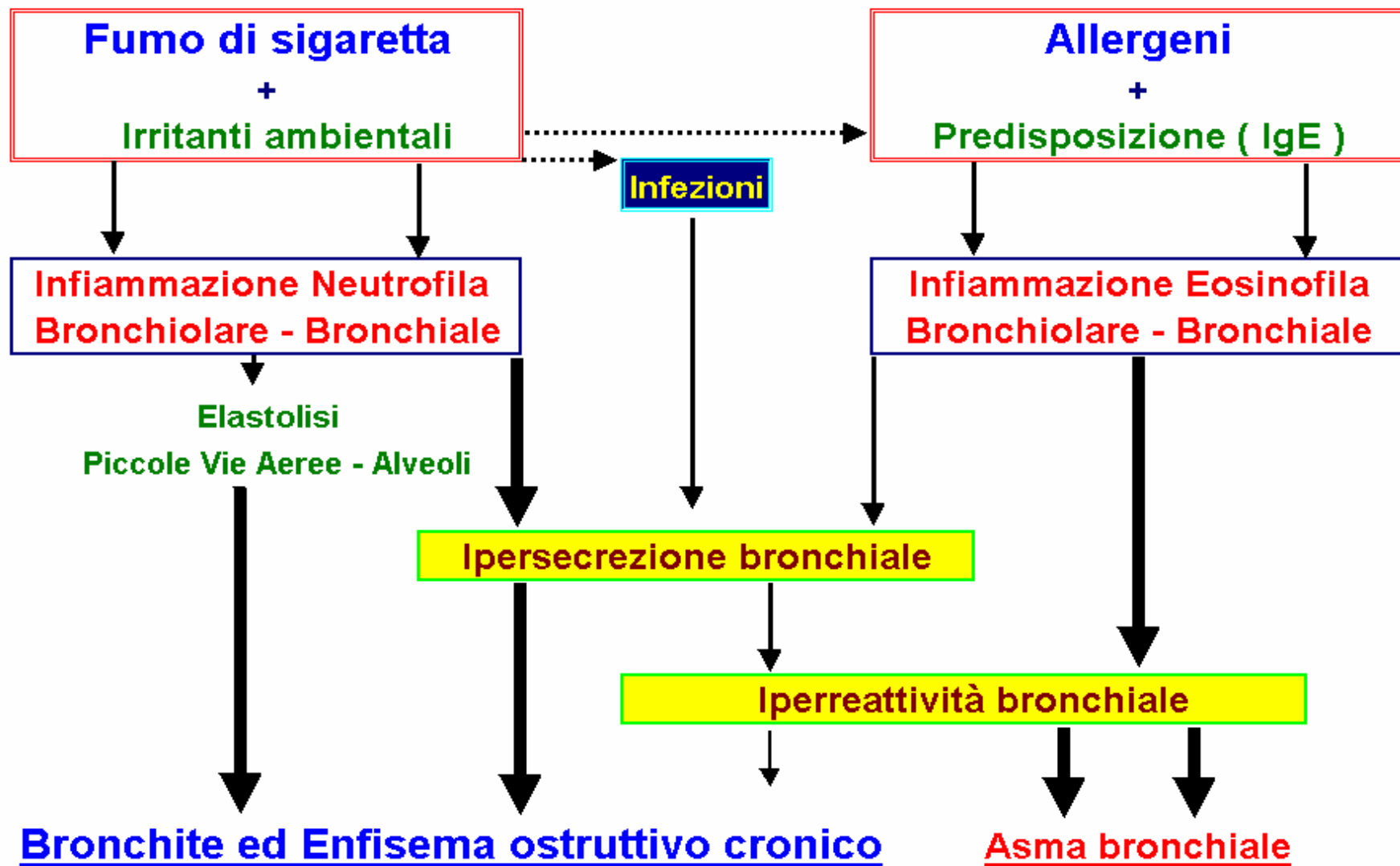


Patologia  
Infiammatoria  
Cronica

Patologia  
Degenerativa  
Cronica

L'enfisema polmonare rappresenta spesso la fase evolutiva del processo infiammatorio cronico primitivamente interessante le vie aeree

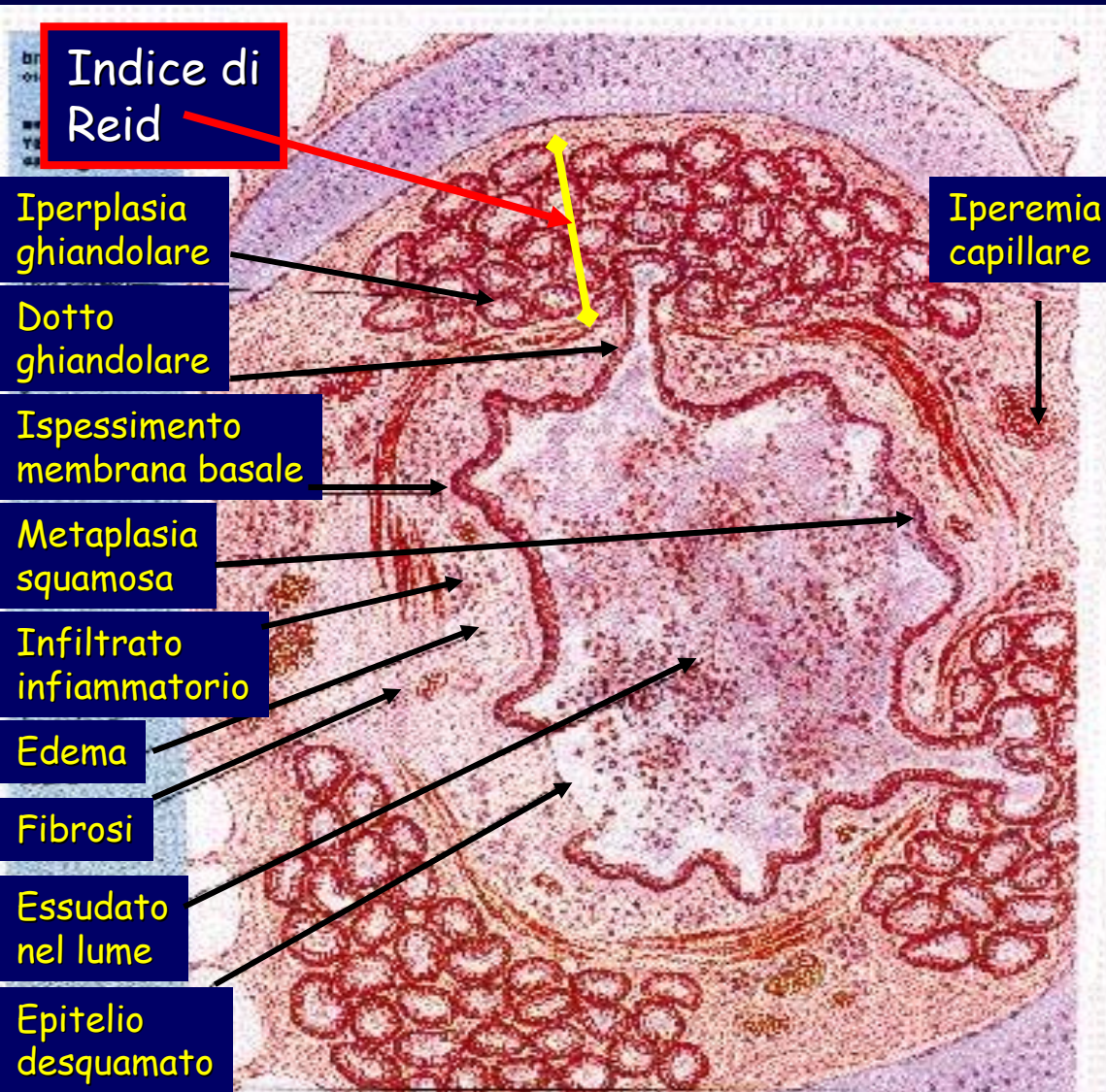
# Schema Eziopatogenesi delle Broncopneumopatie Cronico Ostruttive ( BPCO )



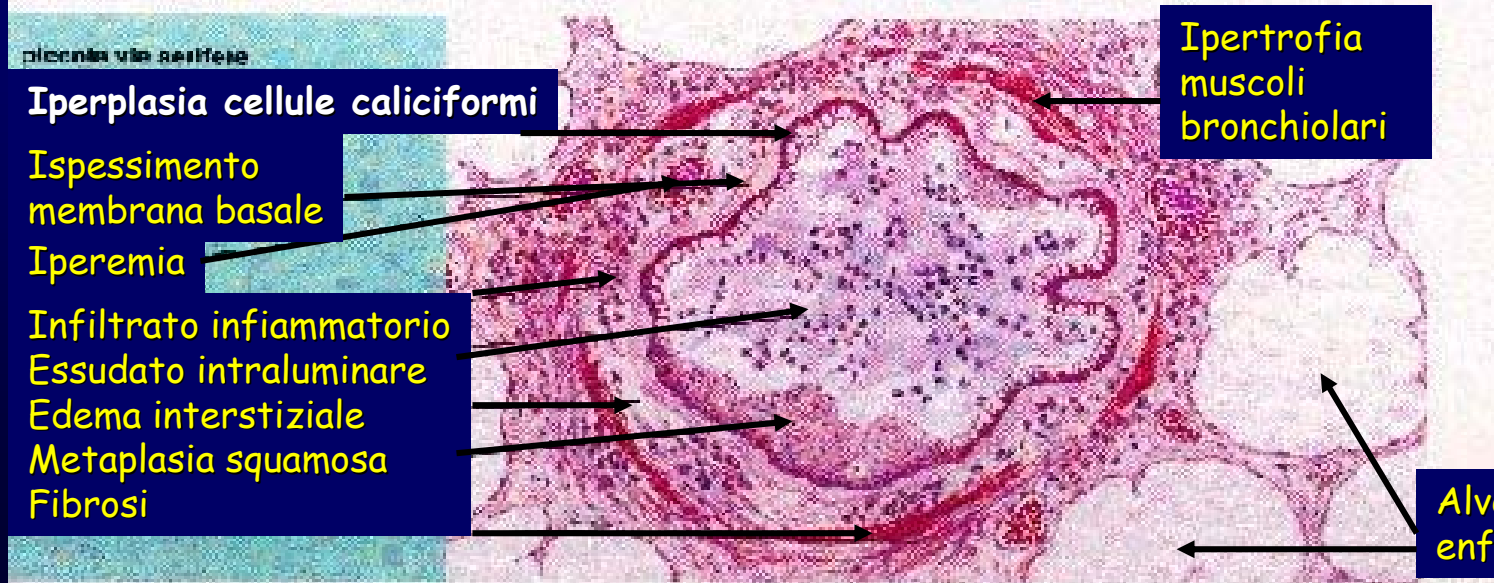
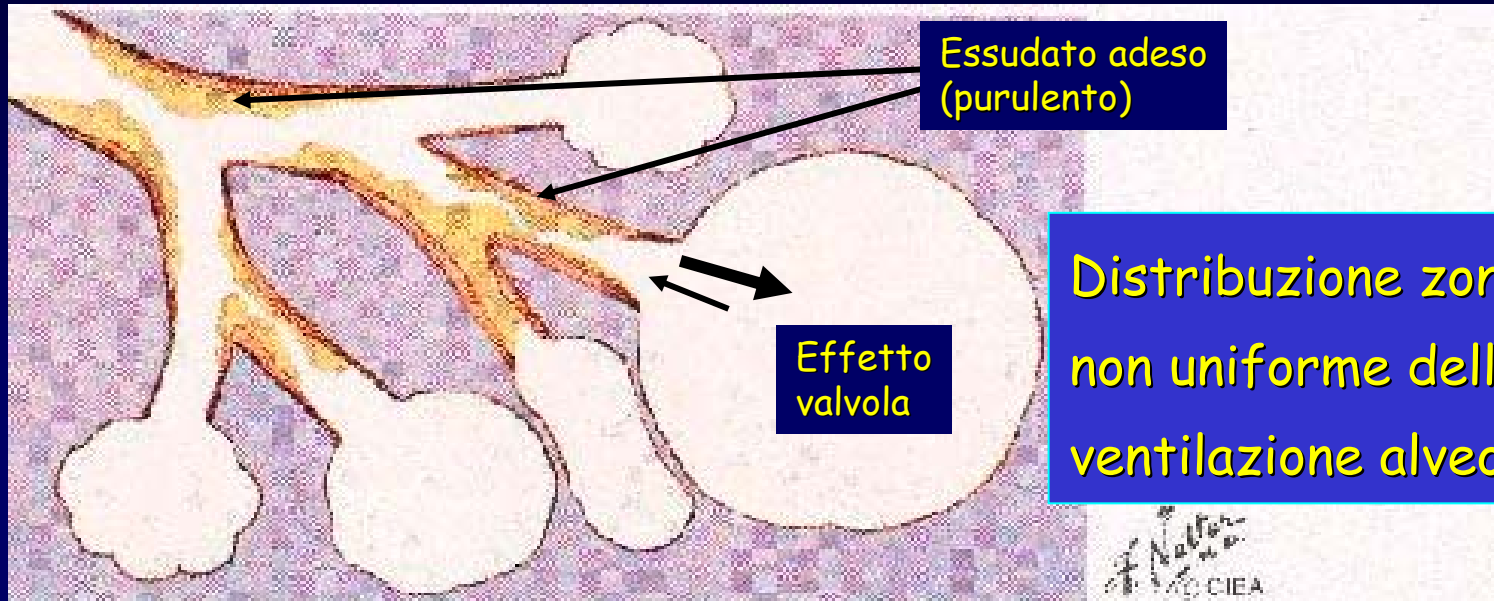


# Bronchite Cronica

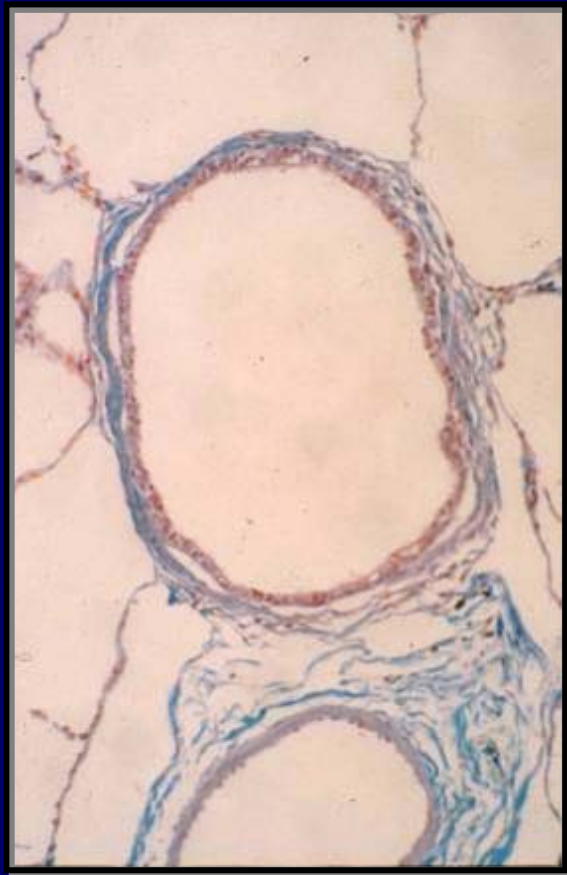
## Anatomia Patologica: Bronchi di grosso e medio calibro



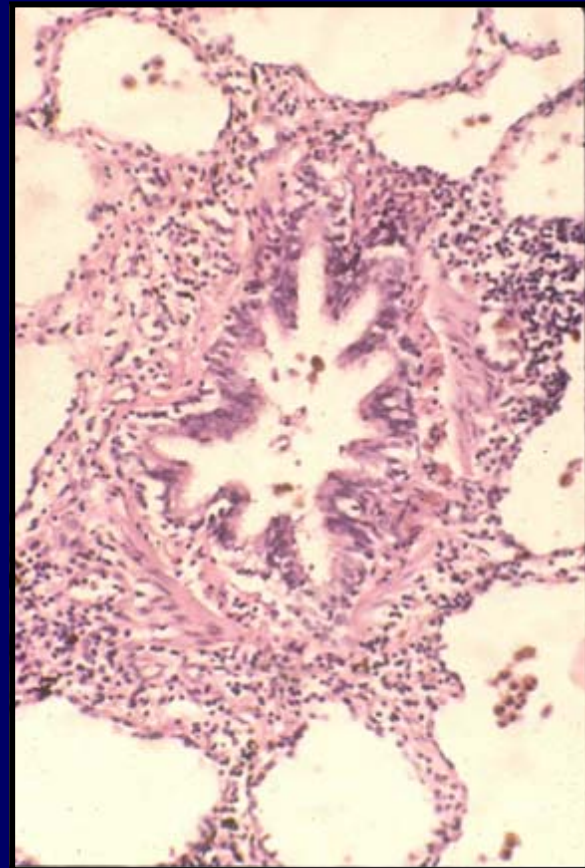
# Bronchite Cronica: Bronchioli



# COPD: Small Airway Abnormalities

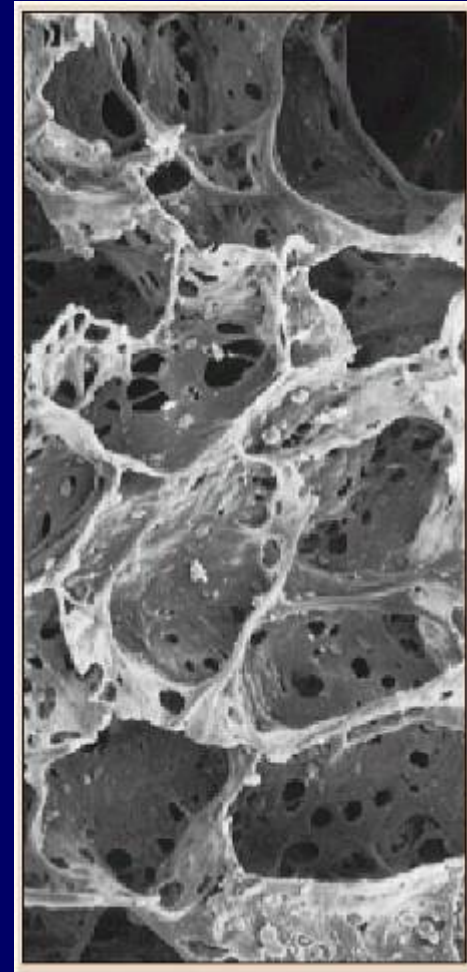
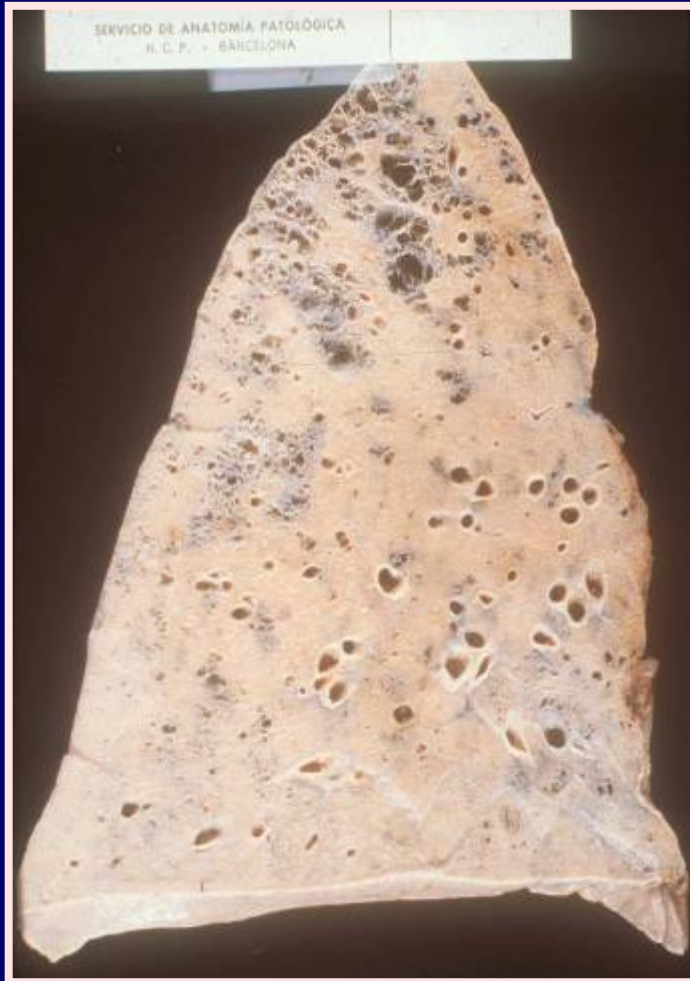


Normal



COPD

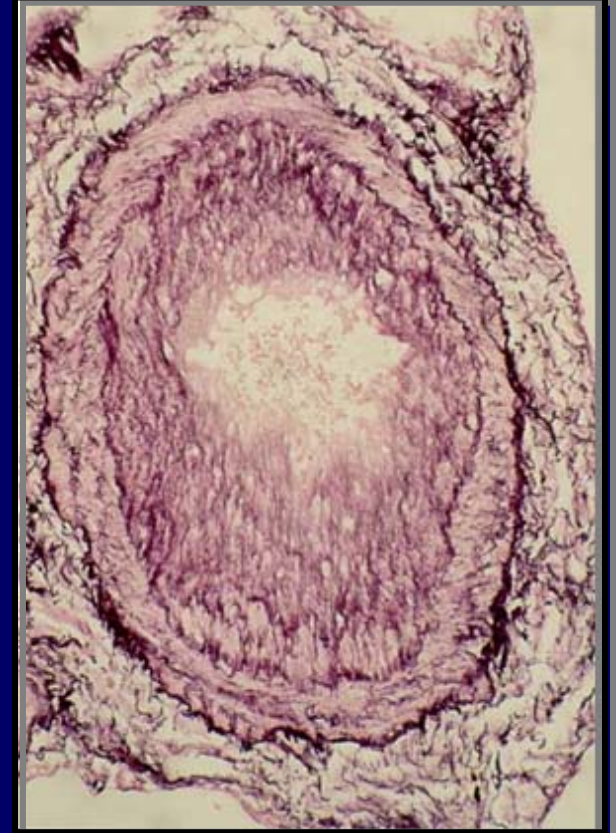
# COPD: Pulmonary Emphysema



# COPD: Pulmonary Vascular Changes

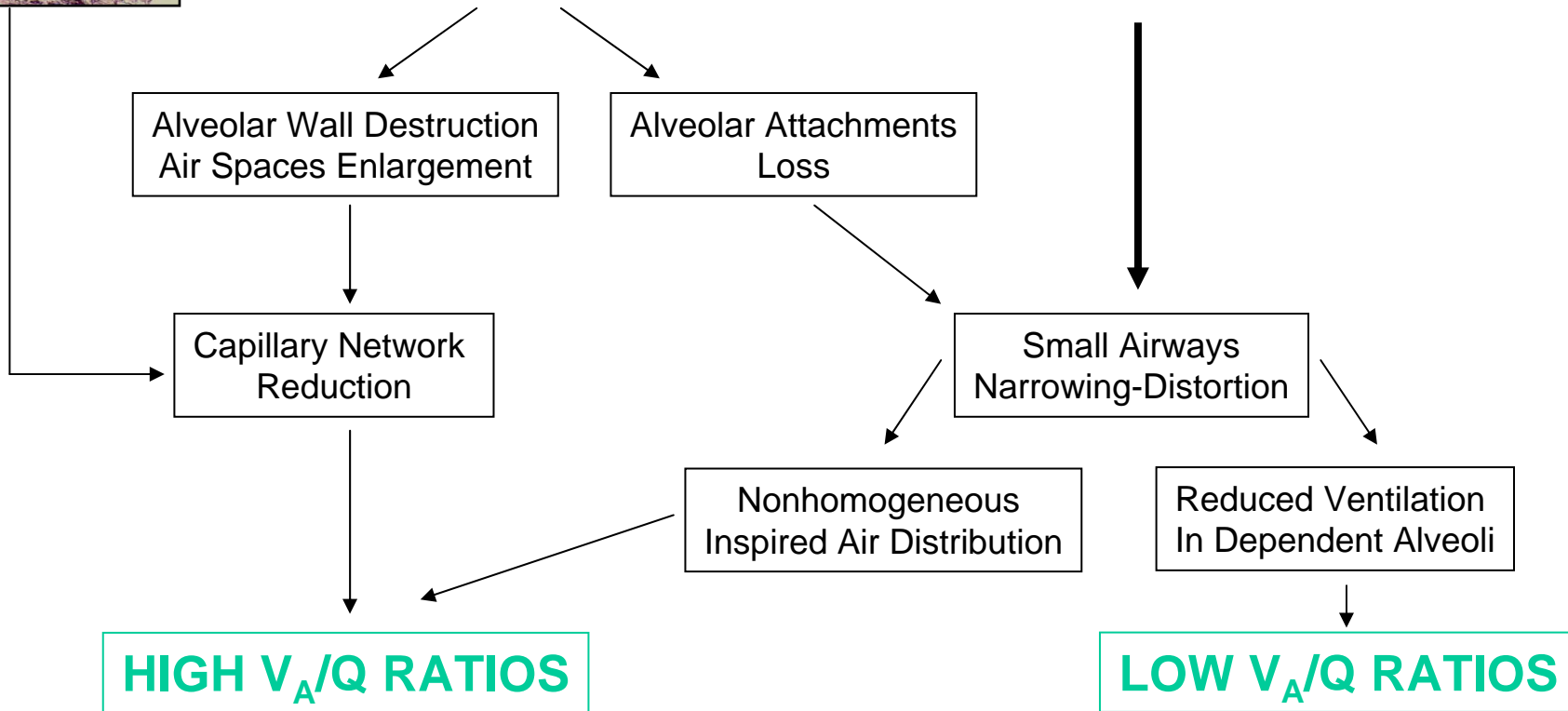
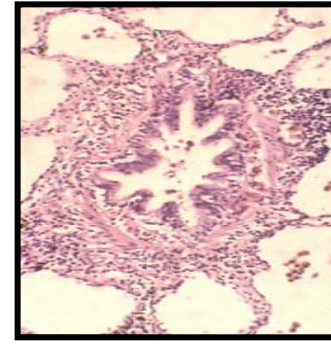
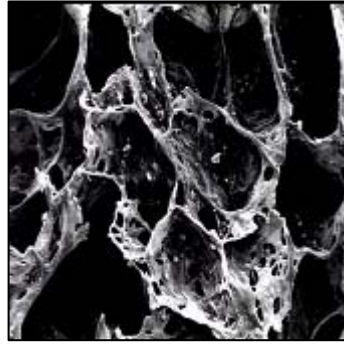


Normal

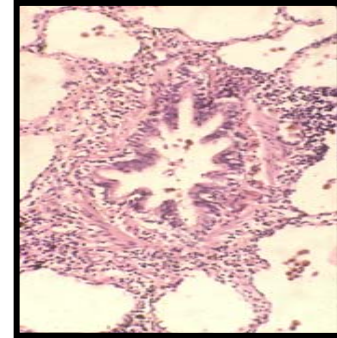
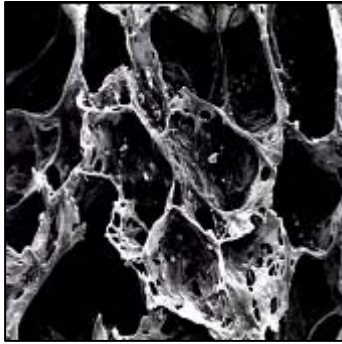


COPD

# COPD: Structure & Function



# COPD:



**AIR TRAPPING-  
LUNG HYPERINFLATION**

**AIRFLOW  
OBSTRUCTION**

**AIRFLOW OBSTRUCTION**

**AIR TRAPPING**

**LUNG HYPERINFLATION**

**Tab. 12.1 - Fattori di rischio per bronchite cronica e BPCO e relativa importanza.**

FATTORE DI RISCHIO	IMPORTANZA
■ Fumo di sigaretta	Principale fattore di rischio
■ Fumo passivo	Di minore importanza ma non trascurabile specie per la grande rilevanza in età infantile
■ Inquinamento ambientale	Principale fattore di rischio dopo il fumo di sigarette
■ Sesso, razza, condizione socioeconomica	Morbilità e mortalità inversamente correlate allo stato socioeconomico
■ Deficit $\alpha_1$ -antitripsina	Nei soggetti con genotipo PiZZ è certa la correlazione con enfisema polmonare
■ Infezioni delle vie respiratorie	Esistono pareri contrastanti per quelle del bambino; nell'adulto sono la causa principale di riacutizzazione
■ Iperreattività bronchiale	Possibile fattore predisponente



# Storia naturale delle BPCO

Fumo di tabacco

Inquinanti atmosferici

Lesioni irritative croniche delle vie aeree

Ipersecrezione mucosa e broncospasmo vie aeree distali

Ostruzione bronchiale reversibile

Infezioni bronchiali ricorrenti

Malattia Piccole Vie Aeree

Fase pauci-sintomatica

Ostruzione bronchiale irreversibile

Persistenza lesioni irritative

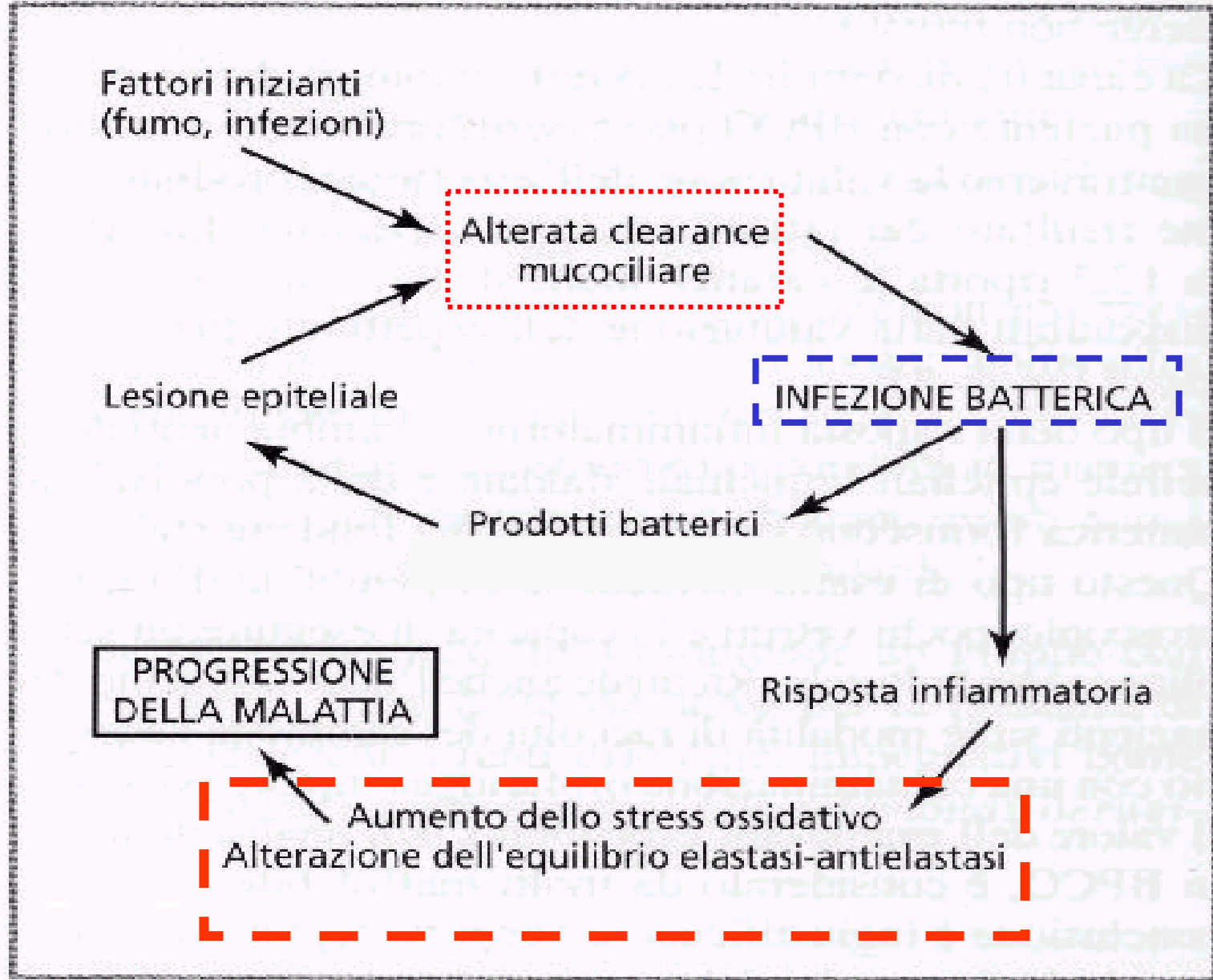
Bronchite Cronica

Persistenza infezioni ricorrenti

Distruzione bronchioli respiratori

Bronchite Cronica e enfisema centrilobulare

- Bronchite cronica semplice
- APVA
- Bronchite cronica ostruttiva



**Fig. 12.2** - *Ipotesi del circolo vizioso e del ruolo delle infezioni.*

## Radicali Liberi Ossidanti:

atomi o molecole con un elettrone spaiato nell'orbita esterna con caratteristiche di elevata reattività in quanto tendono ad appaiare l'elettrone spaiato con altro prelevato da altre molecole che diventano anch'esse radicali liberi

- **Prodotti normalmente in piccole quantità a livello cellulare**

- **Normalmente antagonizzati dagli antiossidanti**

Intracellulari: Superossido Dismutasi, Catalasi, Glutatione Perossidasi

Di membrana: *scavenger* (Vitamine E, C)

Interstiziali: bilirubina, metionina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina

Radicali liberi in eccesso

[ Deficit antiossidanti ]

Apporto esogeno (fumo, O<sub>2</sub>, Nox, alimenti)

Produzione endogena (infiammazione)

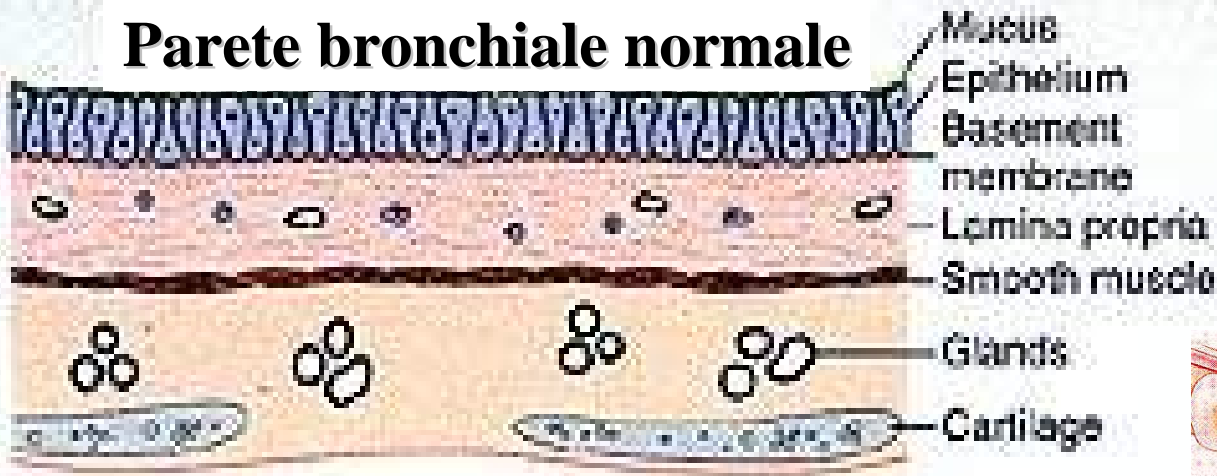


- 1) interazione con i lipidi di membrana (attivazione ciclo- e lipoossigenasi)
- 2) interazione con cellule (macrofagi, epitelio, endotelio) con chemiotassi e attivazione di cellule fagocitarie e PMN che rilasciano ROS, enzimi proteolitici e mediatori dell'infiammazione
- 3) inattivazione di anti-proteasi (alfa-1-antitripsina)

# Patologie da ossidanti

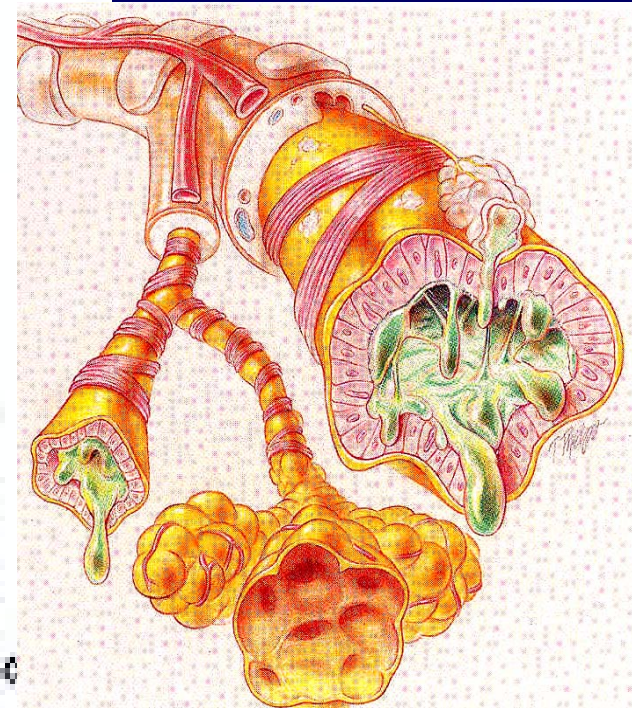
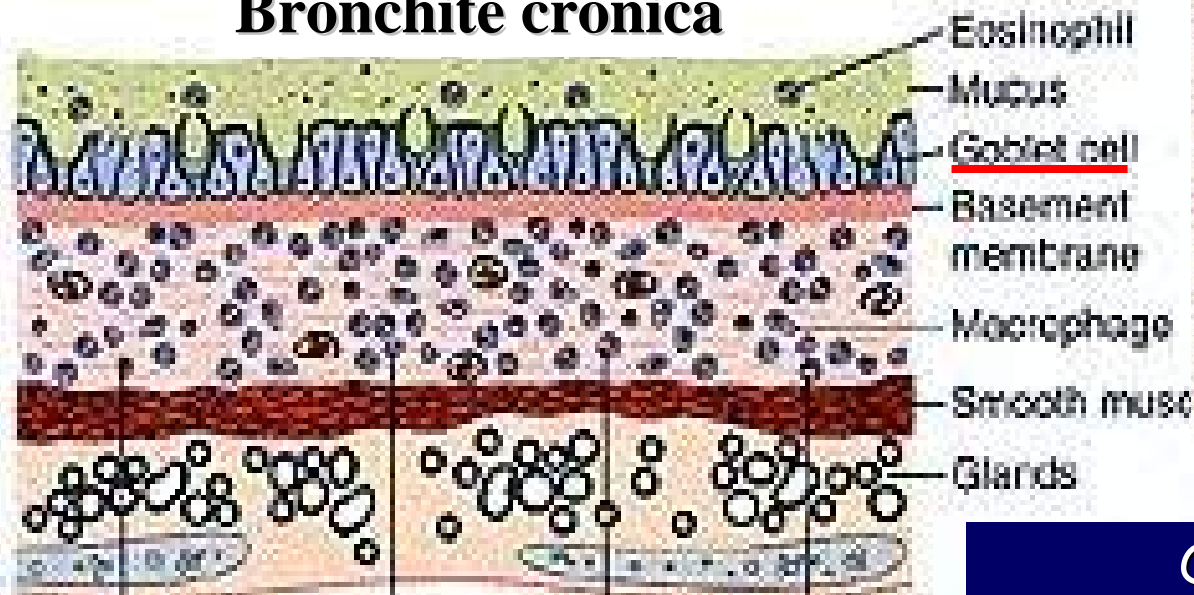
- **Tossicità da Ossigeno (per  $FIO_2 > 50\%$ ) [ ROS ]**  
danno diretto sull'endotelio e mediato dall'infiammazione
  - **Tossicità da Ozono ( $O_3$ ) [ inquinamento ambientale ]**  
ossidante diretto e sorgente di altri ossidanti (livello bronchiolare)
  - **Tossicità da NOx: danno prevalentemente bronchiolare**
  - **Tossicità da radiazioni ionizzanti: ROS a livello citoplasmatico e nucleare (DNA)**  
[ Danno ai Pneumociti I  $\rightarrow$  Proliferazione pneumociti II  $\rightarrow$  Fibrosi ]
  - **Tossicità da farmaci:** Bleomicina, Amiodarone (DNA), Antibiotici
- **Tossicità da infiammazione:** liberazione di ROS dai PMN e piastrine con danni endoteliali ed epiteliali

## Parete bronchiale normale



$$\text{Flusso} = \Delta P / R_{aw}$$

## Bronchite cronica

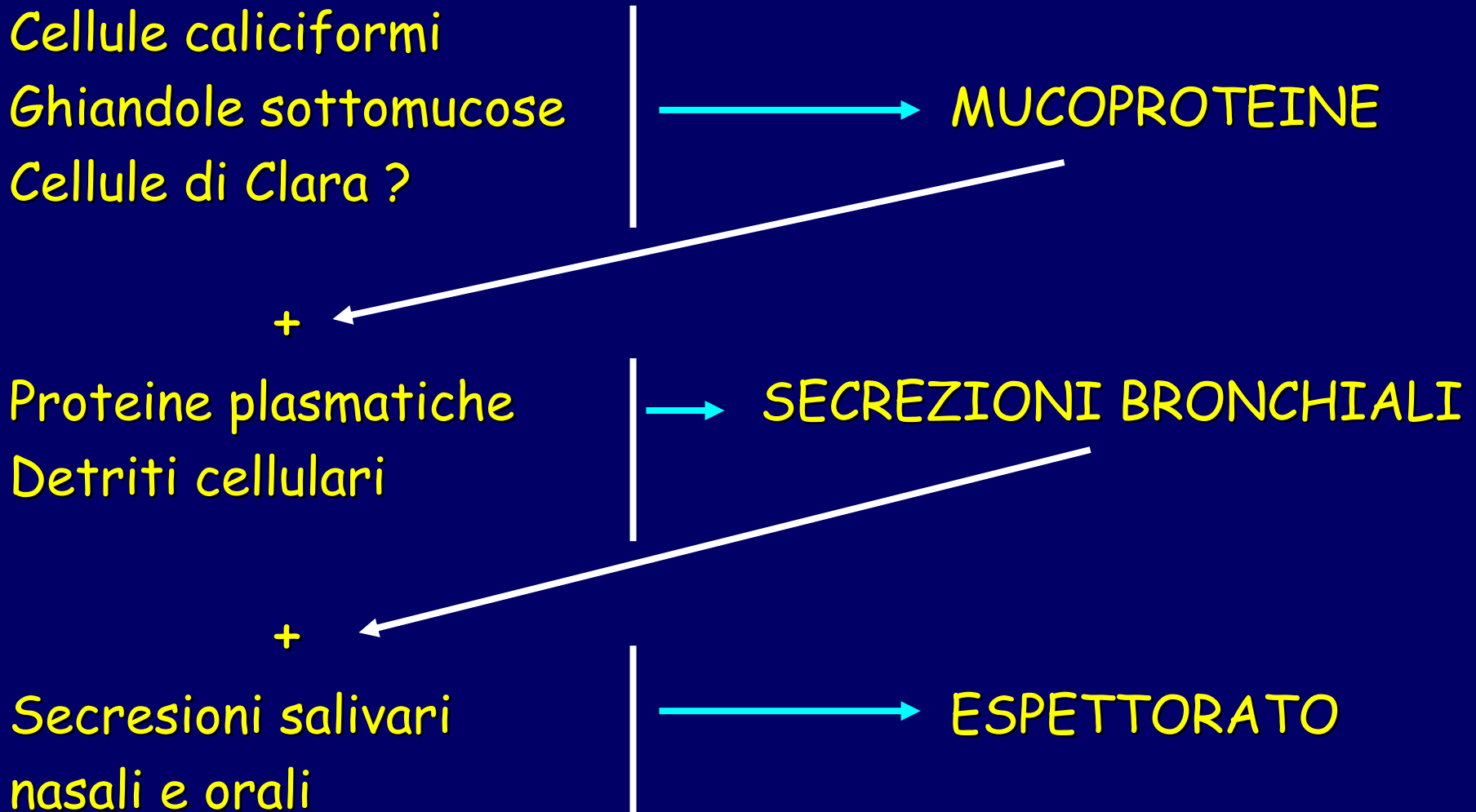


Lymphocyte (CD4+, T<sub>H</sub>2)    Neutrophil    Eosinophil    Mast cell

Ostruzione vie aeree:

- presenza di muco
- ispessimento parete bronchiale

Espettorato = miscuglio disomogeneo di mucoproteine sintetizzate localmente e proteine plasmatiche, alle quali sono mescolati detriti cellulari e secrezioni nasali ed orali



# Ipersecrezione bronchiale - Ostruzione bronchiale

## IPERSECREZIONE BRONCHIALE

\* - reologia del muco  
- minor efficienza ciliare



## Riacutizzazioni della bronchite cronica

Le riacutizzazioni caratterizzate da aumento della dispnea, della quantità di catarro e della purulenza del catarro

sono probabilmente quelle che necessitano del trattamento antibiotico. I fattori di rischio che possono predire l'efficacia della terapia standard sono:

- età avanzata
- storia prolungata (> 10 anni)
- fumo protratto di tabacco
- quattro o più esacerbazioni all'interno dei precedenti 12 mesi
- significativa comorbidità cardio-polmonare
- ipersecrezione di muco
- precedenti terapie corticosteroidi
- uso di ossigeno a domicilio
- episodi di insufficienza respiratoria acuta.



Tab. 12.6 - Proposta di classificazione della severità della riacutizzazione di BPCO.

SEVERITÀ	STATO DI BASE	DEFINIZIONE DI RIACUTIZZAZIONE
Grado 1	Stato ipersecretivo	Tracheobronchite acuta in soggetto per altro sano
Grado 2	Bronchite cronica semplice (2-3 anni di storia di tosse ed espettorato per 2-3 mesi/anno)	Aumento acuto di <ol style="list-style-type: none"><li>1. dispnea</li><li>2. volume espettorato</li><li>3. purulenza espettorato</li></ol>
Grado 3	Bronchite cronica complicata	Come nel Grado 2 più : <ol style="list-style-type: none"><li>1. &gt; 4 riacutizzazioni nell'anno precedente</li><li>2. comorbidità</li><li>3. &gt; 10 anni di storia di bronchite cronica</li></ol>

**Tab. 12.3 - Caratteristiche dell'espettorato di tipi specifici di riacutizzazioni della bronchite cronica con o senza asma bronchiale.**

CARATTERISTICHE DELL'ESPETTORATO	TIPO DI RIACUTIZZAZIONE			
	EZIOLOGIA BATTERICA	EZIOLOGIA VIRALE	AGENTI IRRITANTI	INDUZIONE ALLERGENI
Volume	I	I	I	I
Concentrazione cellulare	I	I	I	I
Purulenza	I	I	I	I
Neutrofili	I	I	I	V
Eosinofili	D	D	D	I
Cellule epiteliali bronchiali	I	I	I	I
Macrofagi	V	NC	NC	V
Esame colturale	I	NC	NC	NC

Legenda: I = incremento; V = variabile; NC = non cambia; D = diminuzione.

**Tab. 12.7 - Principali agenti eziologici di riacutizzazione di BPCO.**

<i>Haemophilus</i>	20-30%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-28%
<i>Moraxella</i> (o <i>Brahamella</i> ) <i>catarrhalis</i>	10-20%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2-5%
Gruppo KES	2-5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0-3%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4-5%
Virus	30-40%

Tab. 12.4 - Considerazioni terapeutiche per le forme riacutizzate della bronchite cronica con o senza asma bronchiale.

TERAPIA	TIPO DI RIACUTIZZAZIONE			INDUZIONE ALLERGENI
	EZIOLOGIA BATTERICA	EZIOLOGIA VIRALE	AGENTI IRRITANTI	
Antibiotici	P	NI	NI	NI
Corticosteroidi	NI	NI	NI	P
Inalazione e idratazione	S	S	S	S
Espettoranti	S	S	S	S
Broncodilatatori	S	S	S	P

Legenda: P = terapia di prima scelta; S = terapia di seconda scelta; NI = non indicato; RAT = rivedere la terapia più appropriata.

## Identificazioni dei pazienti per il trattamento con antimicrobici nelle riacutizzazioni: suddivisione in 4 fasi

- **Fase I: bronchite semplice.** La bronchite acuta, di solito virale, richiede una terapia antibiotica solo nei casi non frequenti di sovrapposizione batterica.
- **Fase II: bronchite cronica semplice.** La terapia antibiotica per pazienti con tale patologia leggera potrebbe comprendere un trattamento a breve durata con antibiotici come penicilline orali a largo spettro, in cui si riscontrano spesso, però, fenomeni di resistenza, soprattutto se sono coinvolti *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*.

## Identificazioni dei pazienti per il trattamento con antimicrobici nelle riacutizzazioni: suddivisione in 4 fasi

- *Fase III*: bronchite cronica con complicanze caratterizzata dalla presenza di almeno un fattore di rischio predittivo di insuccessi. Sono necessari antibiotici

- a) di provata elevata potenza, con bassa produzione di resistenza verso i maggiori patogeni, e

- b) che siano in grado di raggiungere alte concentrazioni nella mucosa bronchiale e nel tessuto polmonare parenchimale circostante, grazie ad alte concentrazioni plasmatiche. Esistono trials condotti in maniera scientificamente corretta che dichiarano questi nuovi antibiotici più efficaci di quelli standard.

- *Fase IV*: bronchiectasie. Comprende un gruppo con una patologia grave delle vie aeree per la presenza di bronchiectasie con agenti eziologici impegnativi come i bacilli enterici gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*).

Tab. 12.5 - Riassunto delle linee guida internazionali per la gestione del paziente BPCO con riacutizzazione.

	EUROPA	USA	CANADA
Esame iniziale dell'espettorato	Non necessario	Non necessario	Da eseguire in presenza di VEMS < 50% del teorico, età > 65 anni o > 4 riacutizzazioni/anno
Analisi dell'espettorato in altri casi	Scarsa risposta alla terapia iniziale	Riacutizzazione severa, trattamento antibiotico recente, paziente residente in casa di riposo, necessità di ricovero ospedaliero	In caso di peggioramento o di mancato miglioramento
Batteri implicati	<i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> ; attenzione per aumentata incidenza di infezione da <i>Staphylococcus</i> e di resistenze	<i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i>	<i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> ; attenzione aumento delle resistenze
Quando trattare con antibiotico	Espettorato purulento	Variazione nel colore o consistenza dell'espettorato	≥ 2 di: aumento tosse/espettorato, purulenza dell'espettorato, dispnea

**Tab. 12.8 - Classificazione degli stati di iperinflazione alveolare.**

**A. Iperinflazione alveolare con struttura acinare conservata**

- congenita  
(iperinflazione lobare congenita;
- acquisita  
(iperinflazione legata a perdita di volume polmonare)

**B. Iperinflazione alveolare associata a fibrosi polmonare**

**C. Enfisema polmonare**

- acinare prossimale (centrolobulare; focale)
- panlobulare



# Proteasi / Antiproteasi Elastasi / Antielastasi Collagenasi / Anticollagenasi

- Turnover e rimodellamento delle componenti stromali del polmone (fibre elastiche e collagene)
- Nel non fumatore le proteasi sono prodotte dai soli macrofagi
- Nel fumatore le proteasi derivano specialmente dai polimorfonucleati (digestione delle proteasi da parte dei macrofagi e successivo rilascio lento)
- Le proteasi neutrofile e in particolare l'elastasi agiscono su tutte le componenti proteiche delle pareti alveolari (epitelio, endotelio, membrana basale, stroma connettivale)

Enfisema = sbilanciamento tra proteasi e antiproteasi

# Alfa - 1 - Antitripsina

- Glicoproteina,  $\alpha$ 1-globulina
- Bassa massa molecolare, diffusibile nello spazio extravascolare
- Prodotta negli EPATOCITI; presente anche nelle piastrine, monociti, macrofagi, PMN
- Azione: inattivazione elastasi neutrofila
- Attività maggiore a livello alveolare
- $\alpha$ -1-AT: aumenta nelle infezioni, nei fumatori, in gravidanza

# Fenotipizzazione dell'alfa-1-antitripsina

Oltre 40 fenotipi

Omozigoti MM :  
α1-AT sierica normale

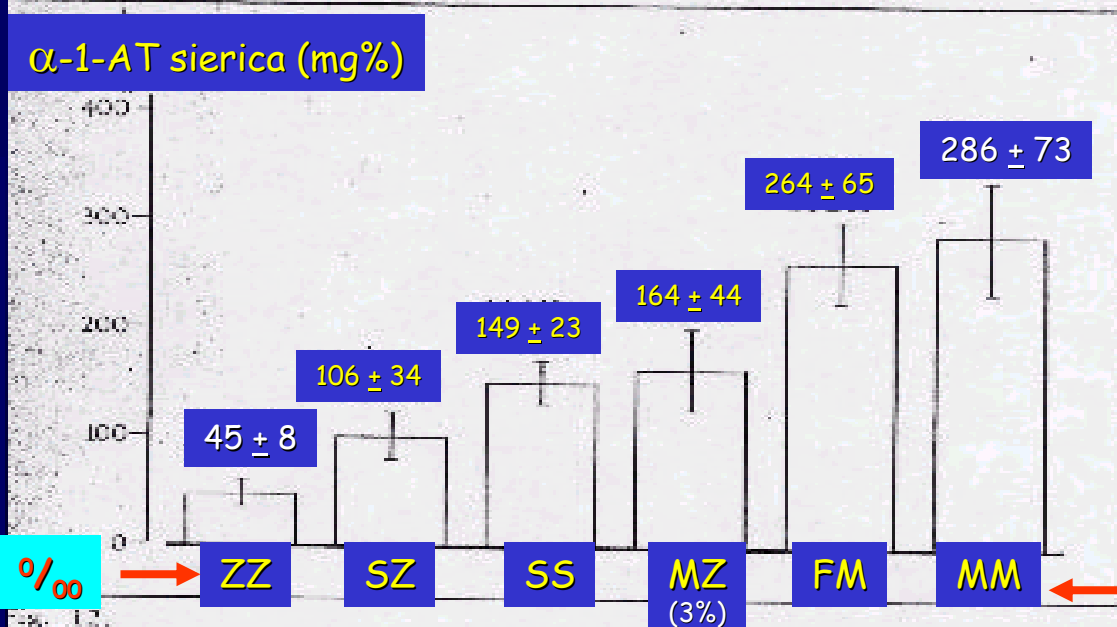
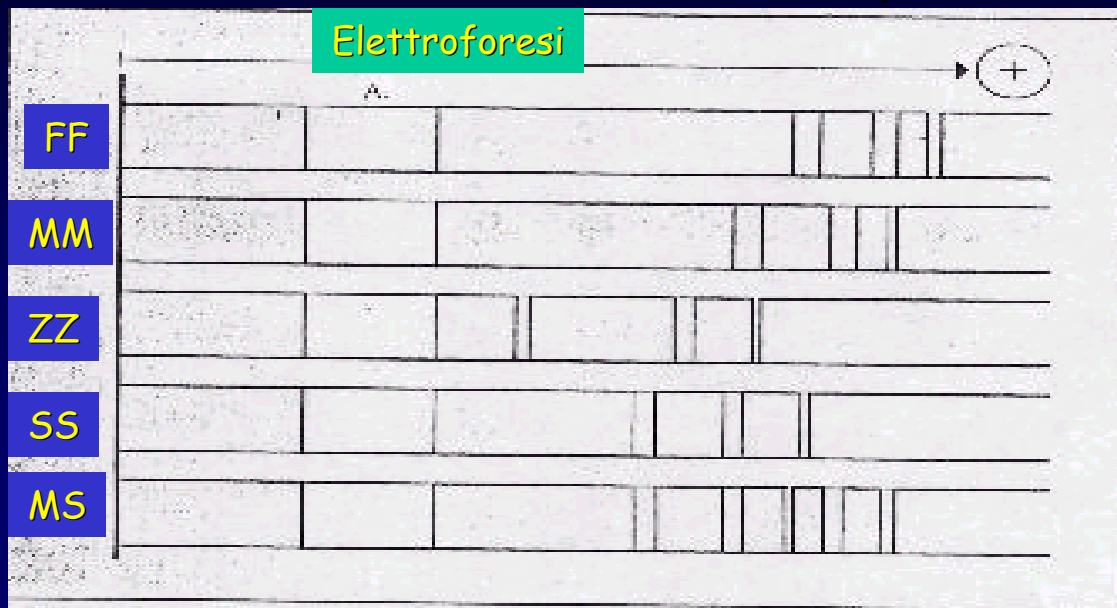
Eterozigoti con allele S o Z :  
α1-AT parzialmente ridotta

Omozigoti SS :  
α1-AT parzialmente ridotta

Omozigoti ZZ :  
α1-AT sierica molto ridotta

Nel fenotipo ZZ  
l' α-1-AT si accumula  
negli epatociti e non  
viene immessa in  
circolo (granuli eosinofili)

[ cirrosi ]



Il rischio di enfisema è inversamente proporzionale al tasso sierico di  $\alpha$ -1-AT attiva

Riduzione Antielastasi

Carenza genetica di  $\alpha$ -1-antipripsina

Inflammazone PMN  
ROS, Fumo di sigaretta

Aumento degli enzimi elastolitici da infiammazione neutrofila

Danno tessuto elastico (collagene)

Enfisema Polmonare

- Perdita elasticità (PVA)
- Rottura setti alveolari

# Sbilanciamento Elastasi / Antielastasi

**Fumo di tabacco**



**Chemiotassi  
+  
attivazione**

Macrof.  
Alv.

**Flogosi  
+  
Chemiotassi**

**O<sub>2</sub> +**

**ROS**

Chemiotassi

Neutr.

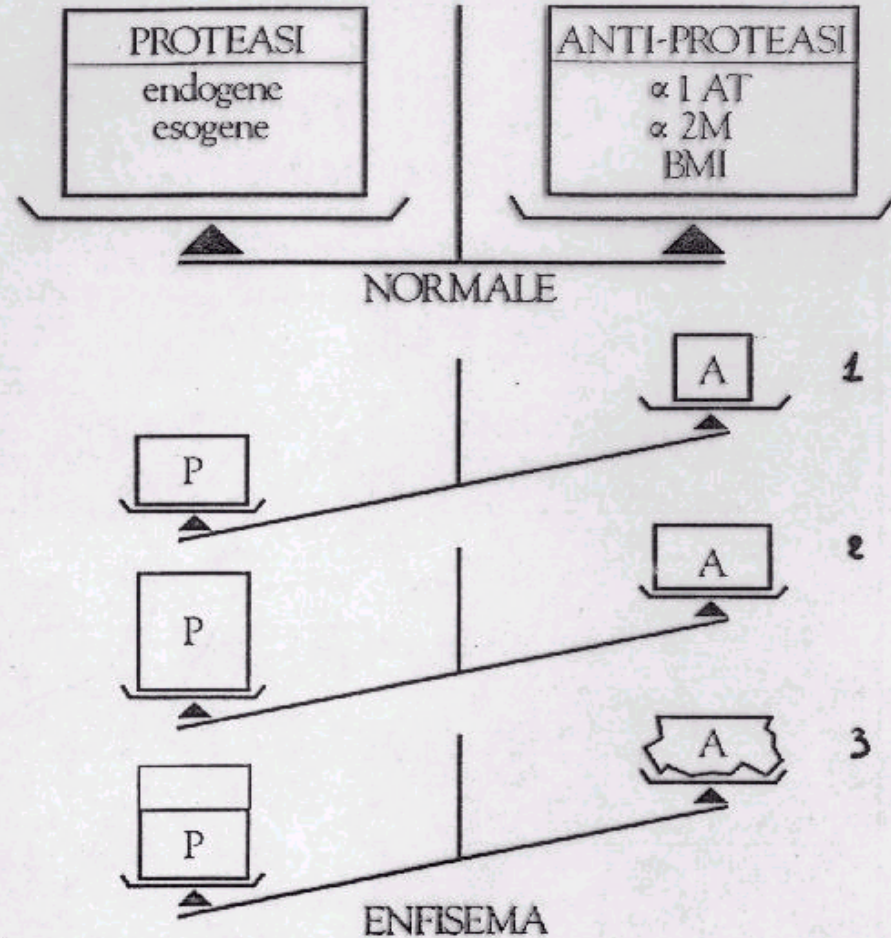
**Ossidazione  
α-1-AT**

**Anti - Elastasi**

**Elastasi**

**Enfisema**

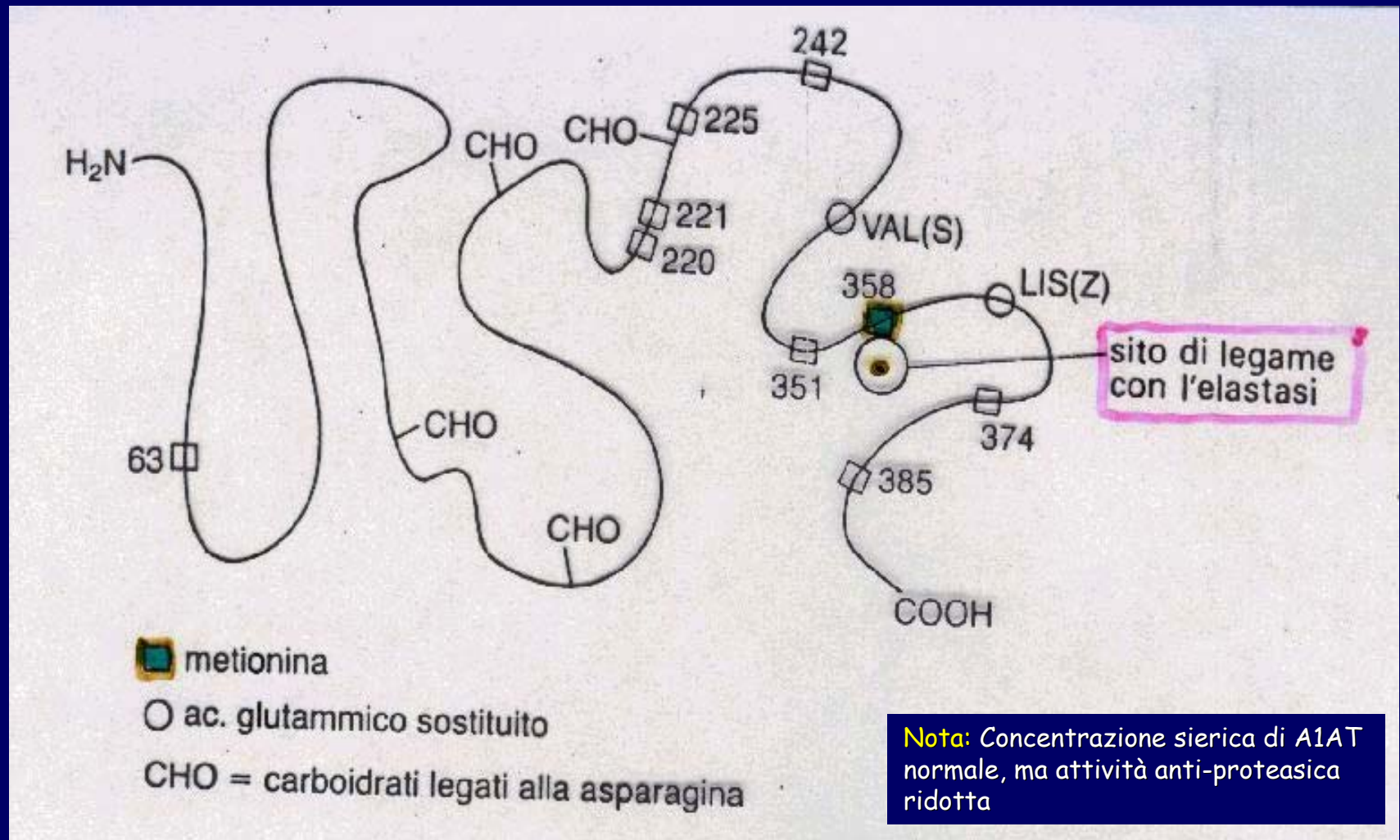
Fumo di tabacco e infiammazione nella patogenesi dell'enfisema polmonare



- 1) deficit congenito di anti-proteasi (**proteasi normali**)
- 2) esaltata produzione di proteasi (**antiproteasi normali**)
- 3) inattivazione delle anti-antiproteasi in rapporto a normale o esaltata produzione di proteasi

## Struttura dell' Alfa-1-antitripsina

I Radicali liberi ossidanti (ROS) inattivano la A-1AT ossidando la Metionina nel sito attivo dell'antiproteasi (Mieloperossidasi neutrofila)



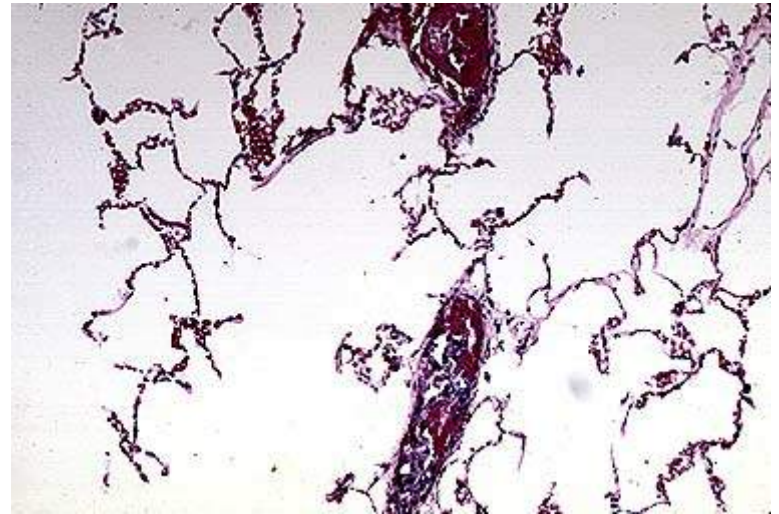
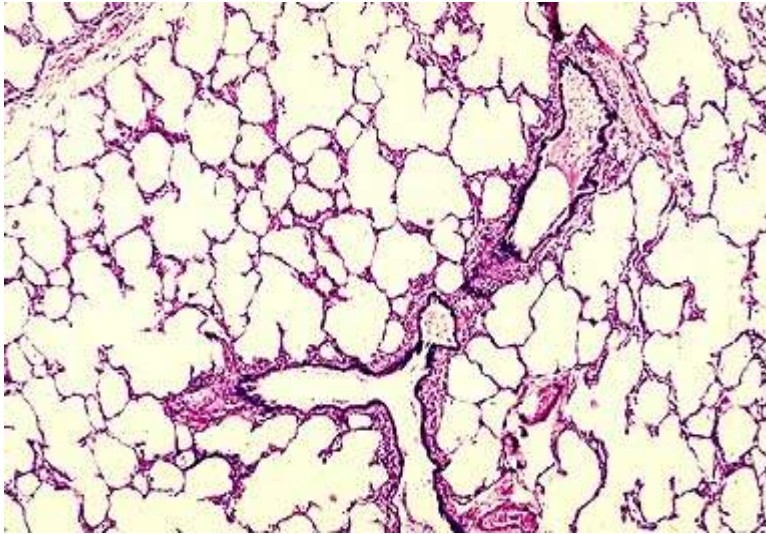
## Enfisema:

- aumento spazi aerei distali con rottura setti alveolari
- perdita elasticità piccole vie aeree
- ostruzione bronchiolare e riduzione scambi gassosi



polmone disidratato

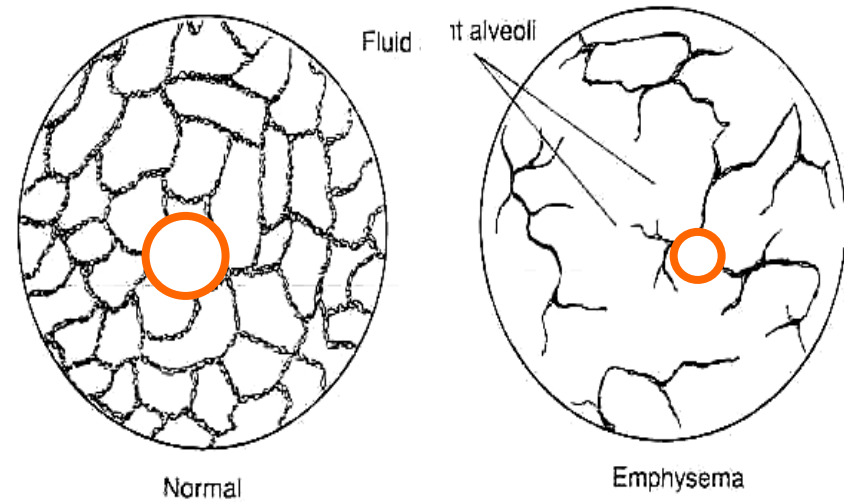
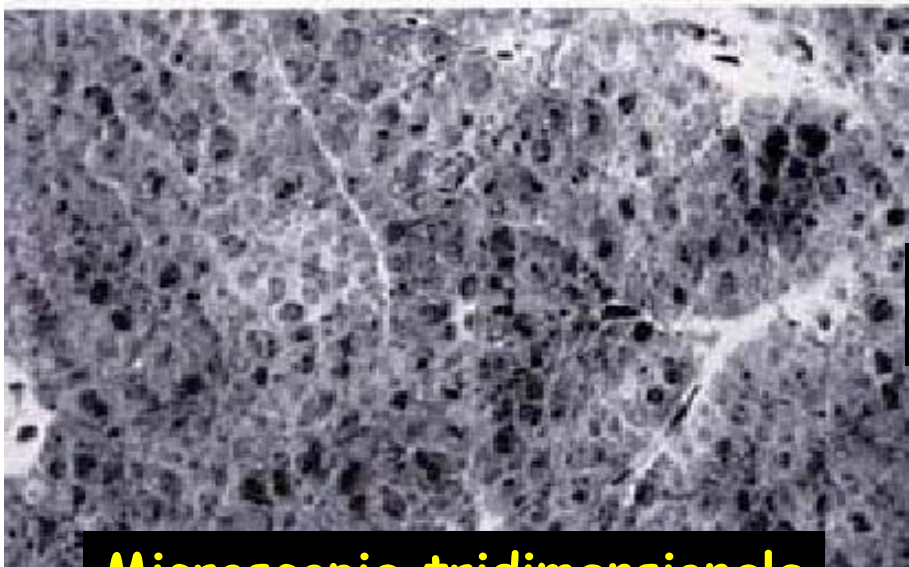
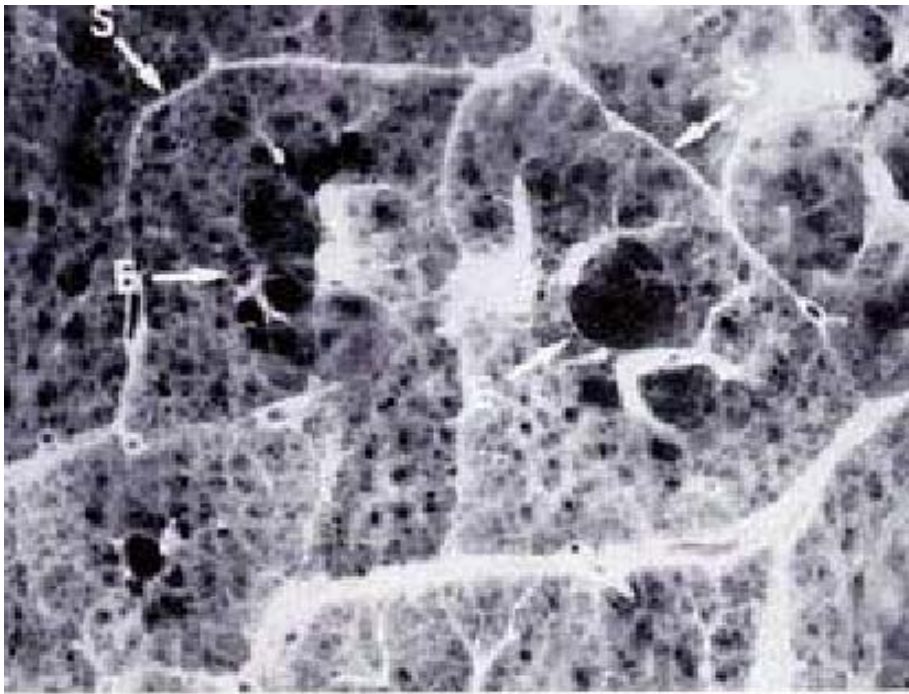
## Sezione istologica di polmone normale (Sn) e di polmone enfisematoso (Dx)



### Enfisema:

- aumento spazi aerei distali con rottura setti alveolari e riduzione del numero dei capillari
- perdita elasticità piccole vie aeree
- ostruzione bronchiolare e riduzione scambi gassosi



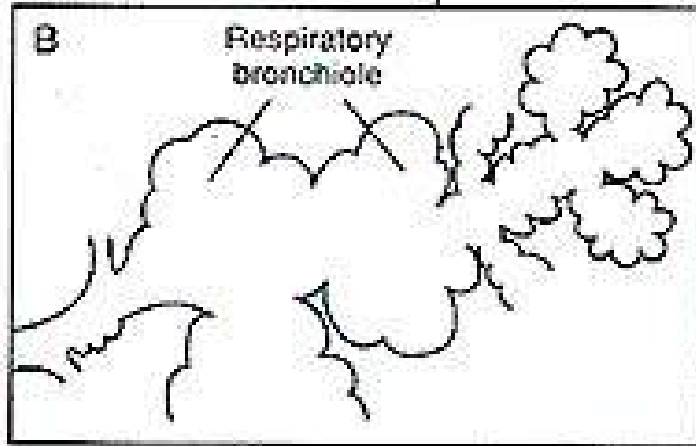
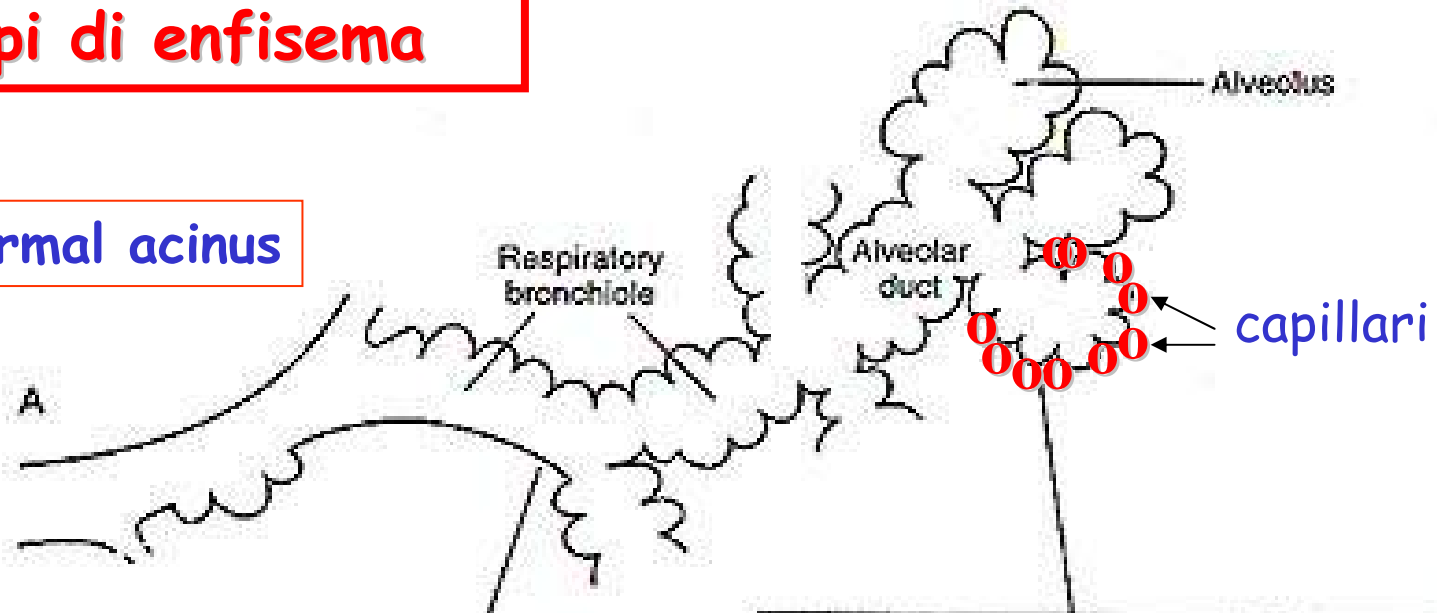


Perdita della trazione radiale sui bronchioli (compressione dinamica)  $\uparrow$  Raw esp

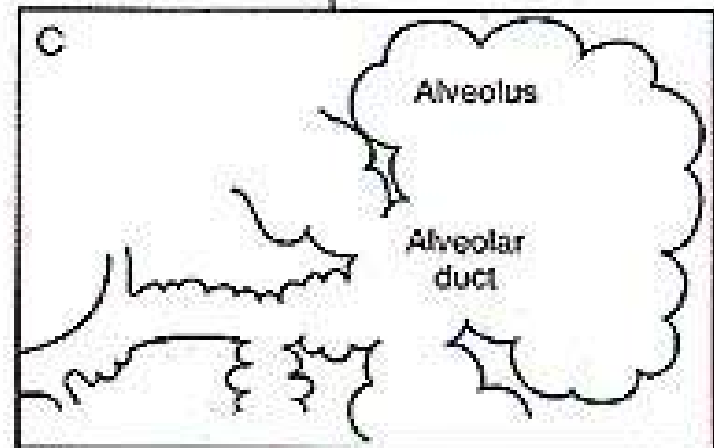
**Microscopia tridimensionale**

# Tipi di enfisema

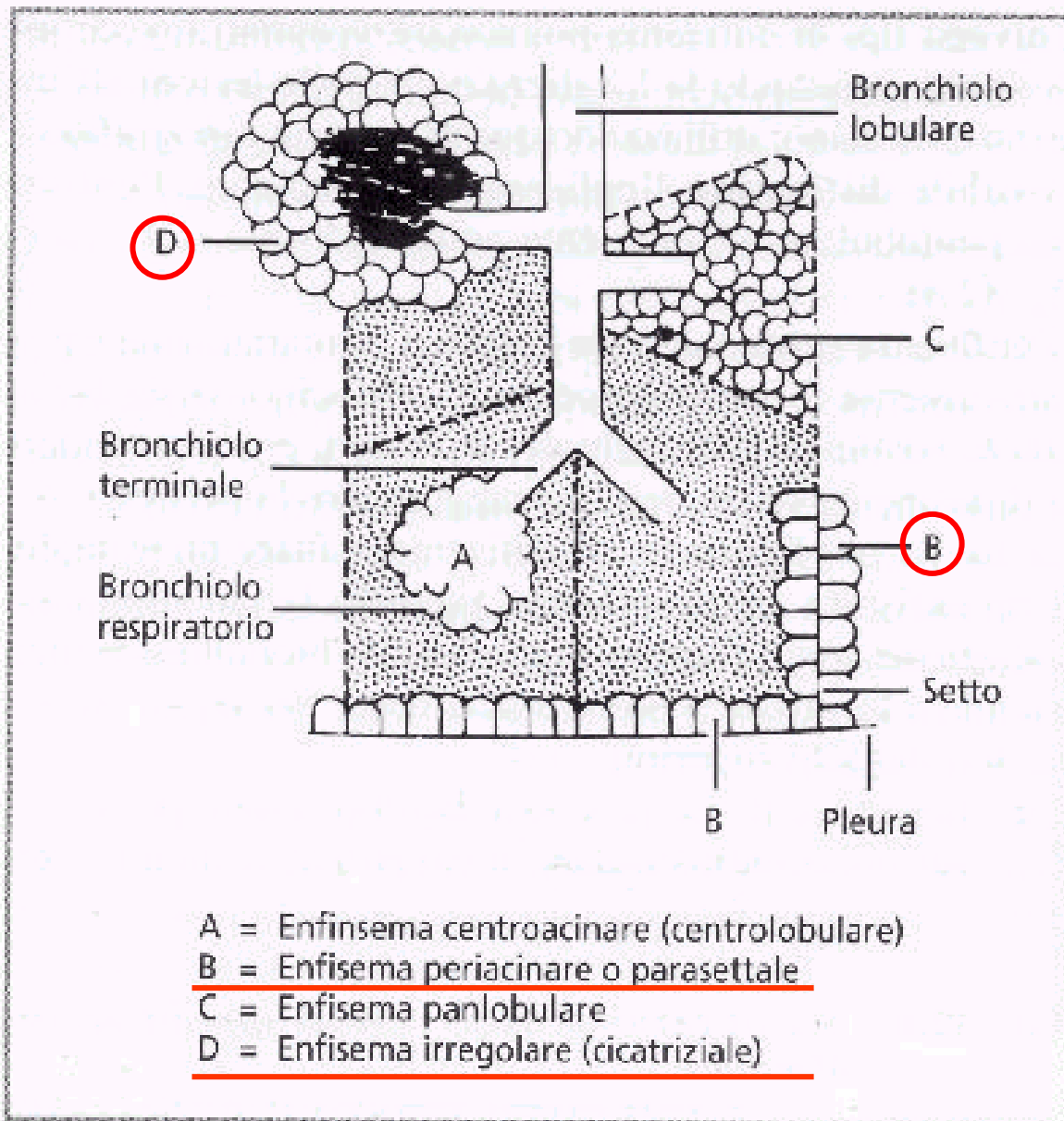
## Normal acinus



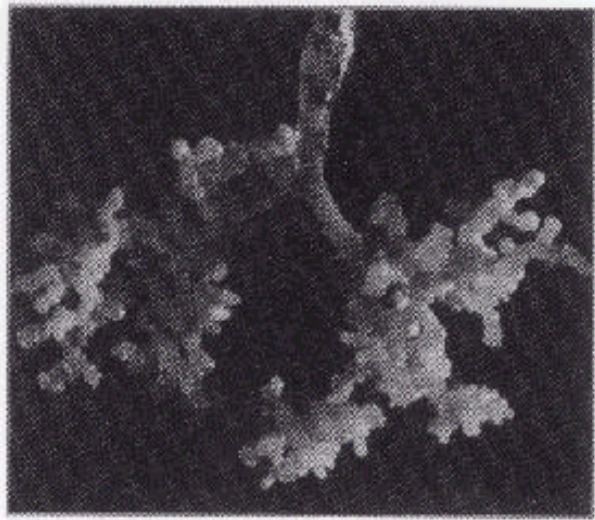
Enfisema centrilobulare  
(Bronchite cronica)



Enfisema panlobulare  
(carenza  $\alpha$ 1AT)



**Fig. 12.4 - Rappresentazione diagrammatica dei quattro principali tipi anatomici di enfisema.**



A

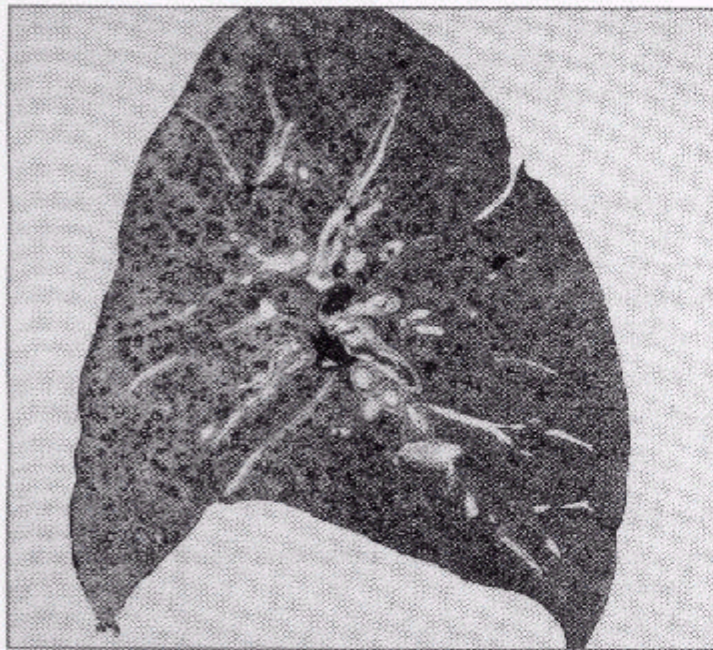


B

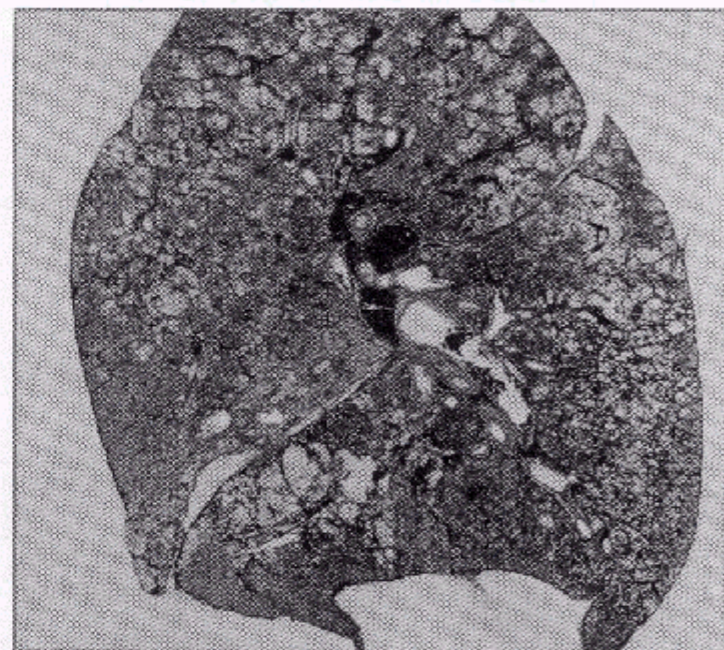


C

**Fig. 12.5 - Calco delle unità aeree terminali nel polmone normale (A), in caso di enfisema centroacinare (B) e in caso di enfisema panlobulare (C).**



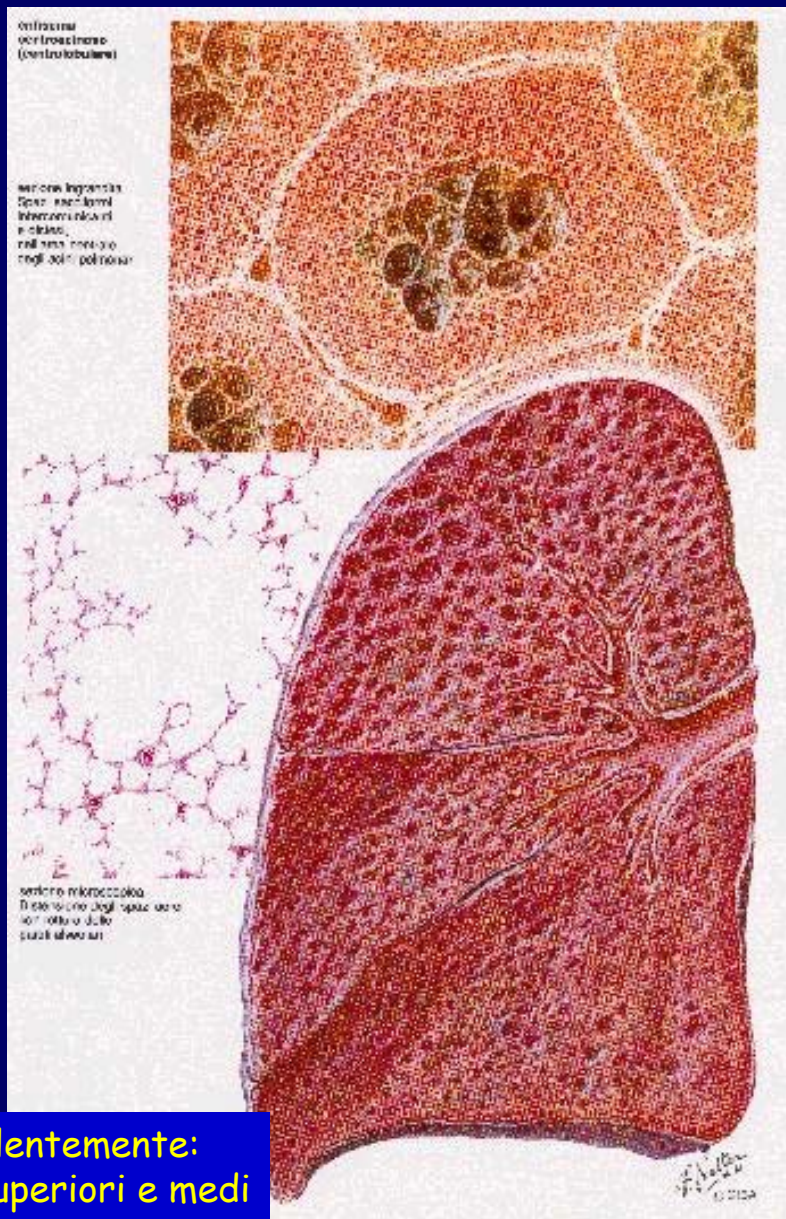
A



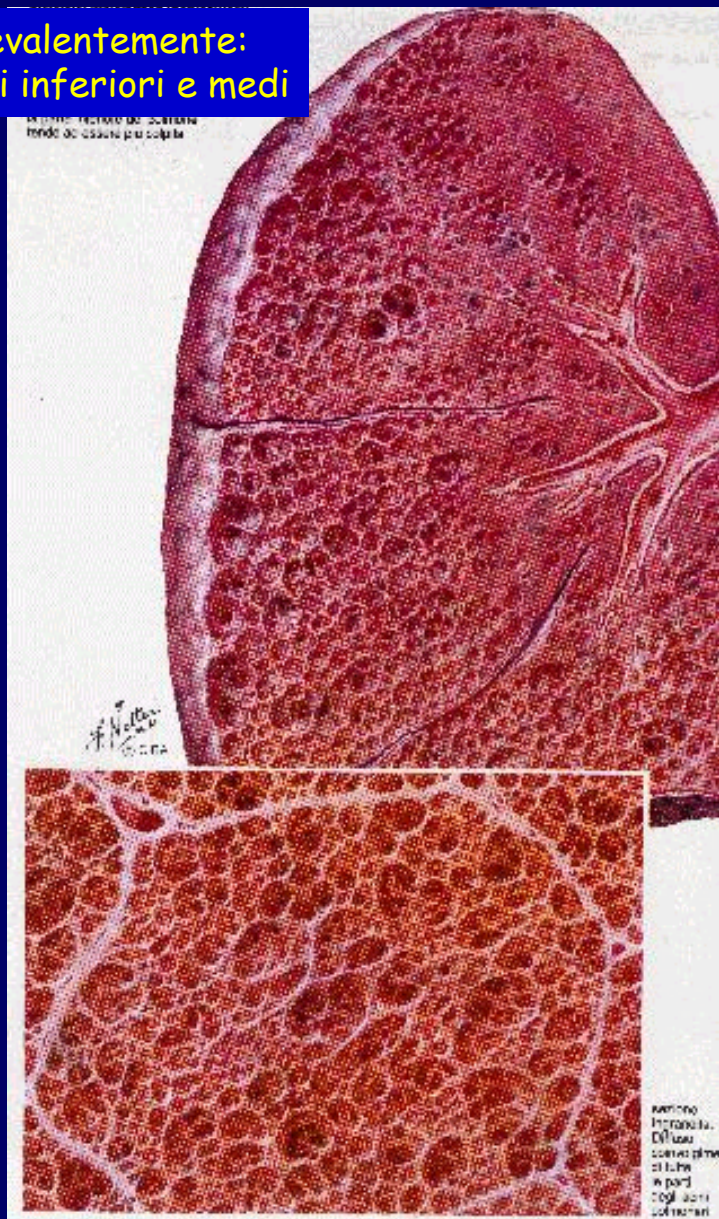
B

**Fig. 12.6 - Sezioni di polmone con enfisema centroacinare (A) e panlobulare (B).**

# Enfisema Centrilobulare (Sn) e Panlobulare (Dx)

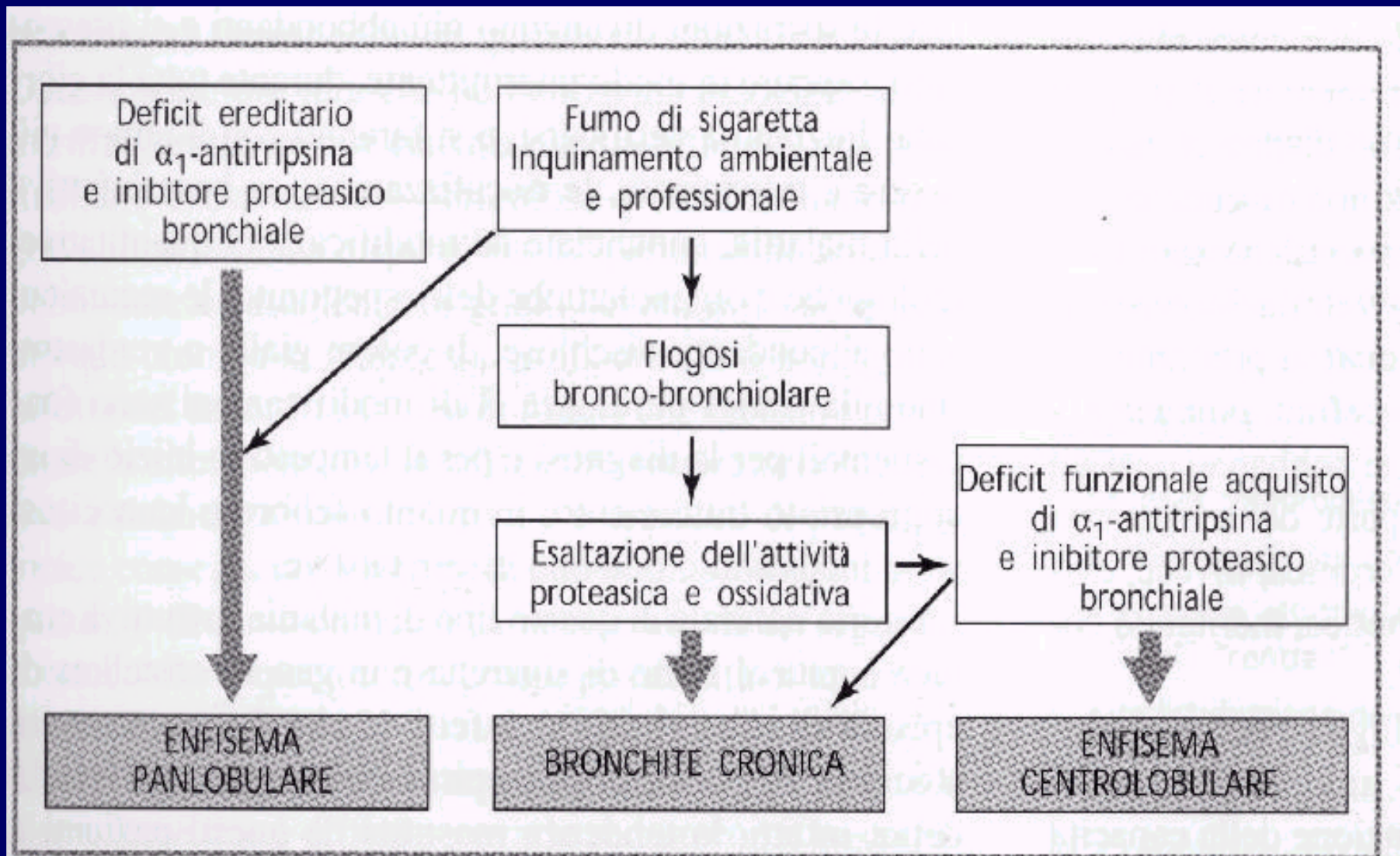


Prevalentemente:  
lobi inferiori e medi



Prevalentemente:  
lobi superiori e medi

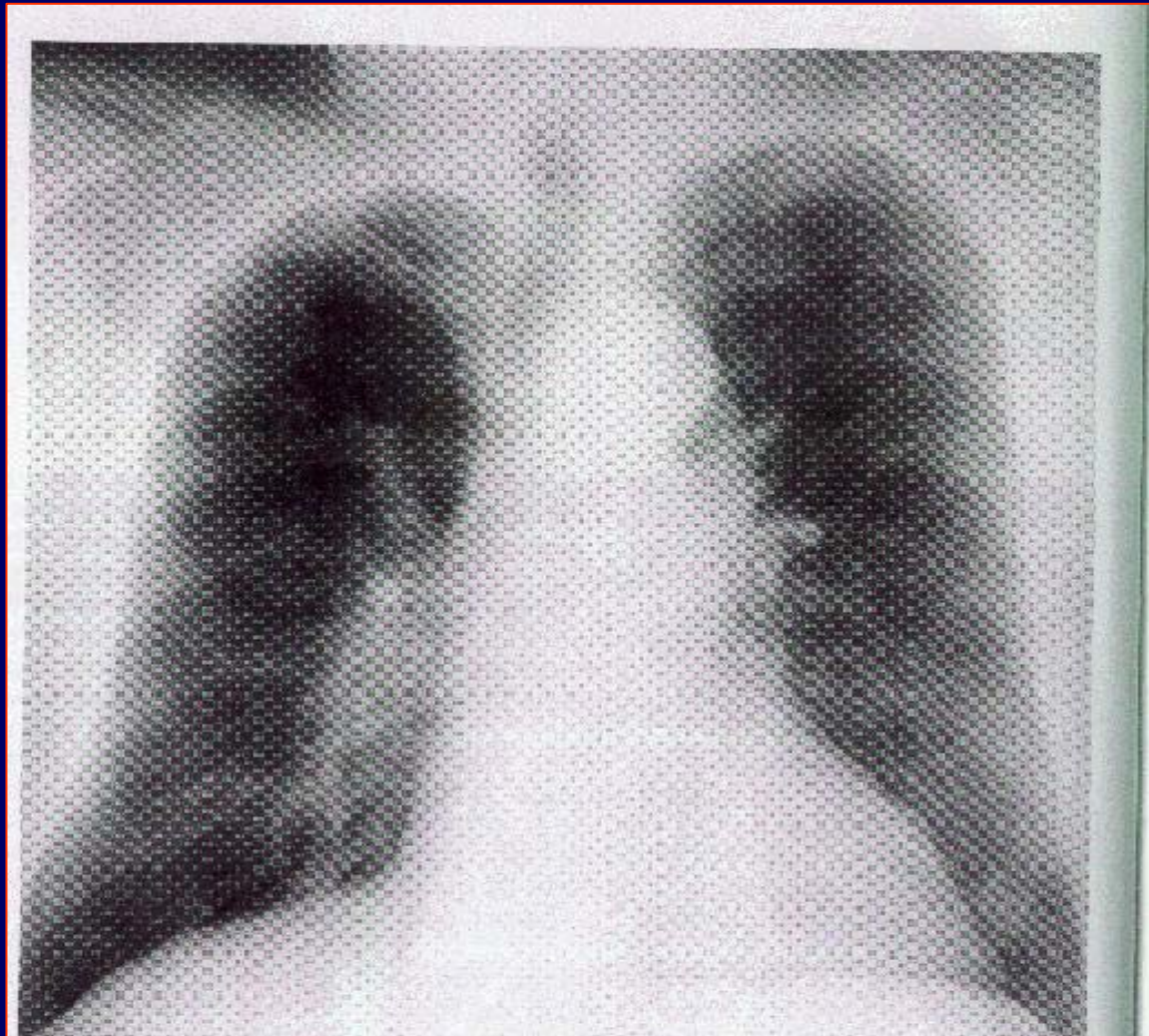
# Eziopatogenesi della bronchite cronica e dei differenti tipi di enfisema polmonare



# Diagnostica per immagini: standard, laterale TAC (HRTC)

- Bronchite cronica: segni aspecifici (aumento trama broncovasale specie alle basi)
- Enfisema diffuso (Criteri di G. Simon)
  - 1) Eccesso di aria nei polmoni ( Iperinflazione):
    - Diaframmi bassi e appiattiti (< 7<sup>a</sup> costa anteriormente)
    - Slargamento spazi costali
    - Ampia area iperdiafana retrosternale (sterno-aorta ascendente > 4 cm)
    - Scarsa escursione diaframmatica in-espiratoria (< 3 cm) [ x-scopia ]
  - 2) Alterazioni vascolari alveolo-capillari:
    - Iperdiafania ( impoverimento trama vascolare perifericamente )
    - Cuore ristretto e verticale
    - Prominenza dell'arco della polmonare
    - Ingrandimento immagini ilari e riduzione trama in periferia
  - 3) Bolle: aree avascolari iperdiafane ( sferiche, cercine sottile )

# Bronchite Cronica



aumento trama broncovasale specie alle basi,  
aumento aia cardiaca



# Segni radiomorfologici caratteristici dei due tipi di enfisema

SEGN	ENFISEMA PANLOBULARE	ENFISEMA CENTROLOBULARE
Iperinflazione	+++	- / +
Oligoemia/Redistribuzione del circolo	+++	-
Accentuazione del disegno polmonare ("polmone sporco")	-	+++
Bolle	+++	- / +
<hr/>		
Segni di eventuale ipertensione polmonare:		
• modificazioni del contorno cardiaco	-	++
• eccessiva differenza di calibro tra vasi periferici e centrali	++	++

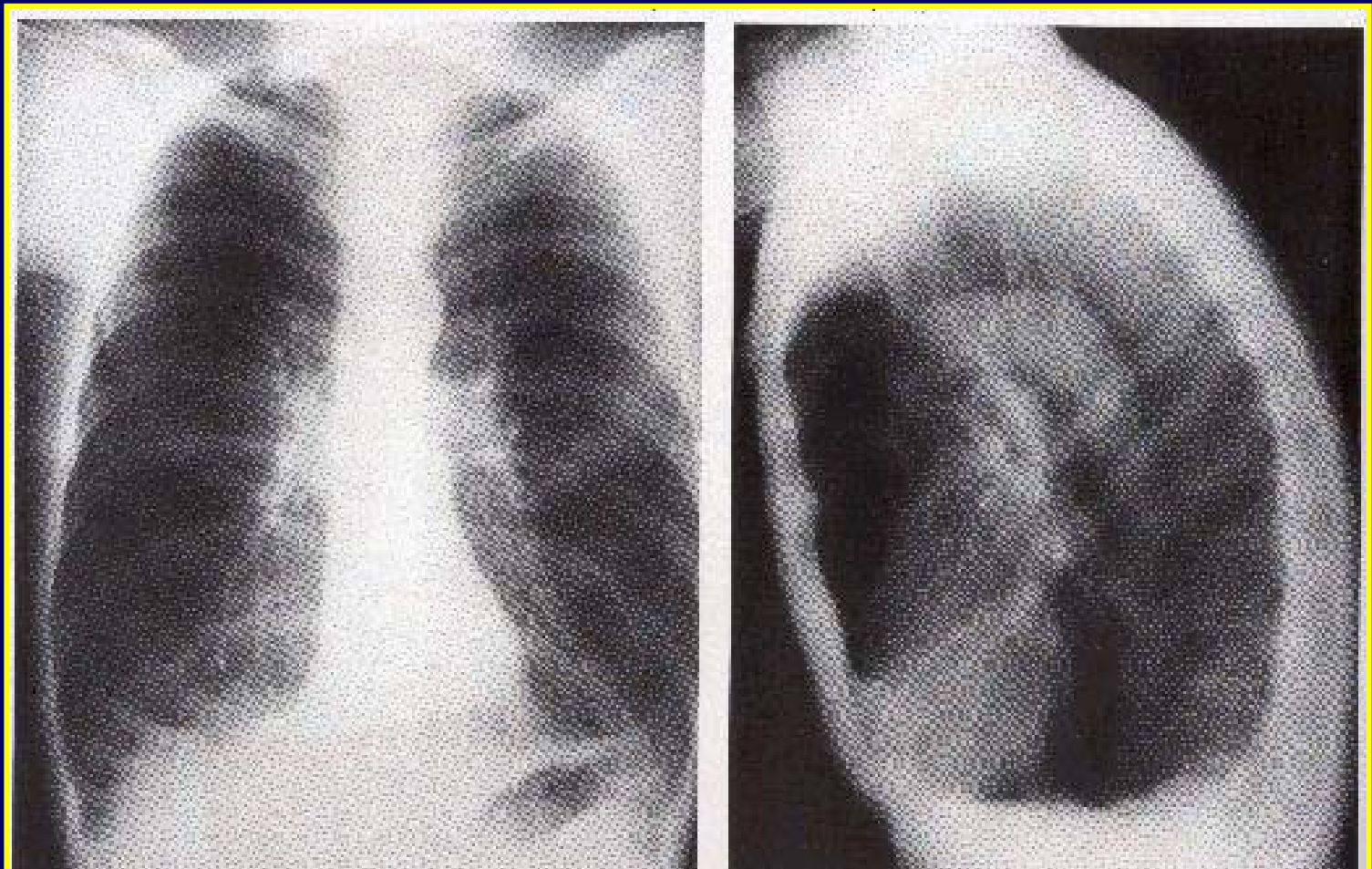
# Rx enfisema polmonare:

Iperdiafania, aumento aria nei polmoni, emidiaframmi bassi

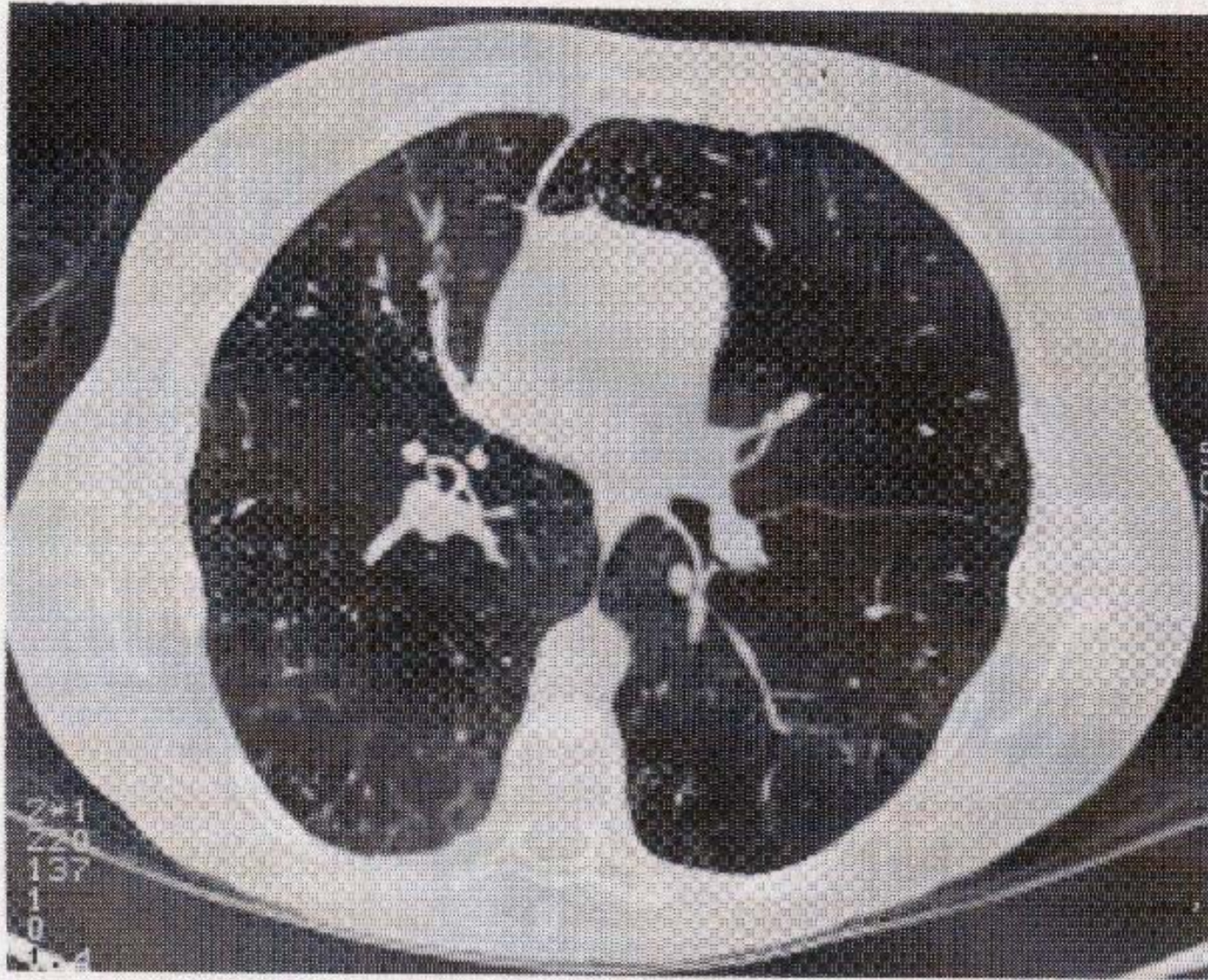


# Enfisema polmonare diffuso:

appiattimento ed abbassamento degli emidiaframmi,  
orizzontalizzazione costole, iperdiafania (P-A), ridistribuzione  
del circolo, aumento iperdiafania retrosternale (lat),

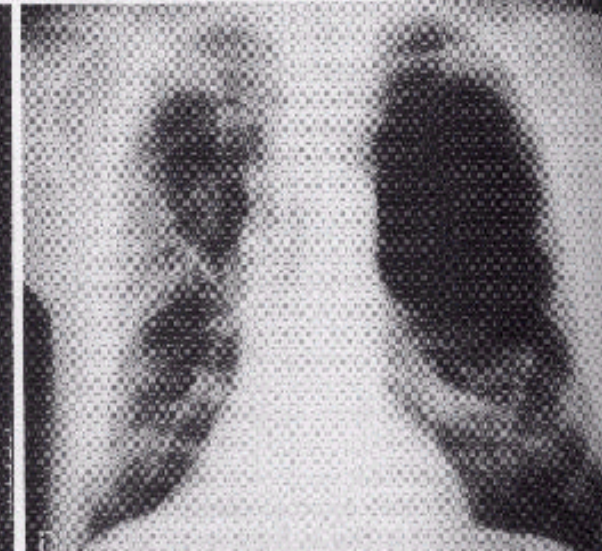
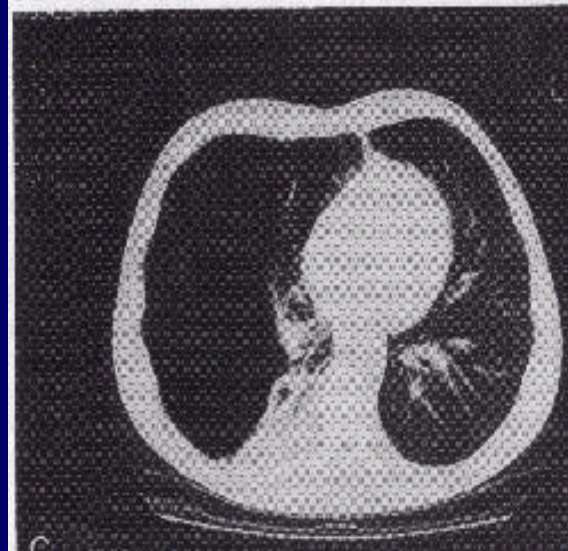
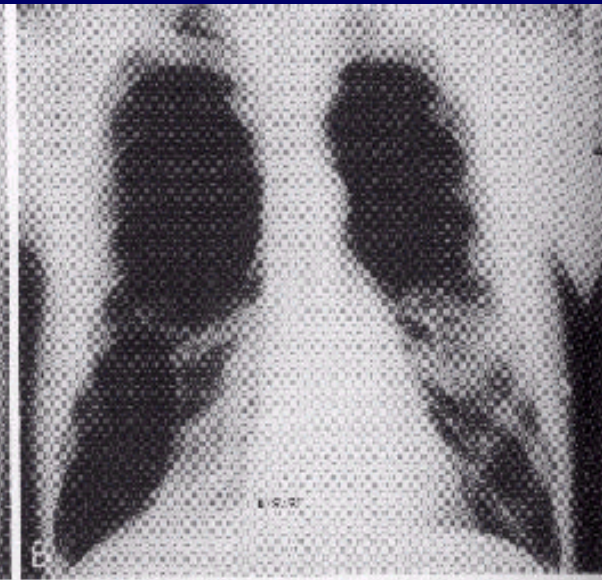
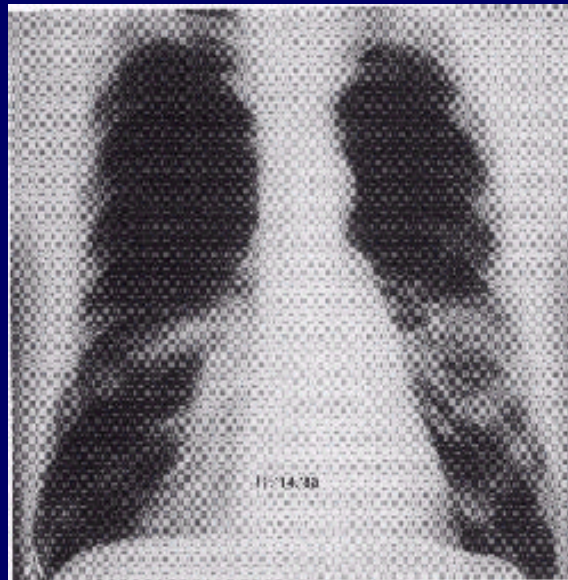
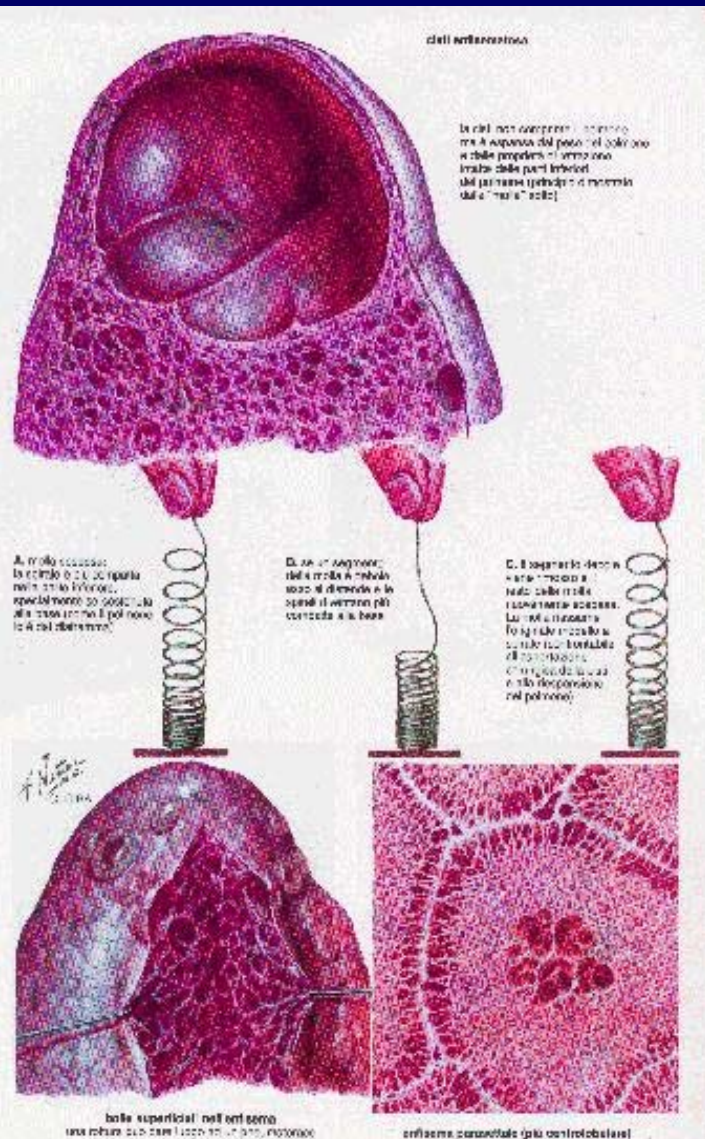


# Enfisema HRTC



# Enfisema bolloso

[ evoluzione in fumatore e miglioramento dopo bullectomia (D) ]

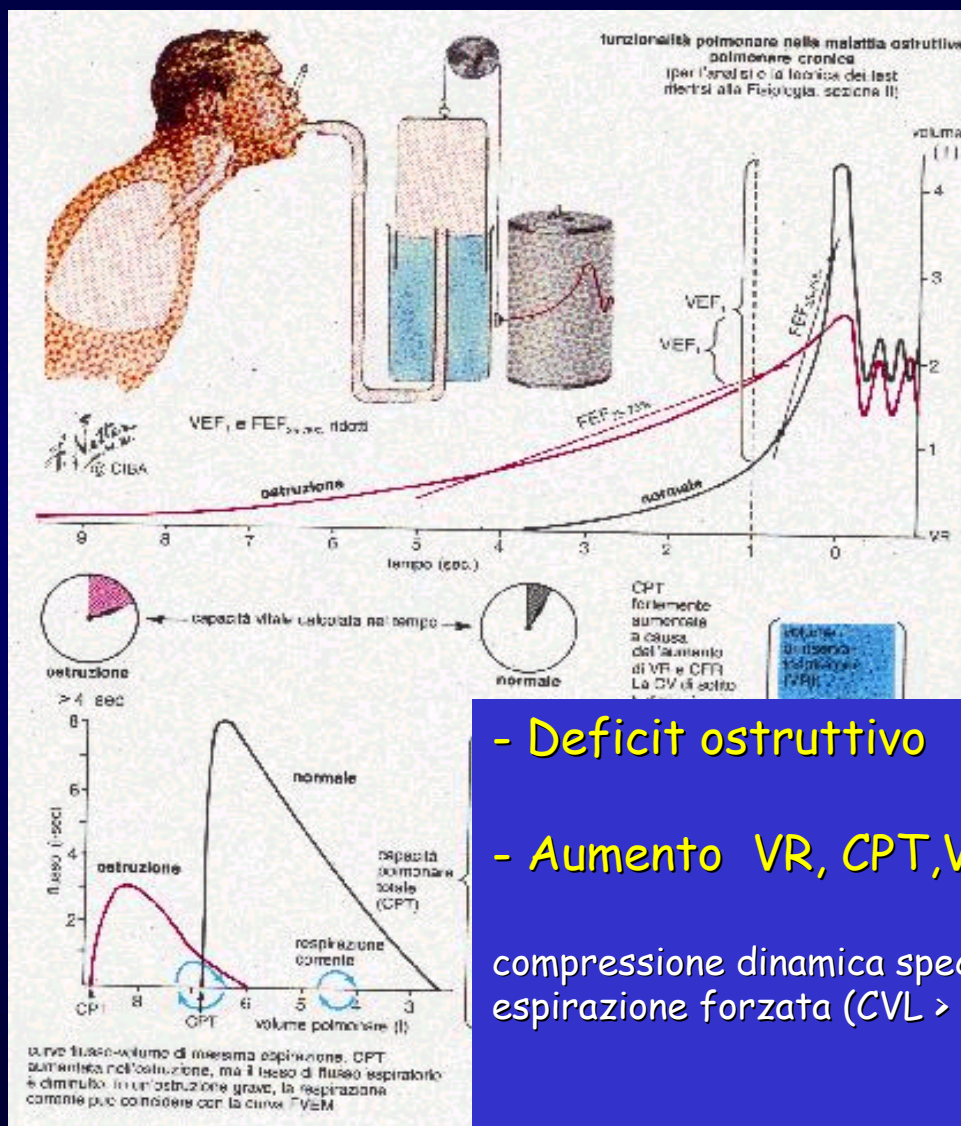


# Sintomi e segni clinici di enfisema

- Dispnea ingravescente
- Respiro ridotto, Espirazione prolungata con sibili
- Torace a botte, iperfonetico, ipoespansibile  
(escursione diaframmatica < 2-3 cm)
- VEMS ↓ CV (lenta) ~ Normale
- ↓↓ rapporto VEMS/CV %
- Aumento VR, CPT e in particolare VR/CPT% (He vs Plet)

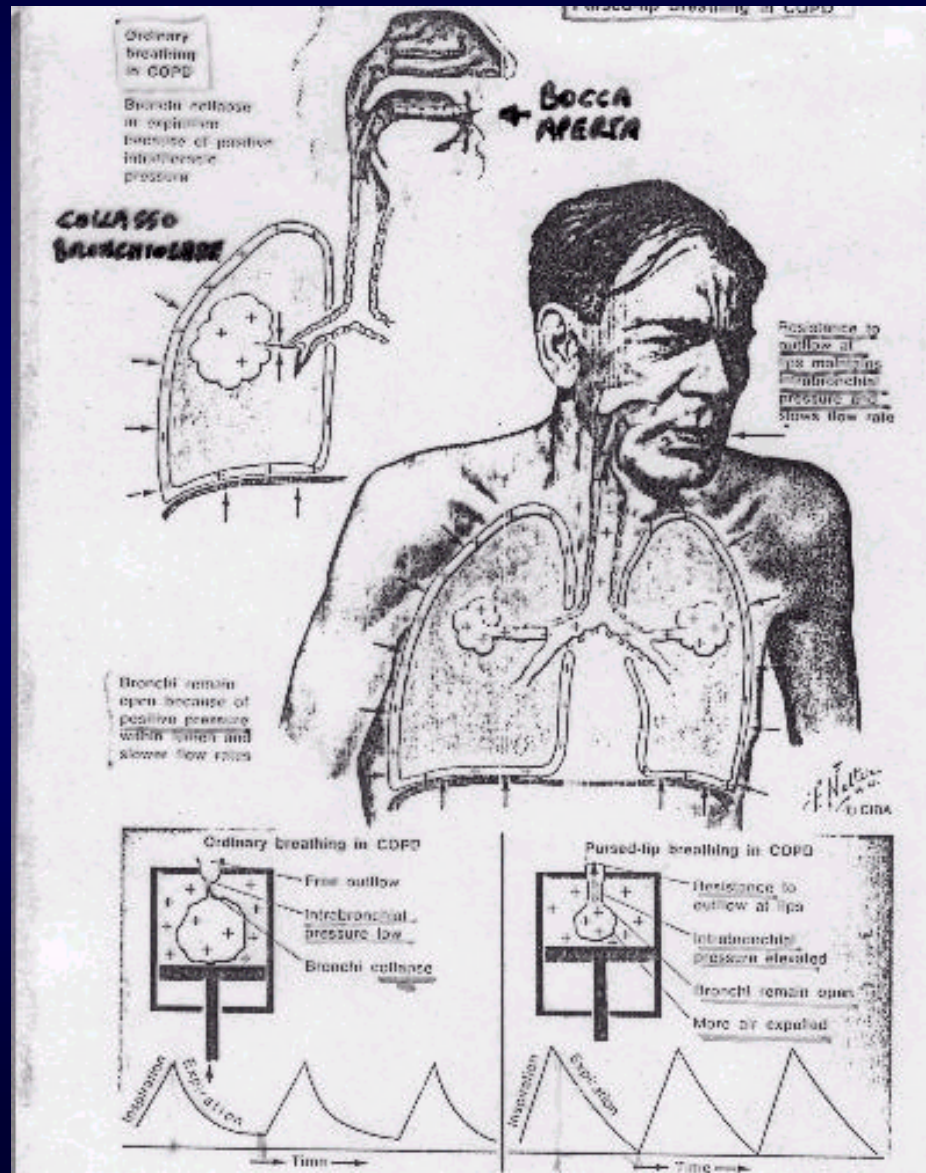
Ostruzione delle piccole vie aeree per collassamento dinamico delle pareti bronchiolari nell'espiazione

# Enfisema Polmonare: Alterazioni funzionali



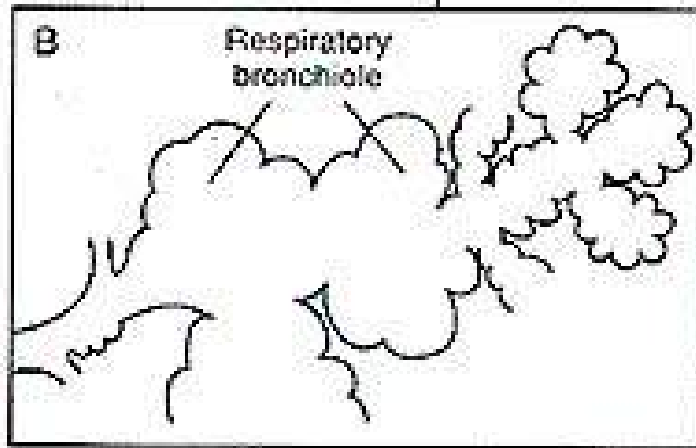
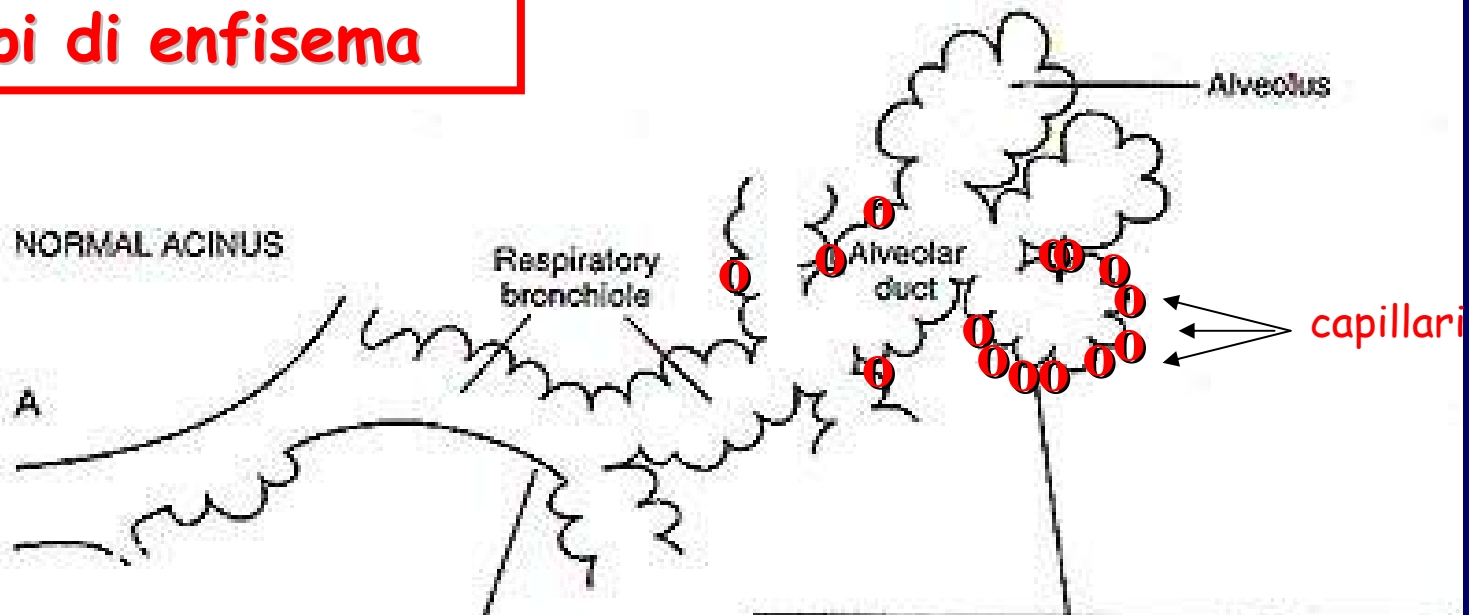
- Deficit ostruttivo
  - Aumento VR, CPT, VR/CPT
- compressione dinamica specie nella espirazione forzata (CVL > CVF)

# Enfisema polmonare : compressione dinamica PVA (riduzione compressione con espirazione a labbra serrate)

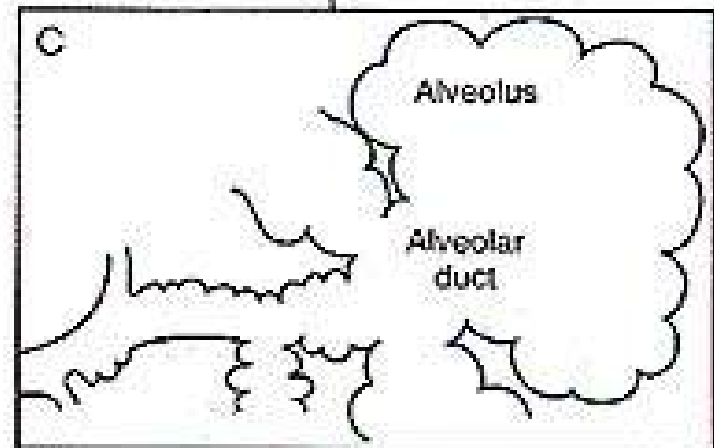




# Tipi di enfisema



Enfisema centrilobulare  
(Bronchite cronica)



Enfisema panlobulare  
(carezza  $\alpha$ 1AT)

## Fasi avanzate: Sintomi e segni nei due tipi di enfisema

### Pink Puffers - Soffiatori rosa

[ enfisema panlobulare ]

- Scarsa componente bronchitica
- Torace a botte
- Dispnea precoce
- Iperventilazione
- Adeguata ossigenazione
- Cuore polmonare tardivo
- Perdita di peso

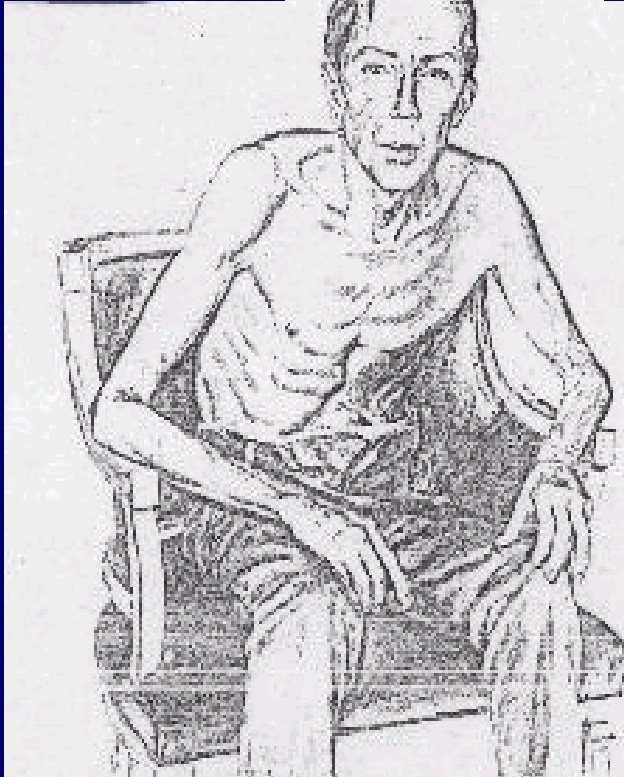
### Blue Bloaters - Blu e Gonfi

[ enfisema centrilobulare ]

- Bronchite Cronica  
tosse, escreato
- Non torace a botte
- Dispnea tardiva
- Ventilazione ridotta
- Cianosi, aumento PaCO<sub>2</sub>
- Cuore polmonare con scompensi ripetuti
- Sovrappeso, Obeso

# Insufficienza respiratorio nell'enfisema polmonare (BPCO)

Pink Puffer  
(Soffiatore Rosa)



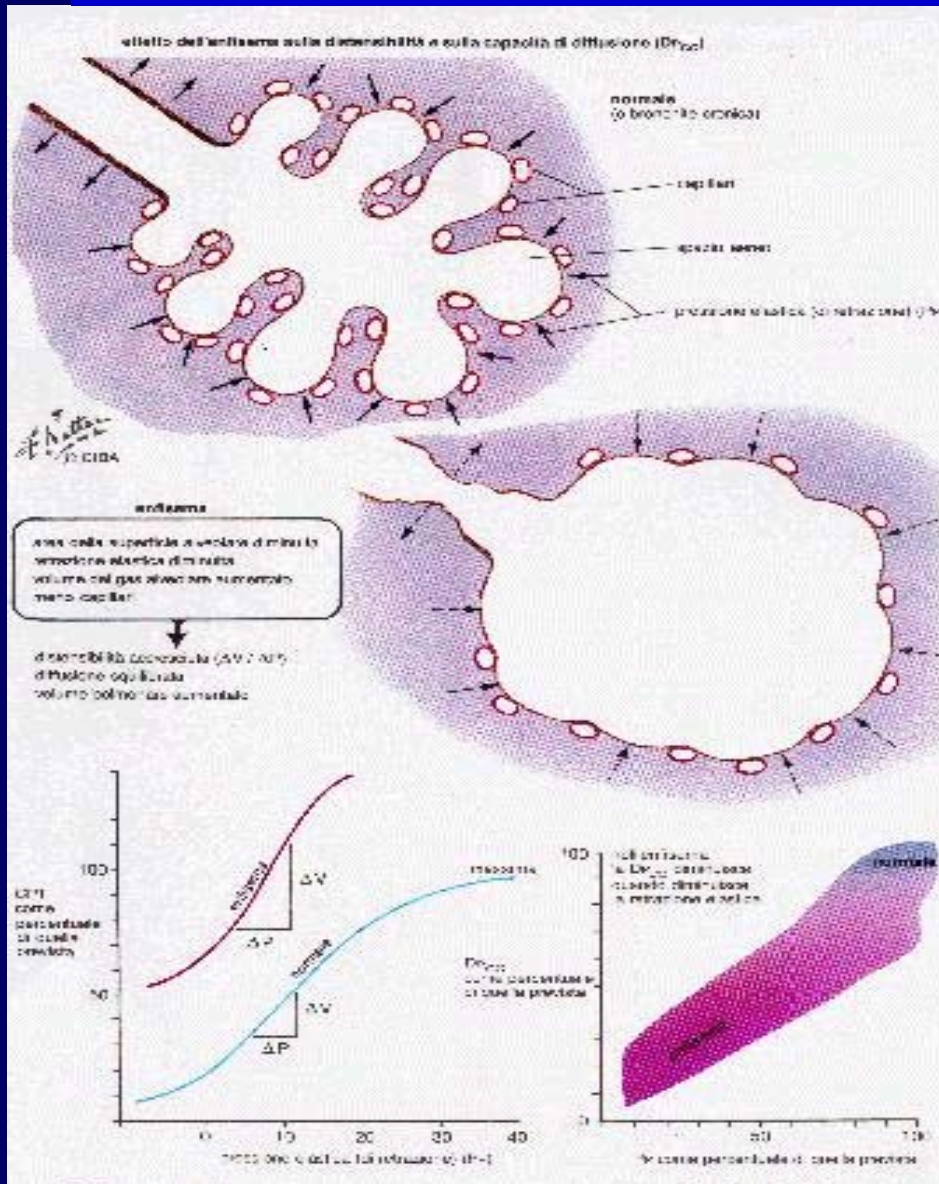
Blue and Blotted  
(Cianotico e Gonfio)



# Sintomi e segni nei due tipi di enfisema

	Pink Puffers - Soffiatori rosa	Blue Bloaters - Blu e Gonfi
Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• dispnea, scarsa tosse</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tosse ed escreato cronici, frequenti bronchiti acute,</li></ul>
Rx torace	<ul style="list-style-type: none"><li>• segni di enfisema diffuso</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• aumento aia cardiaca</li></ul>
Es. Obiett.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Torace a botte, esp.prolungata, ipertrofia muscoli accessori, spazi costali rientranti (insp), distensione vene del collo (esp), iperfonesi, basi ipomobili, respiro ridotto, sibili espiratori toni cardiaci ovattati</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non torace a botte, cianosi, sovrappeso, modica dispnea, non ipertrofia muscoli acces. edemi arti inferiori e sacro, non iperfonesi, ronchi, sibili e rantoli</li></ul>
PFR	<ul style="list-style-type: none"><li>• Importante ostruzione bronchiolare: FEV1↓ FEV1/CV↓ CPT↑ VR↑ Cst↓ TLCO ↓</li><li>• PaO<sub>2</sub> 65 - 70 mmHg</li><li>• SaO<sub>2</sub> normale o quasi</li><li>• PaCO<sub>2</sub> normale fino allo scompenso</li><li>• VA/Q quasi normale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Importante ostruzione bronchiale: FEV1↓ FEV1/CV↓ CPT, VR, Cst, TLCO: normali</li><li>• PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg</li><li>• SaO<sub>2</sub> ridotta</li><li>• PaCO<sub>2</sub> aumentata</li><li>• frequenti scompensi Dx</li><li>• VA/Q ridotto</li></ul>

# Enfisema panlobulare diffuso

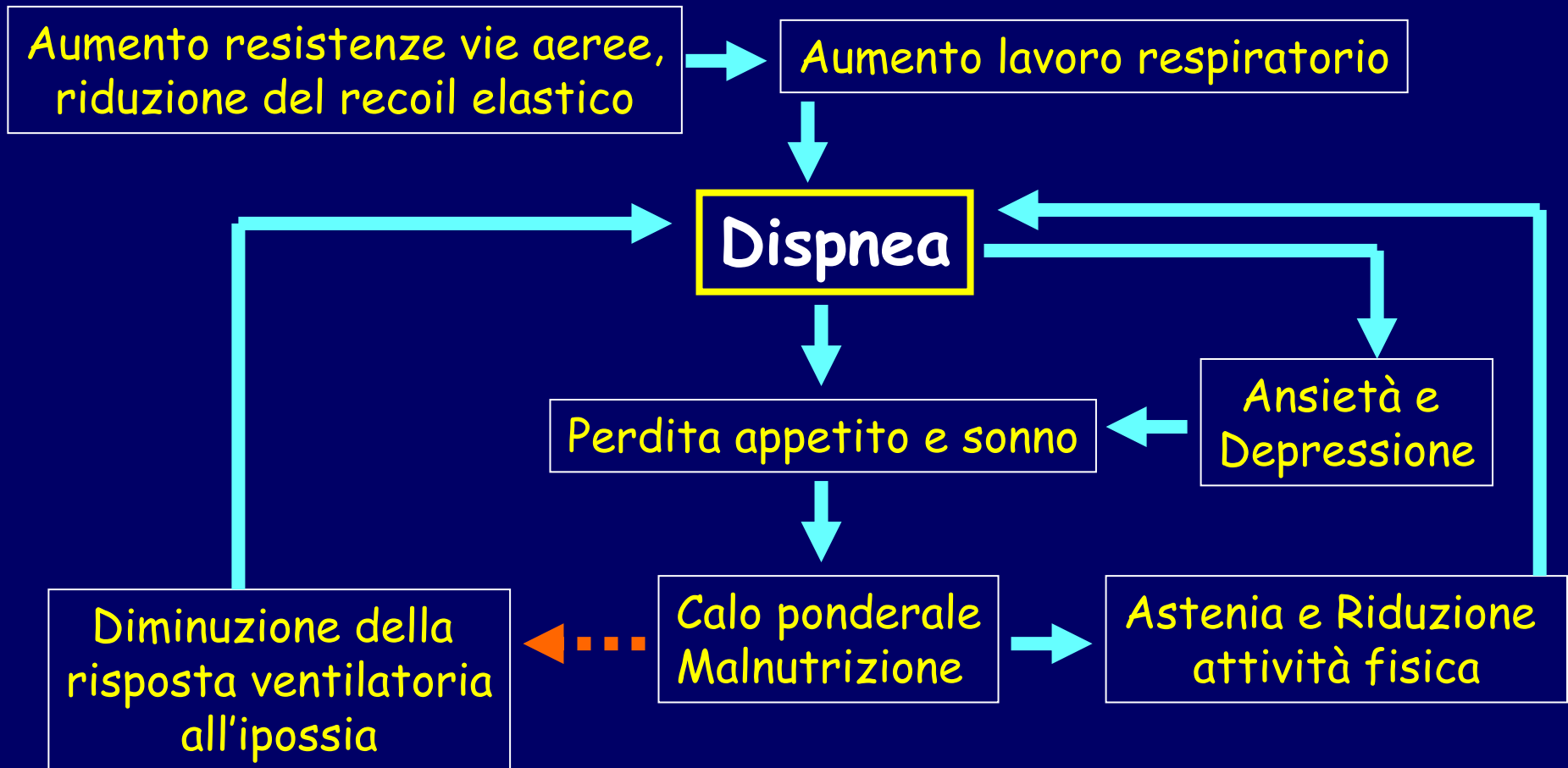


Riduzione superficie di scambio  
con rapporto VA/Q normale  
[ VA ridotta e Perfusione ridotta ]

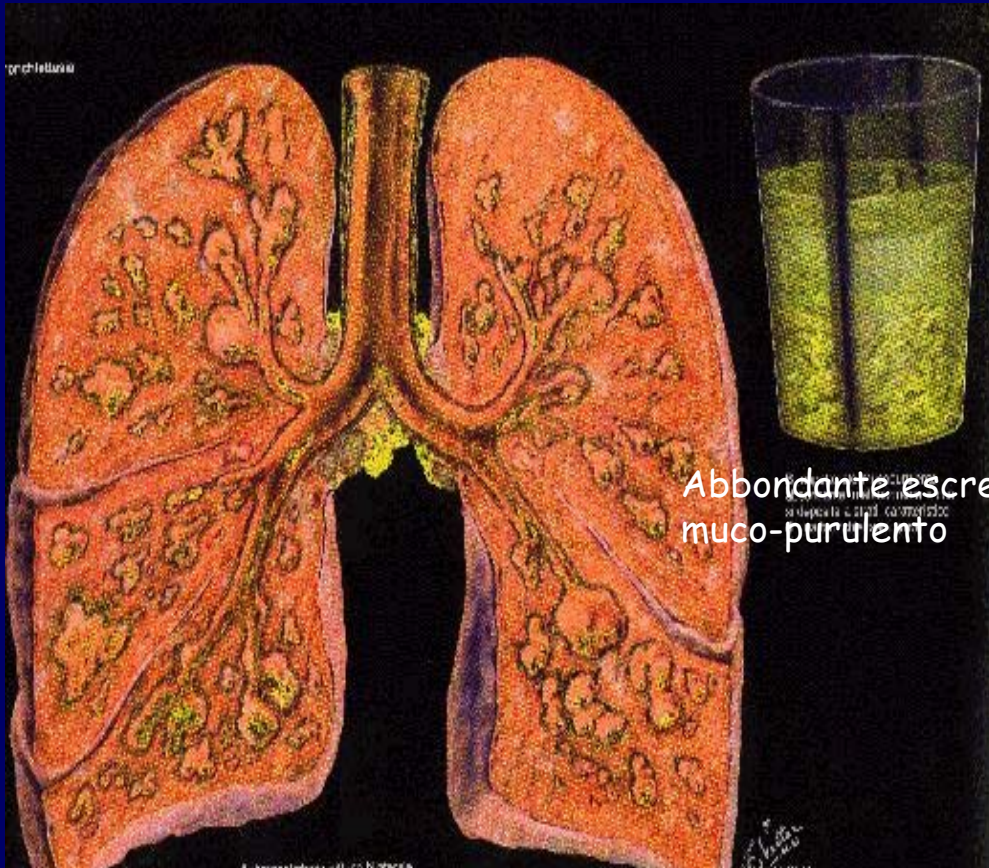
Riduzione  $TLCO$  e  $SaO_2$

$SaO_2$  quasi normale a riposo se presente  
iperventilazione

# Fattori che provocano il progressivo peggioramento della dispnea nei BPCO



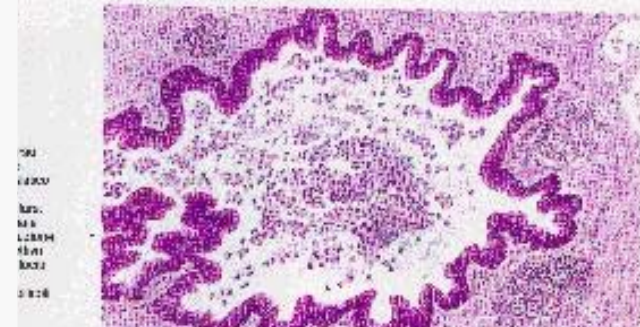
# Bronchiectasie (patologie frequenti prima dell'era antibiotica)



Abbondante escreato muco-purulento

Dilatazioni abnormi permanenti (**sacciformi, cilindriche**) localizzate specie nelle vie aeree di calibro  $> 2$  mm (uno o più lobi o segmenti), prodotte da lesioni distruttive della parete bronchiale con fibrosi parietale successiva

Ipersecrezione e ristagno di muco **purulento**



Preparato istologico:  
bronchiectasia con accumulo di muco purulento (PMN)



Bronchiectasie sacciformi e cilindriche del lobo inferiore di sinistra

## Bronchiectasie:

[ eziopatogenesi (multifattoriale) e fattori predisponenti ]

### 1) forze meccaniche anormali sulle pareti bronchiali

- elevate forze di ritorno elastico operanti trazione sulle pareti (atelectasia, lesioni distruttive parenchimali, consolidamenti polmonari)
- aumento pressione endoluminare specie nell'espiazione forzata e con la tosse [ ostruzione bronchiale diffusa (BPCO) o localizzata ]

### 2) ridotta resistenza parietale (congenita/ereditaria - acquisita (proteasi, PMN))

- ipoplasia bronchiale, vascolare (Mucoviscidosi, discinesia ciliare)
- lesioni necrotizzanti parietali [infezioni (Klebsiella, Stafilococchi, Pseudomonas), fibrosi diffuse, pneumopatie granulomatose, lesioni chimiche (NH<sub>3</sub>)]

### 3) riduzione difese antibatteriche : congenite o acquisite ( IgG, IgA sieriche)

### 4) ristagno secrezioni da ridotta efficienza della clearance muco-ciliare:

- congenite: Mucoviscidosi, Sindrome di Kartagener, agenesie parziali
- acquisite: ostruzioni localizzate (linfonodi, neoplasie) o diffuse (BPCO)

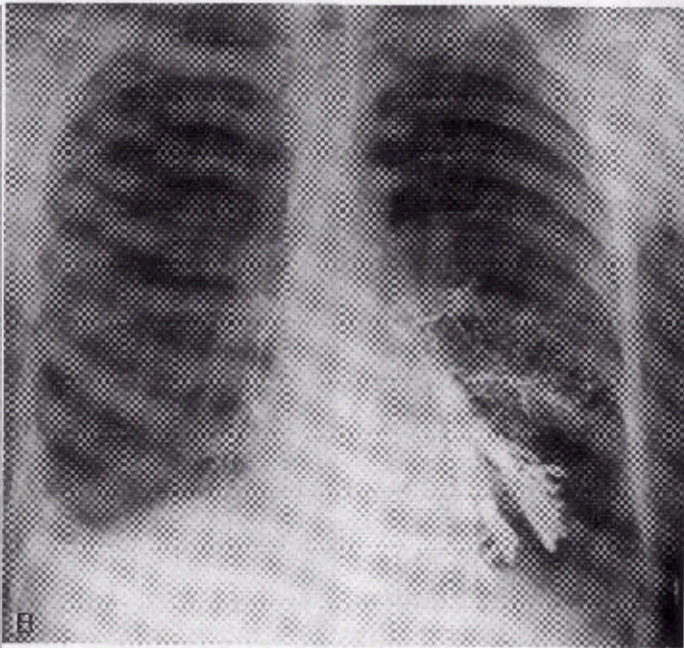
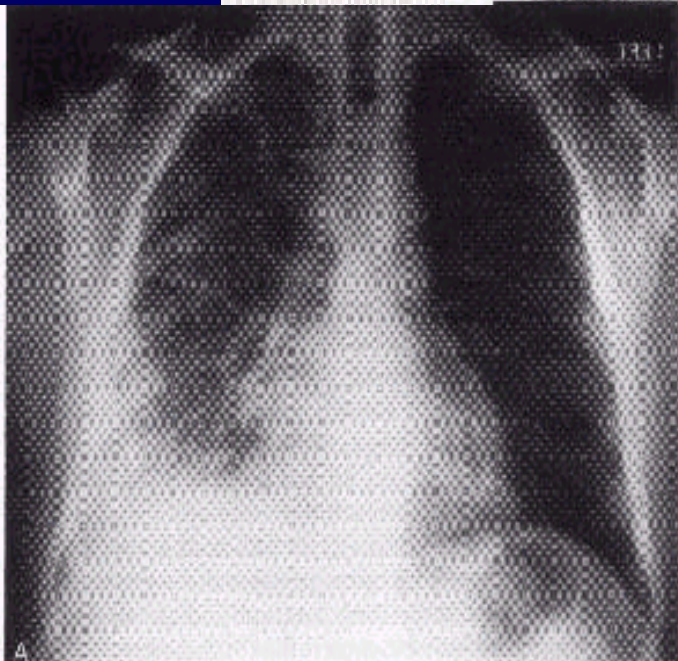
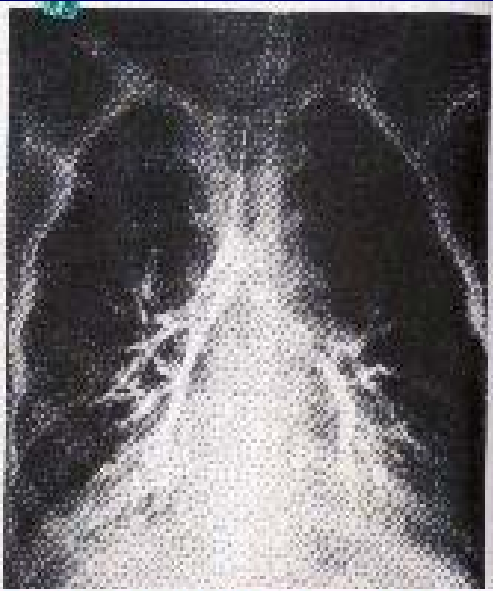
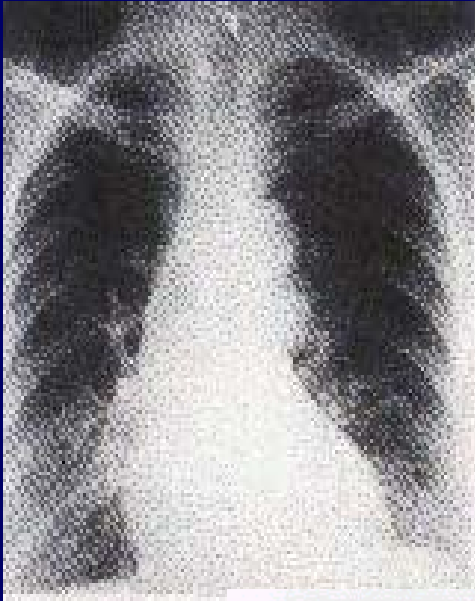


# Bronchiectasie:

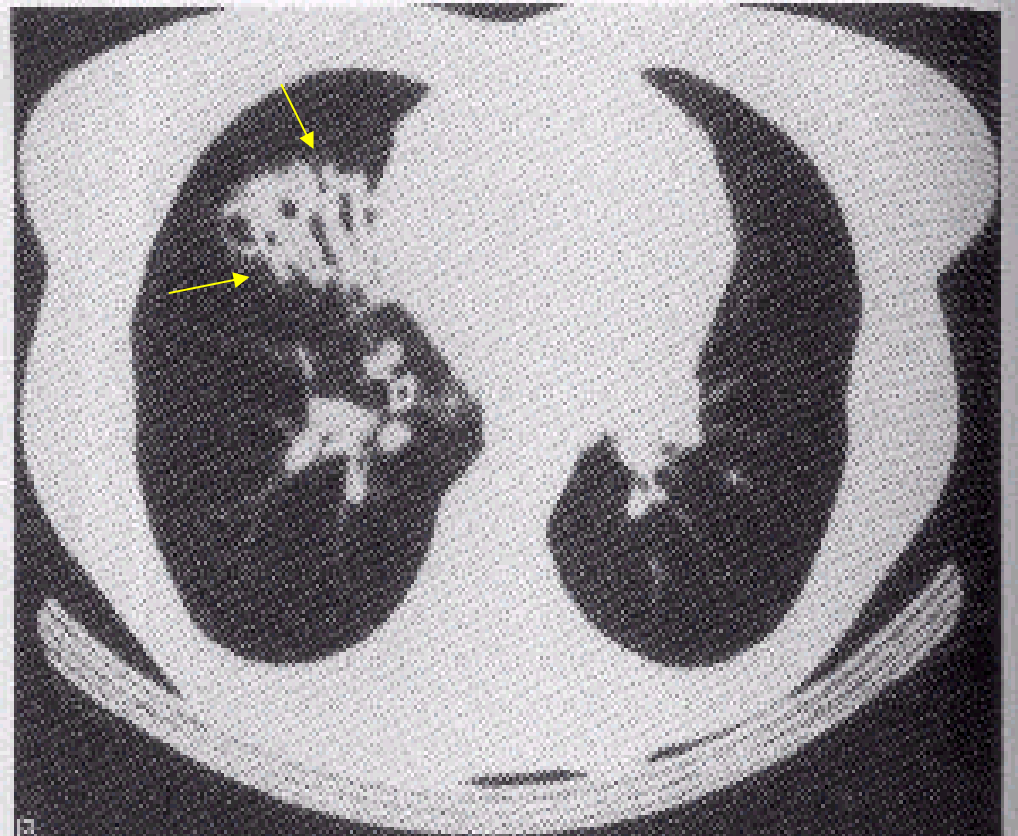
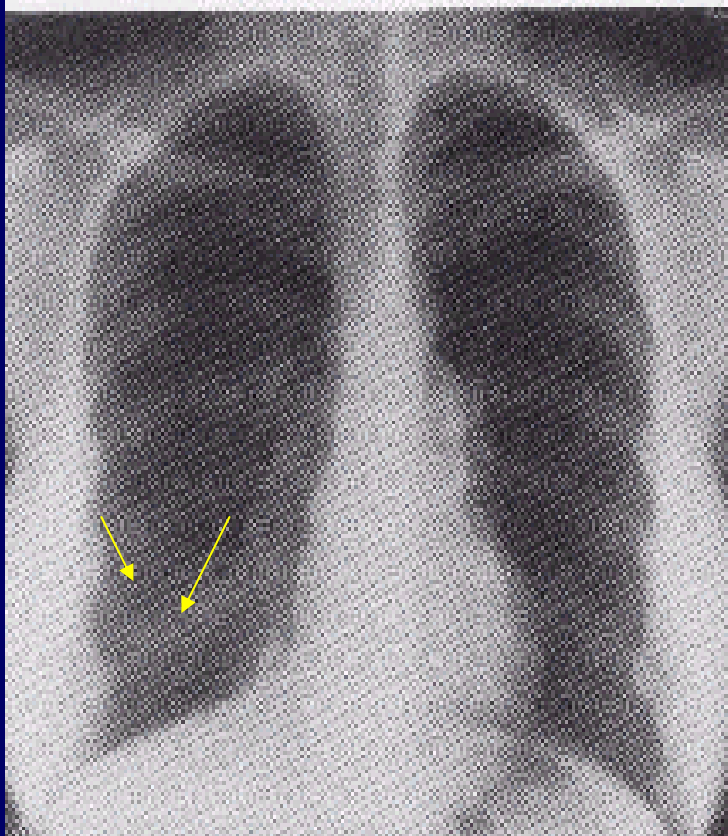
## [ Quadro clinico e diagnosi ]

- **Sintomi e segni dipendenti da estensione, gravità, sede eziopatogenesi**
- Tosse cronica con escreato solitamente purulento e molto abbondante specie nelle fasi di riacutizzazione infettiva (nel 50% dei casi emoftoe)
- Infezioni con consolidamenti broncopneumonici recidivanti sempre nelle stesse localizzazioni sede di bronchiectasie (febbre, leucocitosi)
- **Obiettività:**
  - negativa nei casi lievi (in assenza di patologia di base)
  - rantoli localizzati a medie e piccole bolle (ronchi e sibili)
  - nelle forme estese: cianosi, ippocratismo digitale, I.R.C.
- **Rx e TAC:**
  - affastellamenti circoscritti, aree cistiche, livelli idroaerei, iperdiafanie lineari con strie radiopache periferiche  
(mezzo di contrasto: diagnosi certa)
- **PFR:**
  - deficit misto, prevalentemente ostruttivo
- **Complicanze:**
  - ascesso polmonare, empiema pleurico, ascessi metastatici, manifestazioni sistemiche (sepsi, dimagrimento, anemia)

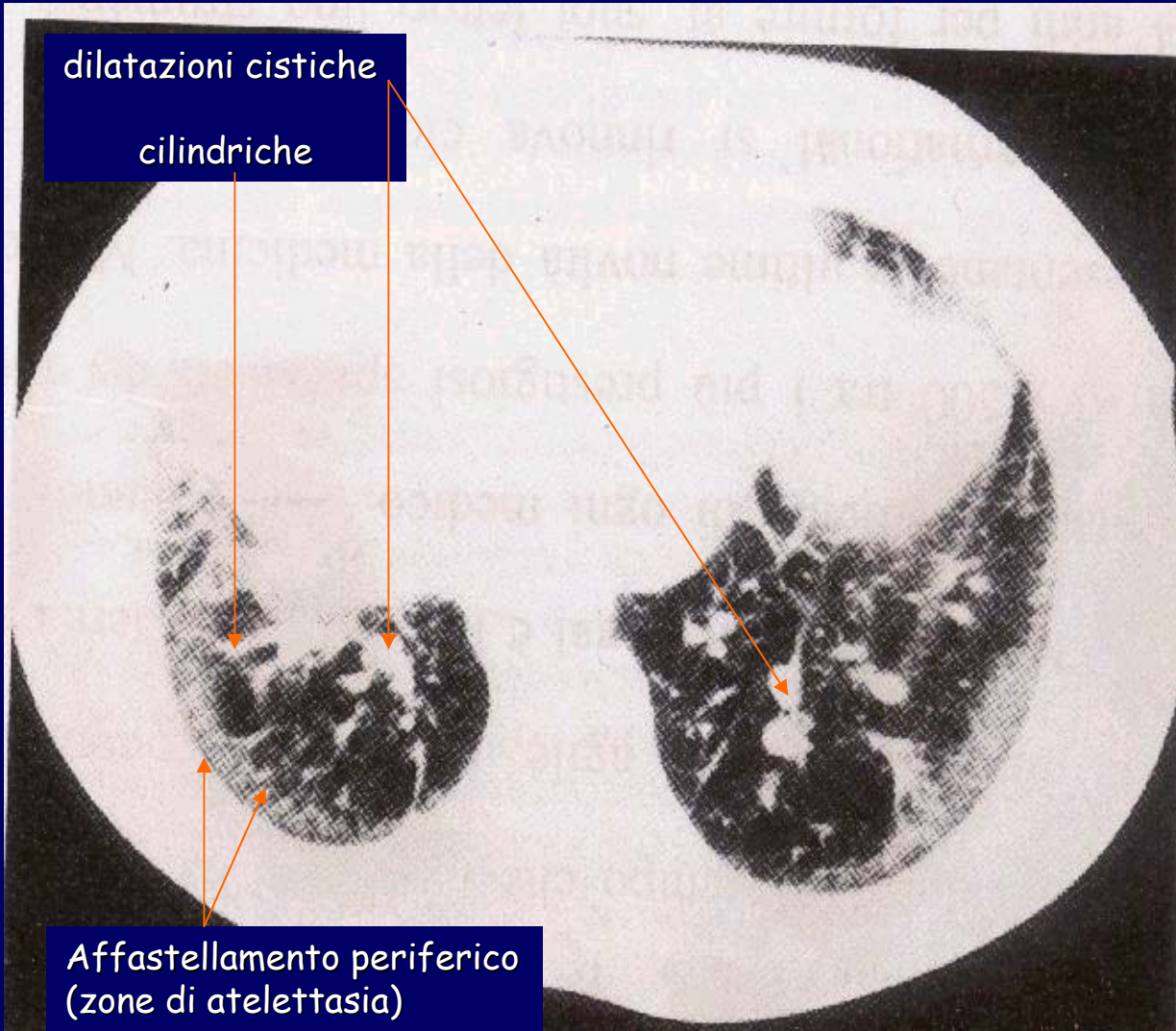
# Bronchiectasie (cistiche e cilindriche) - Rx e Broncogramma



# Bronchiectasie - Rx e TAC con MDC



# TAC con MDC



## TERAPIA BRONCHIETTASIE:

- CHEMIOTERAPICI
- ANTIINFIAMMATORI
- FLUIDIFICANTI
  
- DRENAGGIO BRONCHIALE
- FISIO-KINESI TERAPIA
  
- CHIRURGIA  
(forme localizzate)

# Alterazioni della Clearance Muco Ciliare

## Sindrome di Kartagener (1933):

SITUS VISCERUM INVERSUS  
BRONCHIETTASIE  
SINUSITE CRONICA, POLIPOSII NASALE

Deficit genetico di DINEINA (proteina contrattile delle cilia):

Discinesia e/o immobilità ciliare primitiva → bronchiettasie, sinusite e otite media per ristagno di secrezioni e flogosi cronica

Associazione: Anomalie congenite cardiovascolari, Mucoviscidosi, Spina bifida, Degenerazione pigmentaria retina, Cataratta, Ritardo mentale, Alcune neoplasie, Immobilità spermatozoi, Ipoevolutismo, Deficit IgA,

[ Discinesie ciliari secondarie a flogosi e infezioni (alterazioni del battito, reologia muco) ]

### FARMACI:

- Antibiotici (nelle fasi di riacutizzazione infettiva)
- Mucolitici e mucoregolatori (modificano la viscosità)
- Beta-2-adrenergici (favoriscono il trasporto muco-ciliare)
- Aminofillinici (modificano la viscosità e migliorano il battito ciliare)
- Anticolinergici (riduzione produzione di muco)

# Mucoviscidosi (Malattia fibrocistica del pancreas)

Patologia ghiandolare multisistemica): Pancreas, Polmone, Fegato,  
Intestino, Salivari, Sudoripare

- Anomalie chimico-fisiche delle secrezioni mucose con aumento della viscosità
- Alterazioni CMC con ristagno di secrezioni (Bronchiectasie, Ascessi, Atelettasie)
- Difetto genetico ereditario con carattere autosomico recessivo (malati gli omozigoti)
- Neonati, bambini, adolescenti (Incidenza 1/500 - 1/3000)
- Alterazioni canali del cloro delle membrane epiteliali, ipersecrezione di  $Ca^{++}$  e di sodio e cloro nel sudore
- Discinesia ciliare con bronchioliti infettive recidivanti con evoluzione verso BPCO e bronchiectasie
- Compromissione pancreaticca da insufficiente produzione di enzimi pancreatici (sindrome da malaassorbimento, steatorrea, ipoevolutismo ponderale)
- Cirrosi epatica da occlusione canalicoli biliari intraepatici
- **Diagnosi:** Quadro clinico multisistemico  
Insufficienza pancreaticca (aspirato duodenale dopo stimolo con secretina)  
Test del sudore (aumento Cl e Na dopo stimolo con pilocarpina)

# Conseguenze delle BPCO

BPCO (BC, Enfisema, Asma)



Insufficienza Respiratoria Cronica  
Ipossiemica, Ipercapnica



Ipertensione circolo polmonare



Cuore Polmonare Cronico,  
scompenso congestizio



## *Asma bronchiale.*

*L'Asma bronchiale è una malattia **infiammatoria** cronica delle vie aeree (**mastociti, eosinofili**) associata ad **aumentata responsività** dell'albero tracheo-bronchiale a **stimoli di varia natura**, che si manifesta come una **sindrome** caratterizzata da **ostruzione variabile** del flusso aereo da **broncospasmo, edema ed infiltrazione** della mucosa ed **ipersecrezione***

*- **dispnea** a carattere **accessionale** associata a tosse ed espirazione sibilante, con totale o parziale **reversibilità**, spontanea o dopo terapia, **dell'ostruzione bronchiale***



**G**lobal

**I**Nitiative for

**A**sthma



**Linee-Guida Italiane – Aggiornamento 2005**

[www.ginasma.it](http://www.ginasma.it)

# Asma bronchiale: definizione (I)

---

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessoriale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un **accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.**

Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree.

Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, **la cui intensità varia in rapporto alla entità della ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente.**

# Asma bronchiale: definizione (II)

**In sintesi**, l'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da:

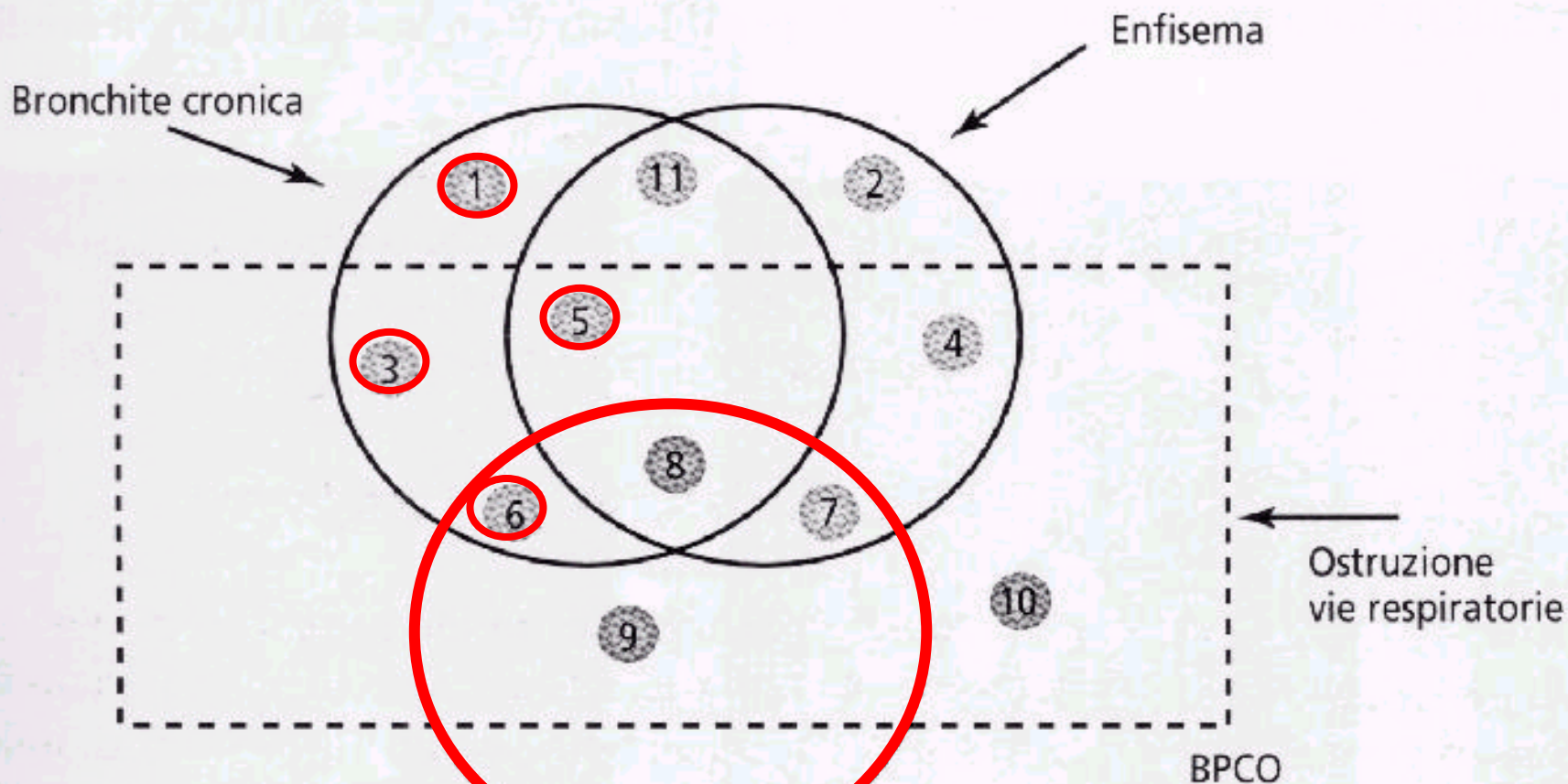
- Episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica
- Ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico)
- Iperreattività bronchiale iperresponsività bronchiale a stimoli aspecifici (aria fredda, istamina, colinergici, irritanti)

Infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree

# *Caratteristiche dell'Asma*

- *1 Episodi accessionali di dispnea sibilante (espiratoria)*
- *2 Restringimento del calibro delle vie aeree ( ↑ Raw)*
  - (a) contrazione dei muscoli bronchiali*
  - (b) rigonfiamento della parete bronchiale dovuta ad infiammazione*
  - (c) eccessiva produzione di muco nelle vie aeree*
- *3 Rapide e importanti variazioni dell'ostruzione bronchiale (variazioni del PEF  $\geq$  20%)*
- *4 Episodi notturni e bassi valori di PEF al mattino*
- *5 Significativa reversibilità dopo  $\beta_2$  o steroidi*
- *6 Periodi asintomatici o pauci-sintomatici*
- *7 Frequente comparsa di fenomeni allergici*

# BPCO ASMA e ostruzione al flusso aereo



- 1) Br. Cr. semplice
- 3) Br. Cr. Ostruttiva
- 5) Br. Cr. Ostr. enfisematosa
- 6) Br. Cr. Ostr. asmatiforme

Asma

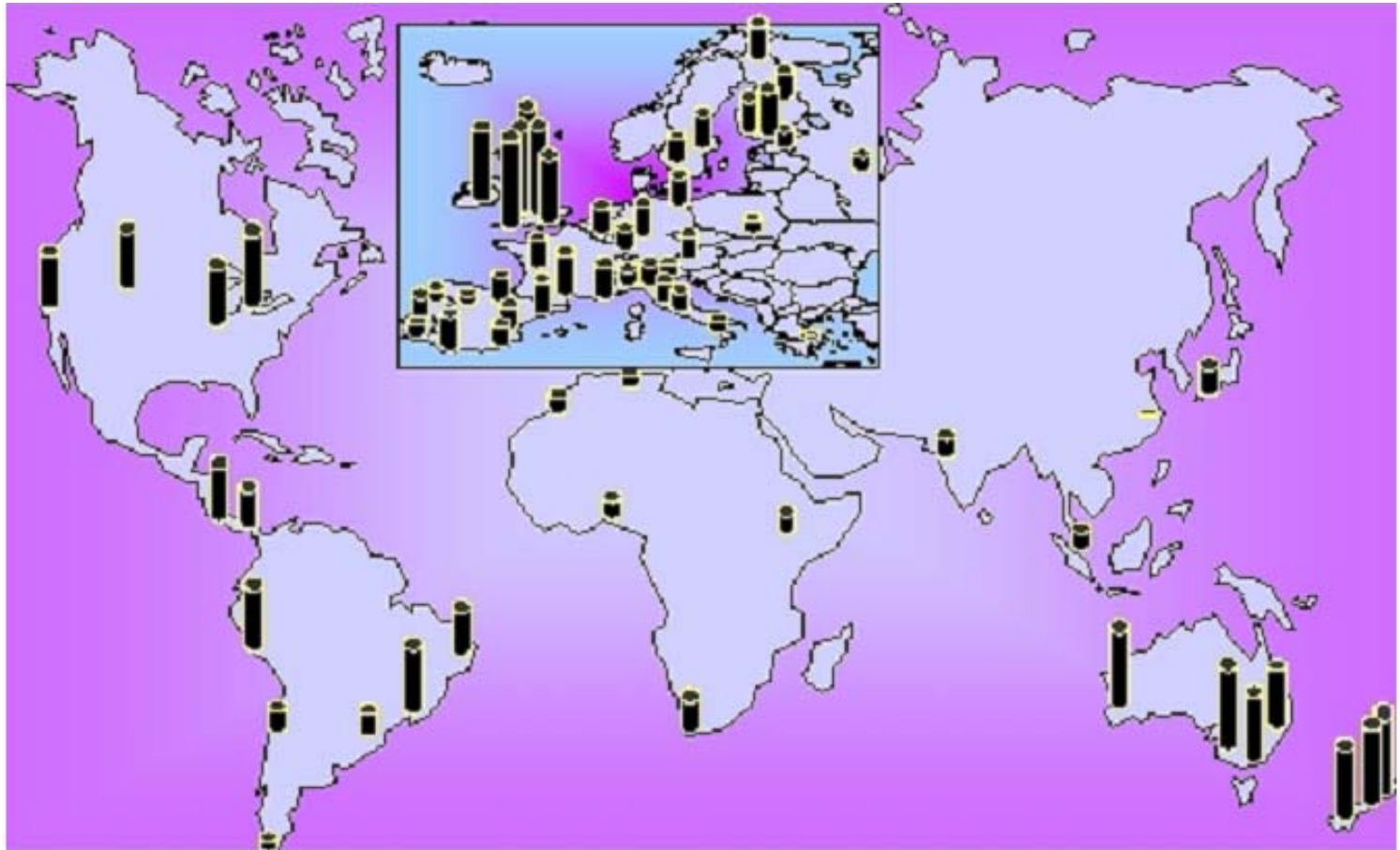
# Epidemiologia dell'asma (I)

---

- L'asma è una delle patologie più diffuse al mondo
- L'asma è diffusa in tutti i paesi ma varia in modo considerevole da nazione a nazione e può mostrare variazioni anche all'interno della stessa nazione
- La variazione geografica è confermata anche dalla distribuzione dell'atopia e della reattività bronchiale
- La variazione geografica è simile per bambini e adulti
- In Italia la prevalenza di asma è più bassa rispetto a quella di molte altre nazioni, soprattutto dei paesi anglosassoni, sia nella popolazione infantile sia negli adulti

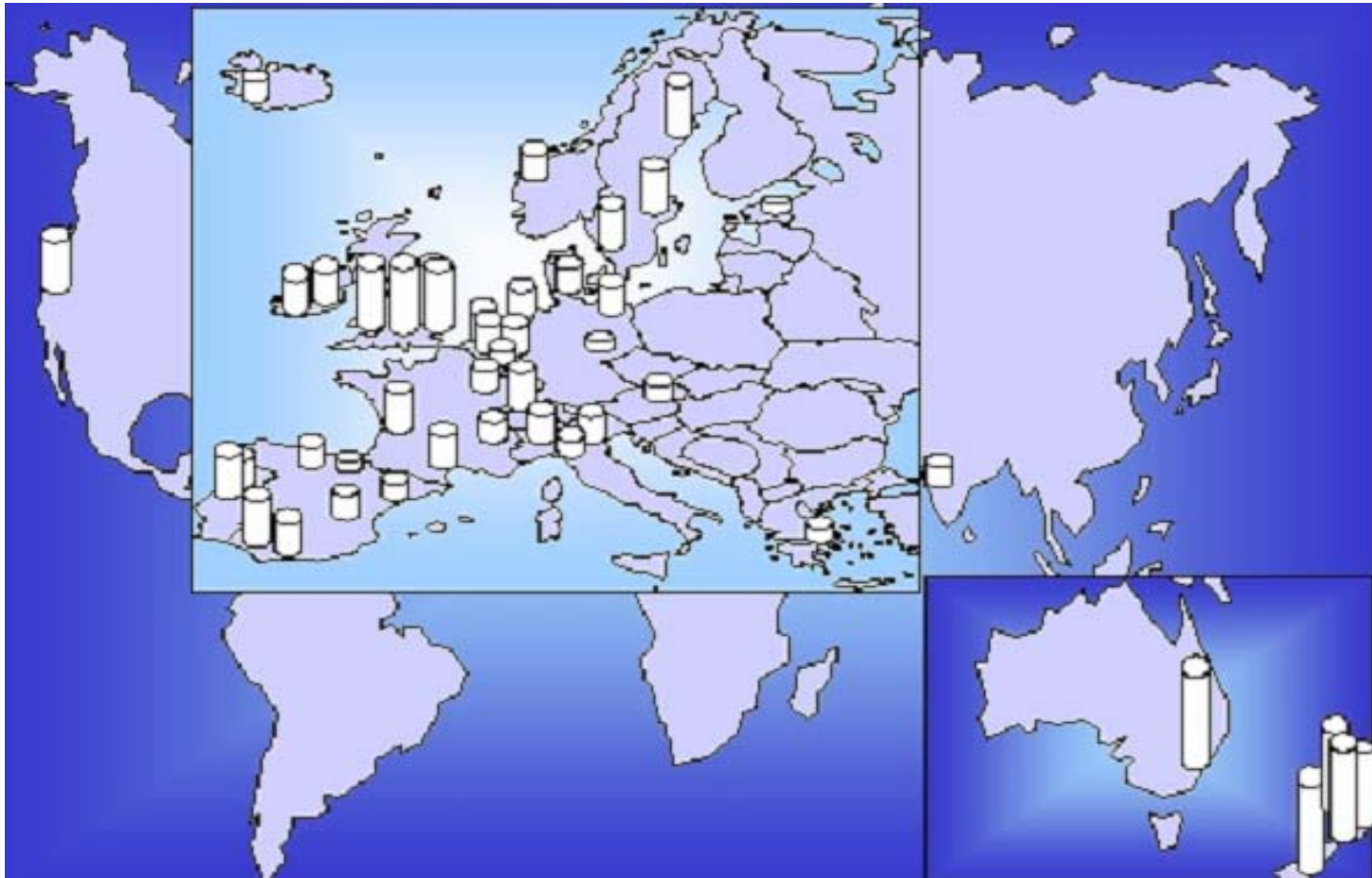
# Distribuzione geografica della prevalenza del wheezing (popolazione di 13-14 anni)-

---



# Distribuzione geografica della prevalenza dell'asma in atto - ECRHS

---





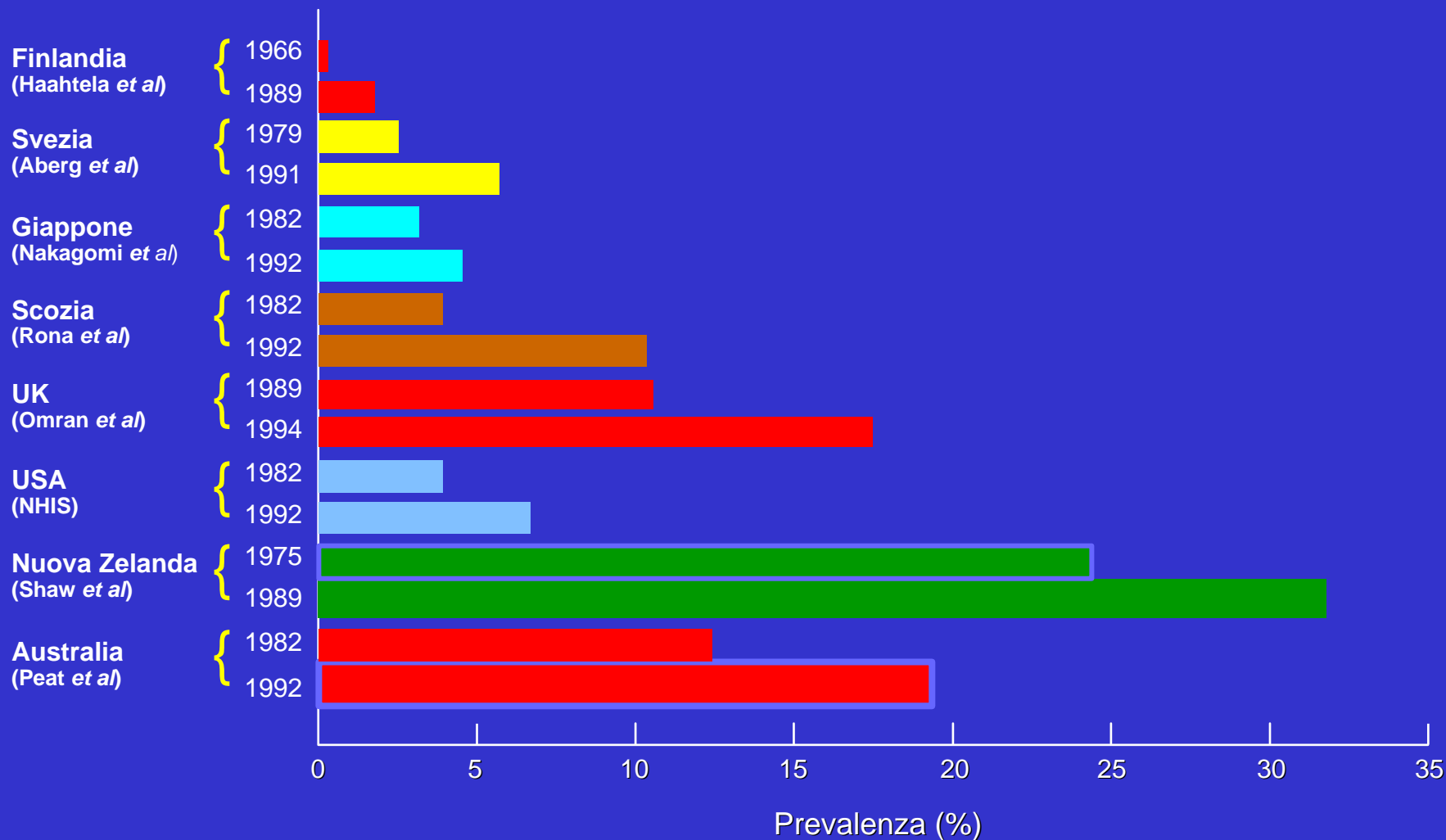
# EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA

## (Dati attuali)

---

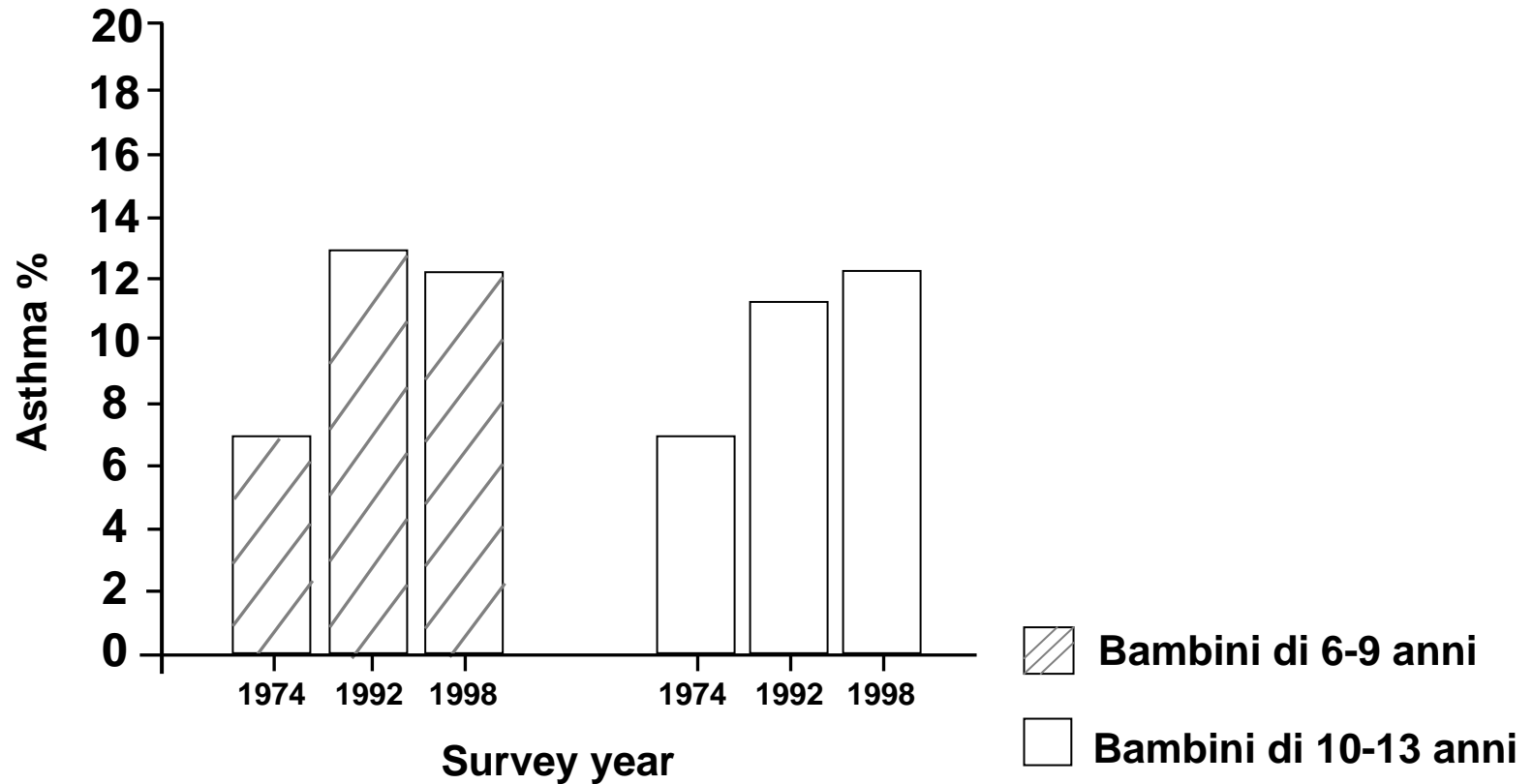
- Per 20 anni la prevalenza di asma è aumentata considerevolmente in molti Paesi, soprattutto nei bambini
- Negli ultimi anni il trend dell'asma negli adulti *non* è in ulteriore aumento in parecchie nazioni (Inghilterra, Italia, Svizzera, Australia, Messico)
- Ancora incerto il quadro negli Stati Uniti
- Trend in diminuzione nei bambini (Inghilterra, Australia)

# Aumento della prevalenza di asma in bambini/adolescenti



# Trends temporali di prevalenza dell'asma nei bambini (1974, 1992, 1998) Roma (Italia)

---



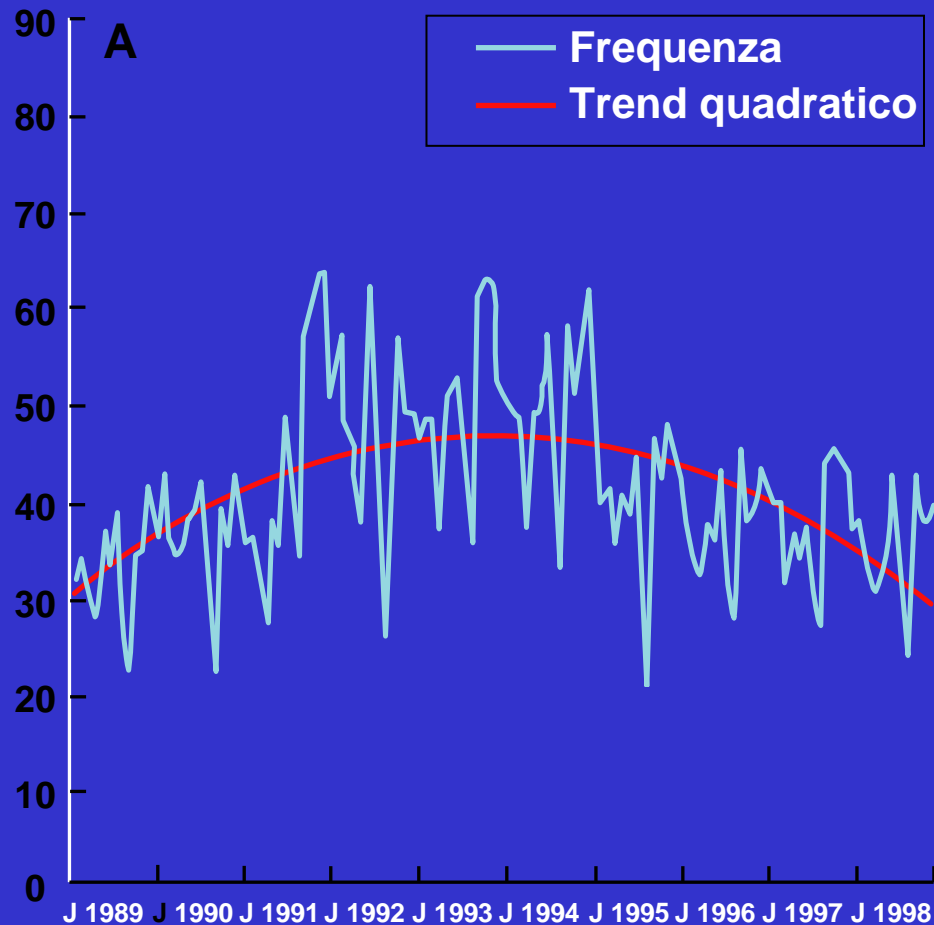
# EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA

## (Dati attuali)

---

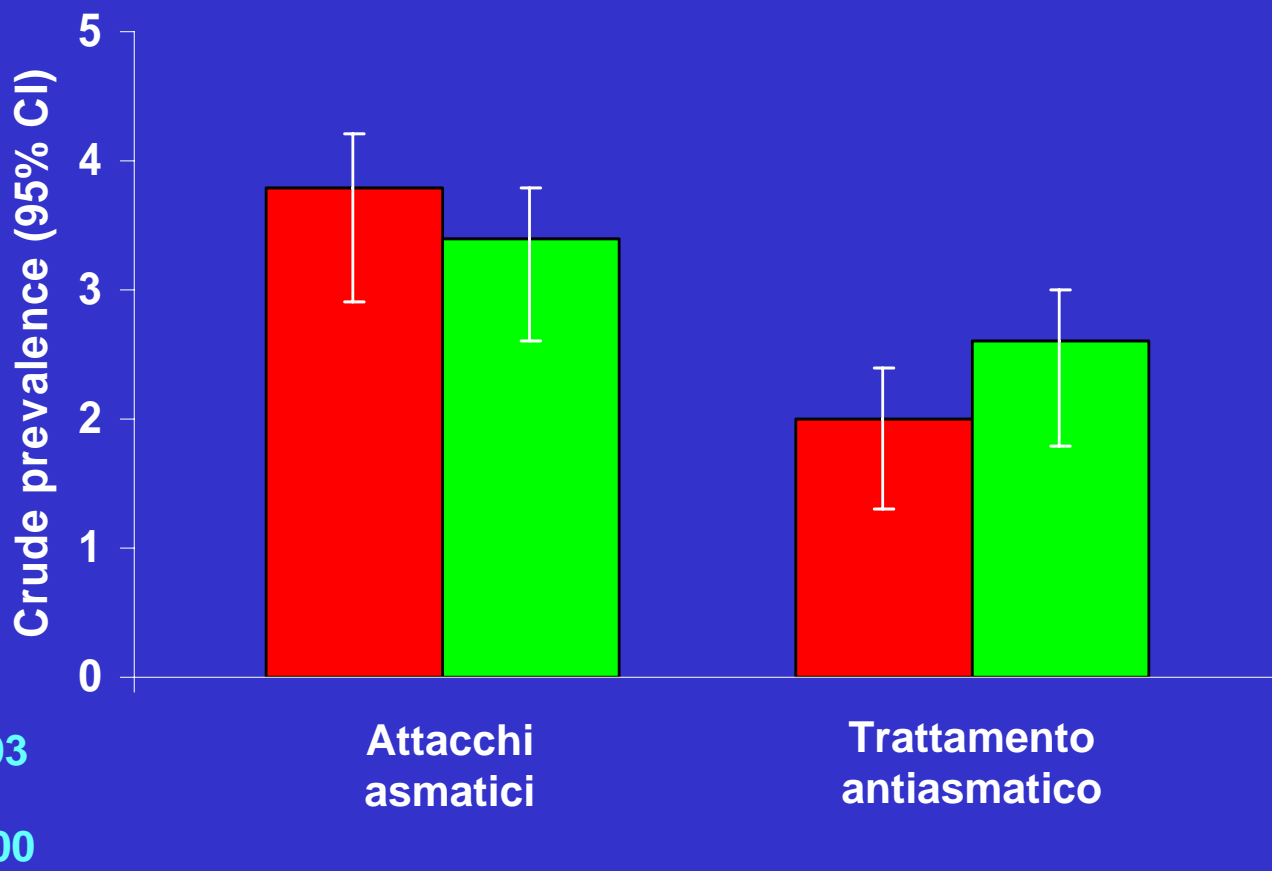
- Stabilizzazione dovuta al miglioramento dei trattamenti antiastmatici
  - Plateau per raggiunto sviluppo della patologia in tutti i soggetti “susceptibili”
- (“*Saturation*”: massimo effetto del cambiamento dell’esposizione ambientale negli individui susceptibili)

# Media episodi settimanali per 100000 persone in un periodo di quattro settimane 1989-1998



# Trend temporale nella prevalenza degli attacchi asmatici e del trattamento antiasmatico in Italia (Torino, Pavia, Verona)

ECRHS 1992/93 → 1998/2000

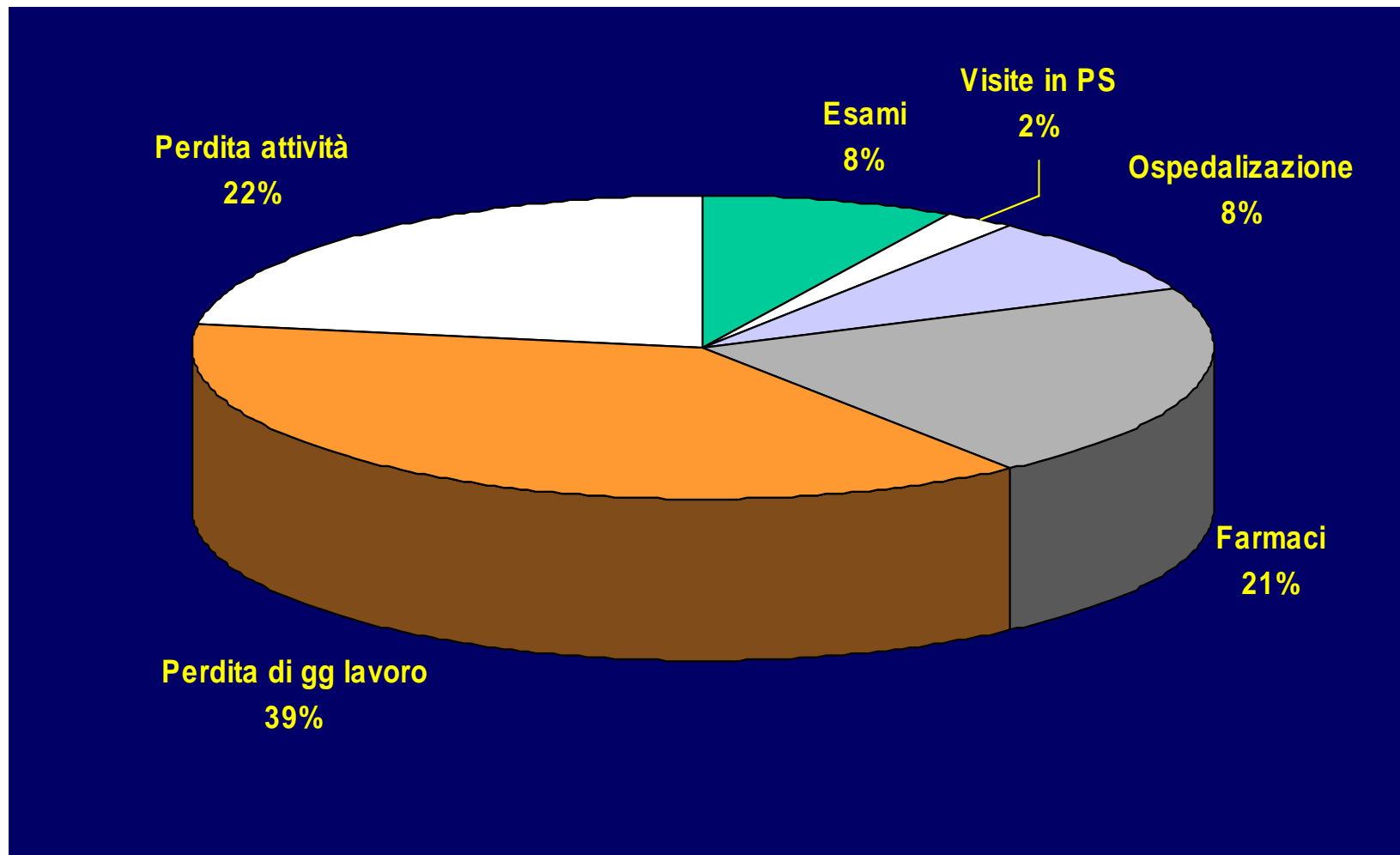


# Epidemiologia e impatto socio-economico dell'asma

---

- L'attuale prevalenza di asma in Italia, benché inferiore a quella di molte altre nazioni, rappresenta una notevole fonte di costi sia sociali sia umani
- **Considerevole spesa sanitaria**
- **Costi diretti pari all'1-2% della spesa sanitaria totale**
- **Costi indiretti rappresentano oltre il 50% della spesa totale**
- Costi simili a quelli degli altri Paesi industrializzati
- L'asma è una delle cause principali di assenza dal lavoro o da scuola

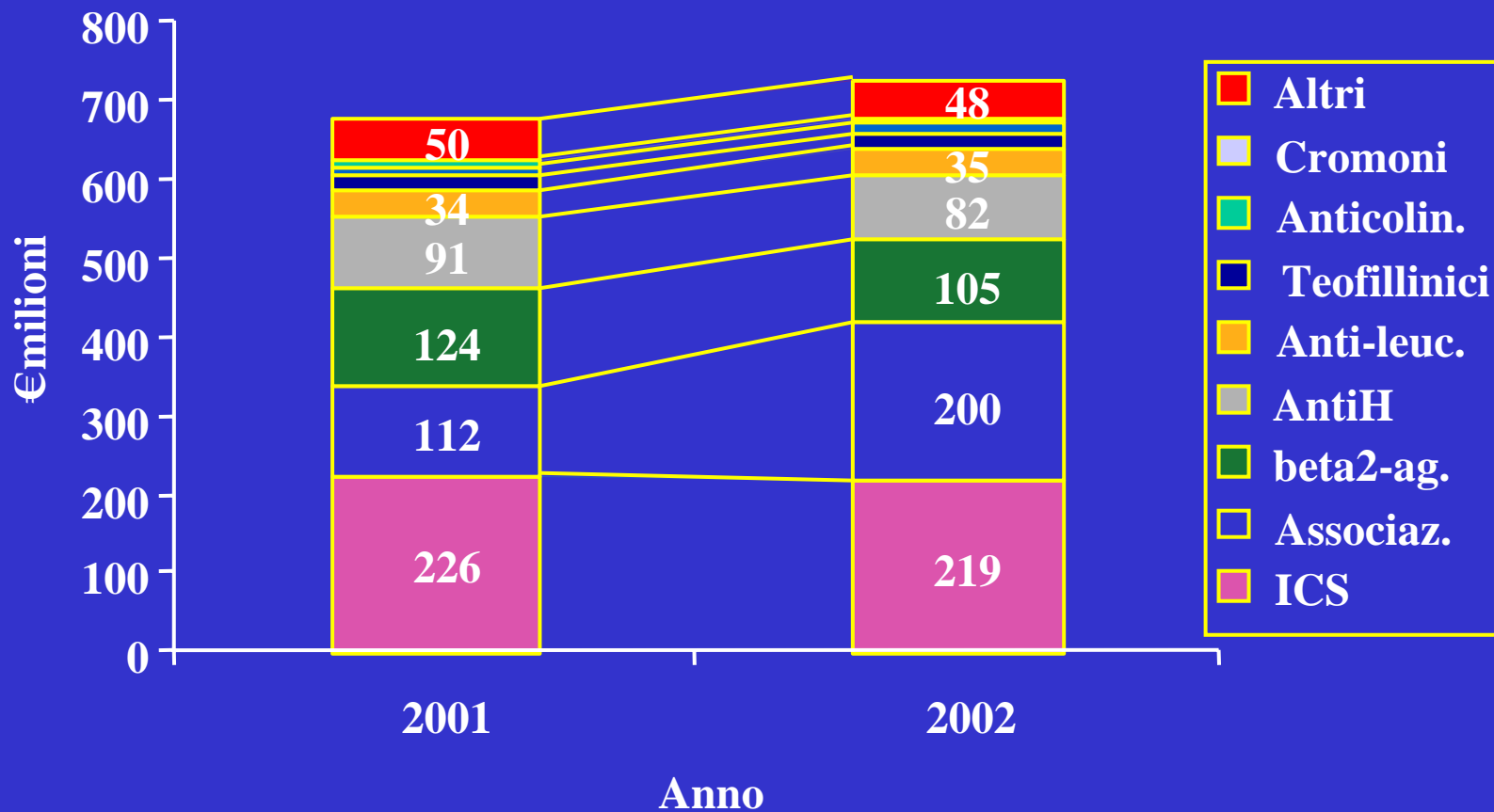
# Componenti del costo medio annuale di un paziente adulto asmatico in Italia (studio ISAYA)



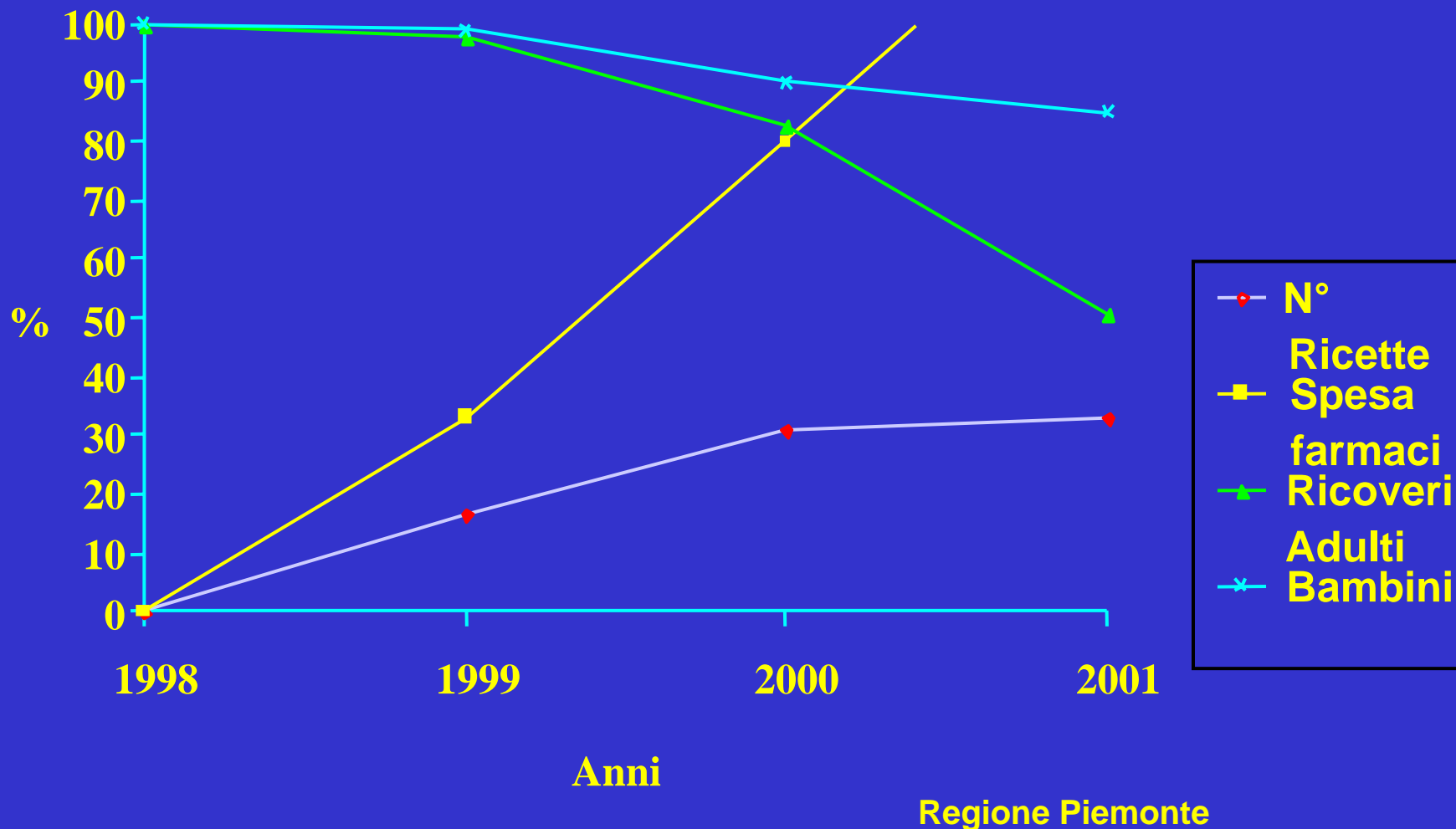
Fonte: ISAYA



# Spesa per farmaci respiratori in Italia



# Variazione % (rispetto al 1998) di n.di ricette e spesa lorda per farmaci antiasmatici per via inalatoria e dei ricoveri per asma (Piemonte)



# Impatto e costi dell'asma in Italia

---

- L'asma in Italia ha un importante impatto sulle attività quotidiane e sulle famiglie degli asmatici
- I costi sono principalmente imputabili
  - Al mancato controllo della malattia
  - Ad un uso improprio delle risorse diagnostiche e terapeutiche

# Fattori di rischio di asma (I)

---

- Fattori individuali: predispongono l'individuo all'asma
- Fattori ambientali:
  - influenzano la possibilità di sviluppare asma in soggetti predisposti
  - scatenano le riacutizzazioni e/o causano la persistenza dei sintomi

# Fattori di rischio di asma (II)

---

## Fattori individuali

- Predisposizione genetica
- Atopia
- Iperresponsività delle vie aeree
- Sesso
- Razza/etnia

## Fattori ambientali

- Allergeni
- Sensibilizzanti professionali
- Fumo di tabacco
- Inquinamento atmosferico
- Infezioni delle vie respiratorie
- Fattori socio-economici
- Dimensioni del nucleo familiare
- Abitudini alimentari e farmaci
- Obesità
- Infezioni parassitarie

# Responsività bronchiale e Sistema Nervoso Autonomo

## Sistema eccitatorio colinergico (Acetilcolina)

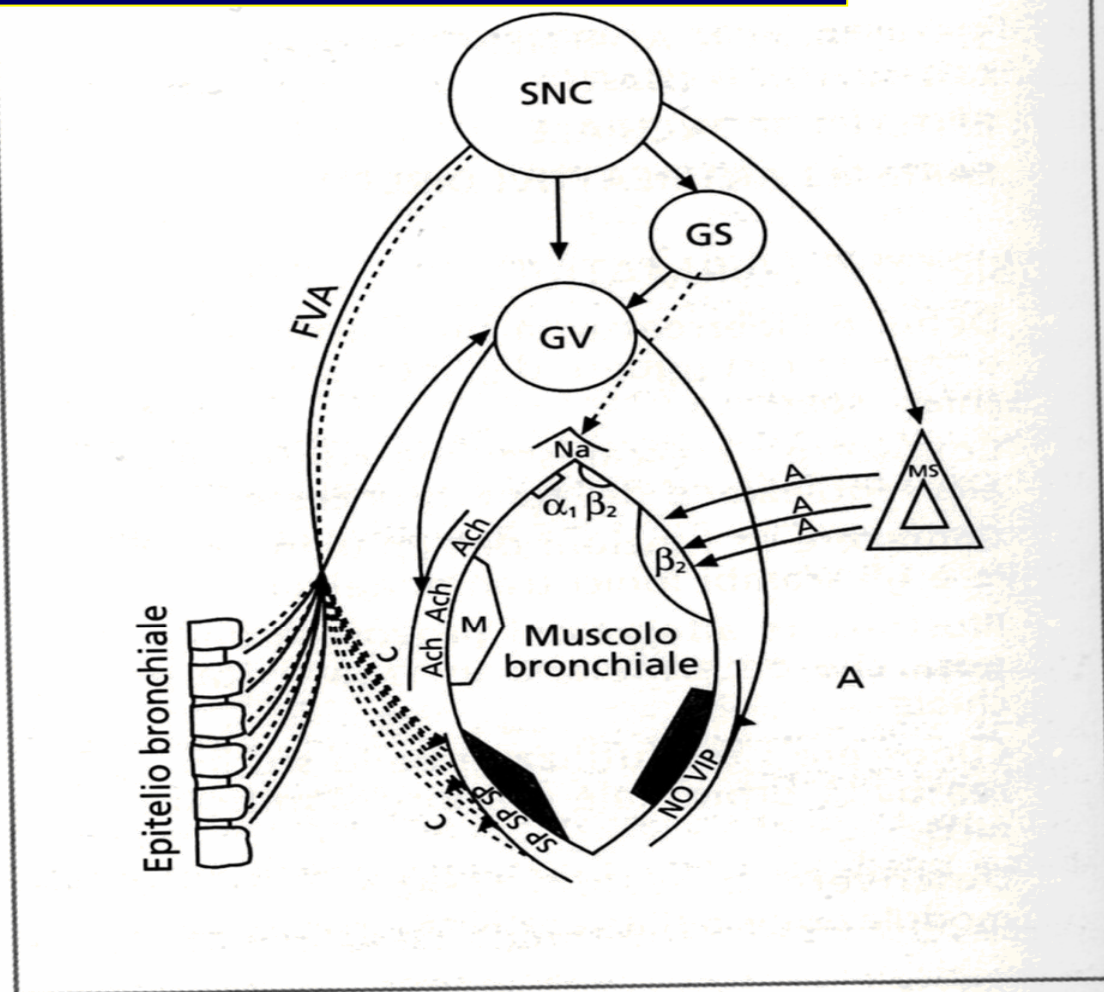
Vie afferenti colinergiche:  
Recettori irritativi  
Recettori di distensione

## Sistema inibitorio adrenergico (Catecolamine circolanti)

## Fibre C (sistema NANC)

Sistema eccitatorio Non Colin:  
SP: neuropeptidi (neurokinine)  
(riduzione attività  
neuropeptidasi epiteliale)

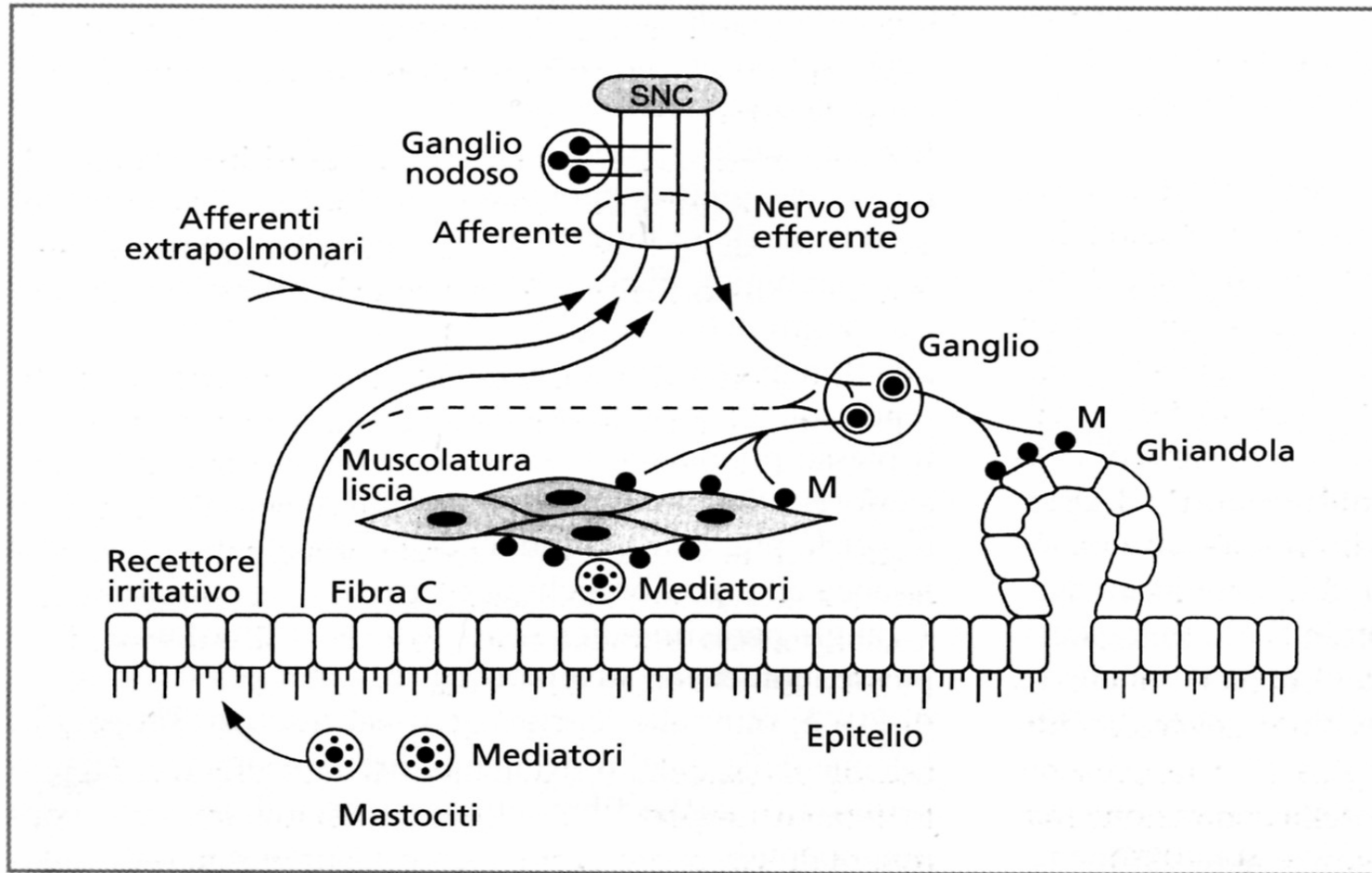
Sistema inibitori Non Adren:  
Peptide Vasoattivo intestinale (VIP)  
Ossido Nitrico (NO)

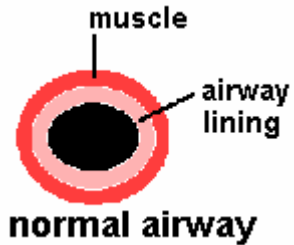


**Fig. 13.2** - Rappresentazione schematica dei principali meccanismi neuromorali responsabili del tono broncopulmonare.

SNC = sistema nervoso centrale; GS = ganglio simpatico; GV = ganglio vagale; Ach = acetilcolina; FVA = fibre vagali afferenti; Na = noradrenalina; A = adrenalina; SP = sostanza P; VIP = peptide vasoattivo intestinale; NO = nitrossido; MS = midollare surrene; c = fibre C.

# Sistema colinergico e i recettori muscarinici (M)

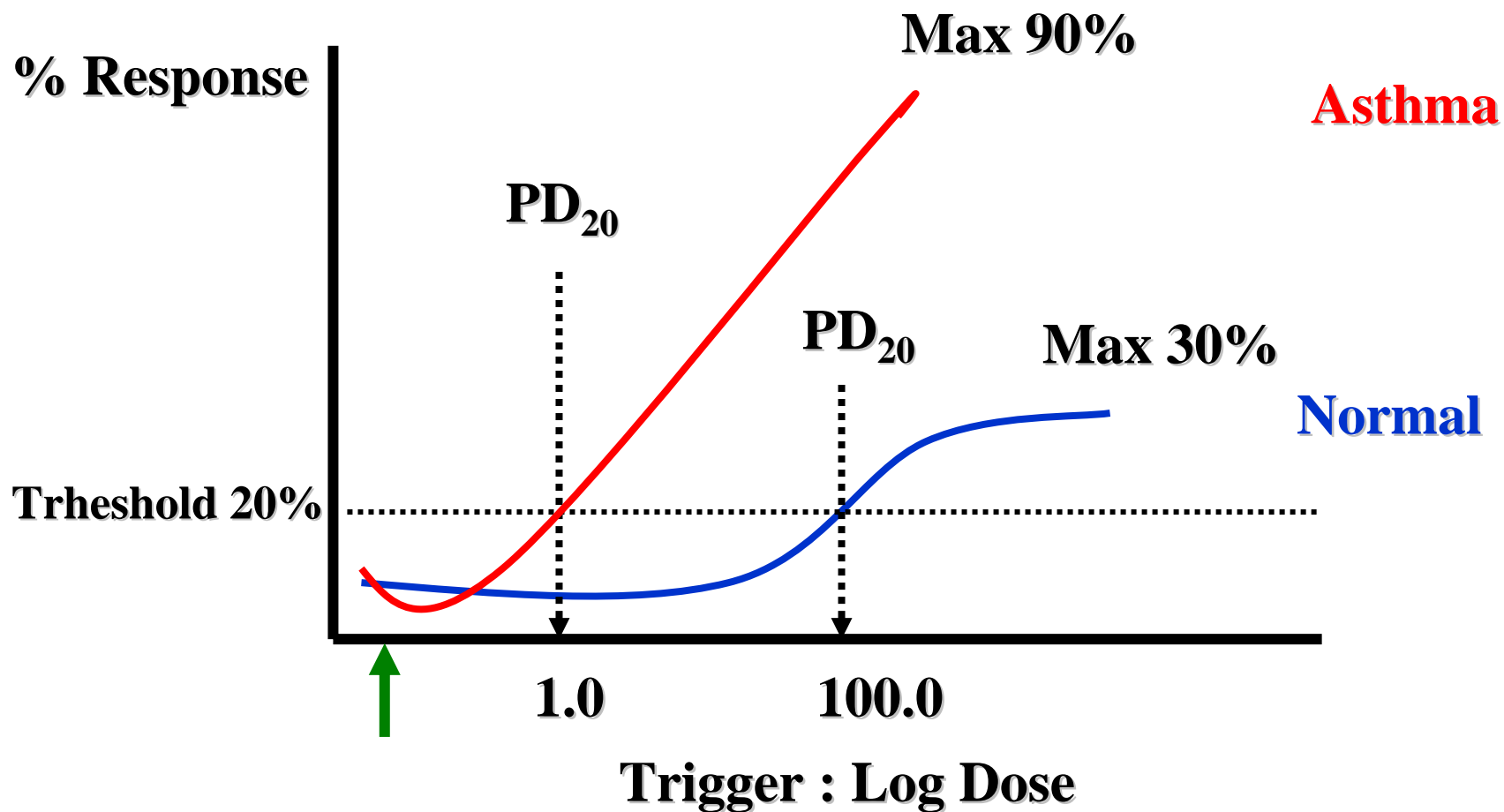




# Bronchial Iperresponsiveness



*Low-dose and exaggerate response to nonspecific stimules*



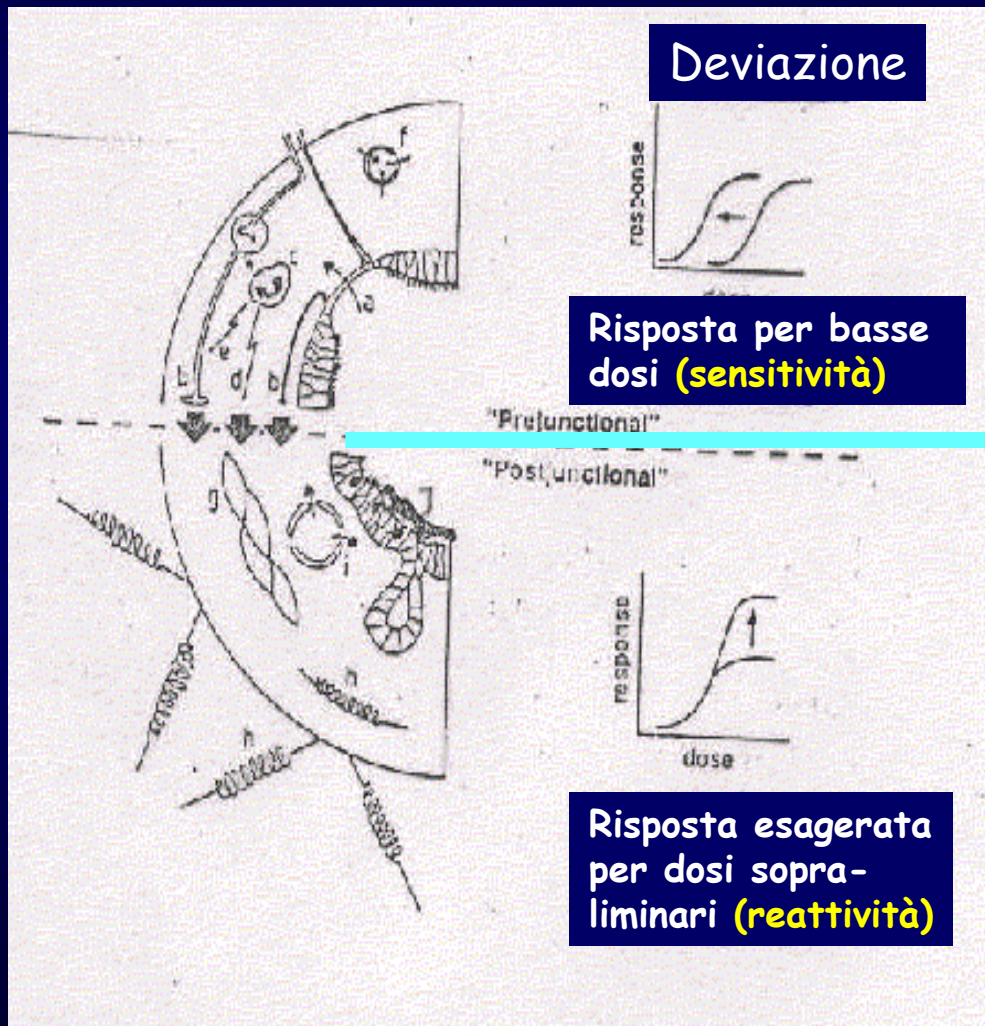


# CLASSIFICAZIONE

Dal **punto di vista patogenetico** l'iperreattività bronchiale può essere distinta in:

- **iperreattività primaria**, geneticamente determinata, spesso non distinguibile da quella congenita acquisita in utero in fasi precoci;
- **iperreattività secondaria**, che può essere a sua volta distinta in:
  - *iperreattività secondaria pregiunzionale*, imputabile principalmente alle alterazioni, secondarie alla flogosi, dei meccanismi neuroumorali preposti alla regolazione della responsività bronchiale;
  - *iperreattività secondaria postgiunzionale*, dovuta all'amplificazione degli effetti ostruttivi del broncospasmo, in relazione all'alterata geometria e alle modificate caratteristiche meccaniche dei bronchi e del parenchima polmonare (ispessimento flogistico, ingombro catarrale intraluminale, diminuita trazione elastica parenchimale) e in relazione anche all'alterata funzionalità della muscolatura liscia bronchiale (maggiore rapidità di interazione ciclica actina-miosina).

# Fattori di iperresponsività bronchiale (asma)

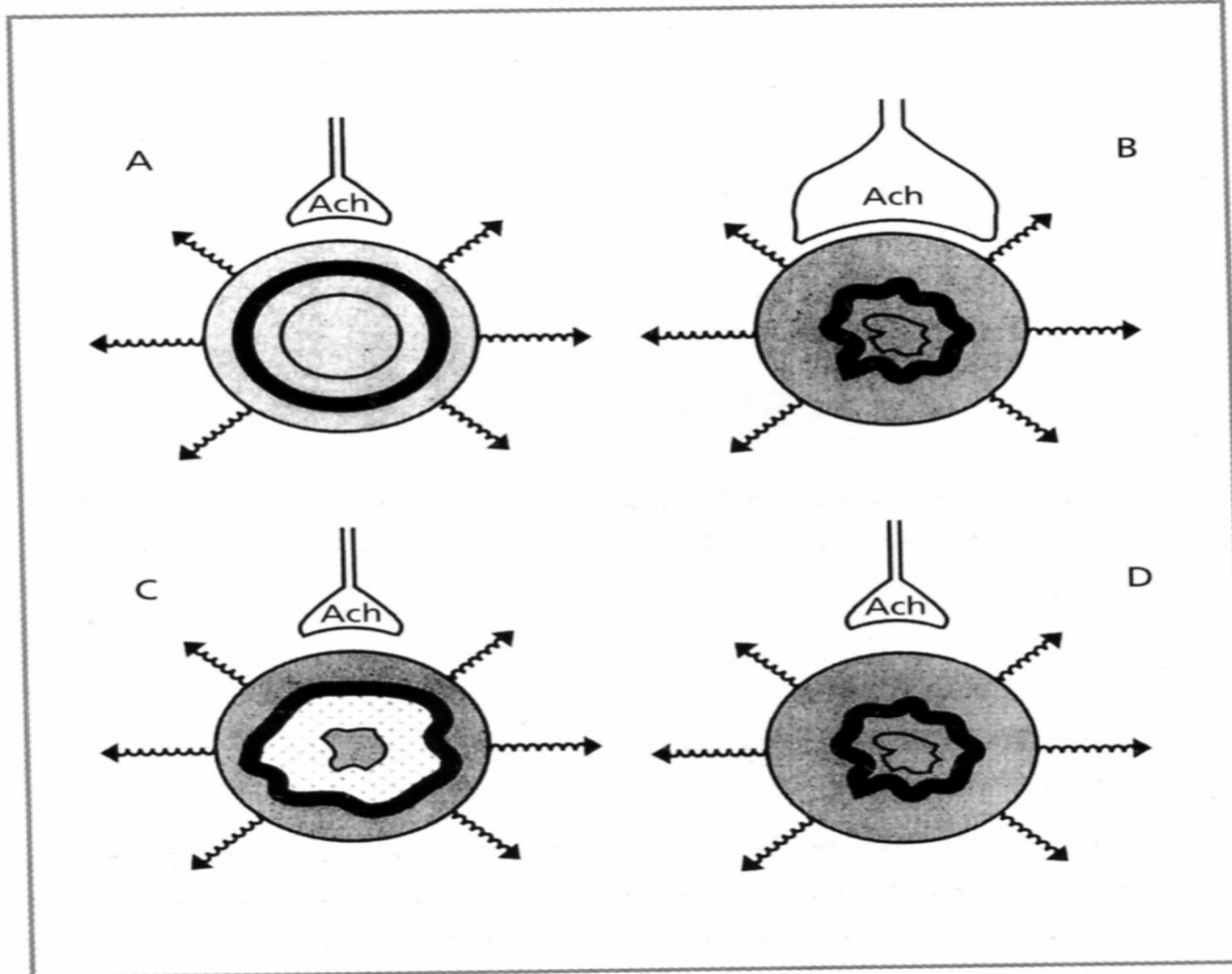


## Giunzionali

- a) danno epiteliale
- b) controllo neuronale (colinergico)
- c) numero cellule infiammatorie
- d) attività cellule infiammatorie
- e) interazione cellulo-neuronale

## Post- giunzionali

- g) contrattilità muscolo liscio
- h) forze elastiche e viscosi
- c) edema e ispessimento parete delle vie aeree
- d) essudato intraluminare e secrezioni mucose



**Fig. 13.1** - Rappresentazione schematica dei vari tipi di reattività. **A.** Situazione di normalità. **B.** Ipereattività pregiunzionale secondaria all'eccessiva liberazione di mediatori chimici e alla prevalenza dei sistemi eccitatori (rappresentati da una terminazione colinergica) sui sistemi inibitori. **C.** Ipereattività postgiunzionale da flogosi, edema, ingombro catarrale delle vie aeree, ispessimento della parete bronchiale. **D.** Ipereattività postgiunzionale da diminuito ritorno elastico polmonare per distruzione della trama, come avviene nell'enfisma. (Ach = acetilcolina).

# *Fattori in causa nell'asma 1*

- *Due tipi di fattori sono alla base dell'asma bronchiale:*
  - *Scatenanti (Triggers): causano la broncocostrizione (broncospasmo).*
  - *Inducenti o Causali (Inducers ): causano l'infiammazione asmatica delle vie aeree*

## *Triggers*

- *I Triggers agiscono come irritanti delle vie aeree dando broncocostrizione; generalmente non provocano infiammazione, cioè non sono fattori causali dell'asma*
- *Le vie aeree iperreattono a stimoli di entità minima, e la broncocostruzione è più serrata, in presenza di infiammazione asmatica*

# Fattori in grado di scatenare riacutizzazioni asmatiche (triggers)

---

- Infezioni delle vie respiratorie
- Allergeni
- Inquinanti atmosferici interni (fumo, ecc..) ed esterni (urbani, industriali, ecc..)
- Esercizio fisico
- Fattori meteorologici
- Farmaci
- Alimenti

## *Eziopatogenesi dell'Asma 2*

- *Fattori causali (Inducers)*
- *In contrasto con i "triggers", gli "inducers" causano sia infiammazione che iperresponsività*
- *Gli inducers determinano sintomi più duraturi con manifestazioni bronco-ostruttive ritardate spesso meno facilmente reversibili di quelle determinate dai triggers.*

*Gli inducers più comuni sono:*

- *Gli allergeni*
- *Le infezioni virali dell'apparato respiratorio*

# *Eziopatogenesi dell'Asma 3*

- *Fattori causali (inducers)*
- *Allergeni (75-80% dei giovani asmatici sono allergici)*
  - *pollini (piante erbacee, alberi)*
  - *secrezioni, peli e forfora di animali (gatti, cani, cavalli, conigli)*
  - *muffe*
  - *Acari (dermatofagoidi)*
- *Infezioni respiratorie virali*
- *In particolare nell'età pediatrica le infezioni virali respiratorie causano un aggravamento dell'asma*

# Riacutizzazioni asmatiche e virus respiratori

---

- Le infezioni virali sono causa frequente di riacutizzazioni asmatiche
- I soggetti asmatici sono più suscettibili all'infezione da rinovirus
- E' dimostrato un sinergismo tra infezioni virali ed esposizione ad allergeni nell'indurre le riacutizzazioni e nel determinare la gravità delle riacutizzazioni



# Fattori di rischio che portano all'insorgenza di asma: allergeni

---

## Allergeni domestici

Sono quelli liberati da:

- acari
- animali a pelo (gatto, cane, coniglio ecc..)
- scarafaggi
- miceti

## Allergeni degli ambienti esterni

Sono quelli liberati da:

- piante erbacee (graminacee, urticacee, composite, ecc..) ed arboree (oleacee, betulacee, ecc..)
- miceti

## Allergeni professionali

## *Altri aeroallergeni o apteni*

- Graminacee, parietaria, ulivo
- Cereali, farine e loro parassiti
- Cotone, canapa, lino (**bissinosi**)
- Polvere di legni esotici (mansonia, tanganika etc)
- Tabacco
- Forfora di animali, umana
- Tossine, squame o peli delle api (imenotteri)
- Formalina, piretro, nichel solfato
- Farmaci, antibiotici
  
- Meccanismi IgE o IgG mediati

# Fattori di rischio che portano all'insorgenza di asma: altri fattori esterni

---

## Inquinamento atmosferico

- inquinanti gassosi
- particolato  $PM_{10}$  –  $PM_{2.5}$

## Inquinanti di uso professionale

Fino al 15% dei casi di asma è collegato al lavoro

- Allergeni
- Sostanze chimiche semplici

# Cause dell'asma allergico

## Fattori genetici

### Atopia - Iperresponsività bronchiale

- Fattori causali:
  - Pneumoallergeni  
acari, peli forfore di animali, pollini, muffe
  - Alimenti, additivi alimentari
  - Farmaci
  - Sostanze chimiche
- Fattori favorevoli e/o scatenanti:
  - Infezioni respiratorie
  - Basso peso alla nascita
  - Dieta: carenze vitaminiche, radicali liberi
  - Inquinamento atmosferico e domestico
  - Fumo di tabacco: attivo, passivo

# Fattori di rischio per asma: rinite

---

- **Nel 70-80% dei pazienti con asma è presente rinite**
- Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree
- Quando coesistono le due patologie è necessaria una strategia terapeutica combinata
- Nella rinite allergica l'ITS intrapresa precocemente può prevenire l'asma

# *Definizione di asma occupazionale*

*Bernstein IL et al., 1993*

*Malattia caratterizzata da limitazione variabile del flusso aereo e / o iperresponsività bronchiale a stimoli aspecifici dovuta a cause e condizioni attribuibili a particolari esposizioni lavorative e non a stimoli presenti esclusivamente al di fuori dell'ambiente di lavoro*

# **Asma Occupazionale**

## **Schema classificativo secondo gli agenti e i meccanismi eziologici**

### **A) Meccanismi immunoallergici**

**(sensibilizzazione, latenza; riesposizione a basse dosi scatena l'asma)**

#### **A1) Meccanismi IgE-mediati (atopici)**

**Sostanze ad elevato peso molecolare :** prodotti e derivati animali, vegetali;  
acari; prodotti ittici; gomme; enzimi;  
farmaci

**Sostanze a basso peso molecolare :** anidridi, metalli

#### **A2) Meccanismi non IgE-mediati (frequentemente non atopici)**

**diisocianati, cedro rosso, colofonia, antibiotici**

**B)**

## **Meccanismi non immunoallergici**

**(non sensibilizzazione né latenza; riesposizione a basse dosi non scatena l'asma)**

**esposizione ad elevate o moderate dosi di vapori, gas o fumi irritanti:**

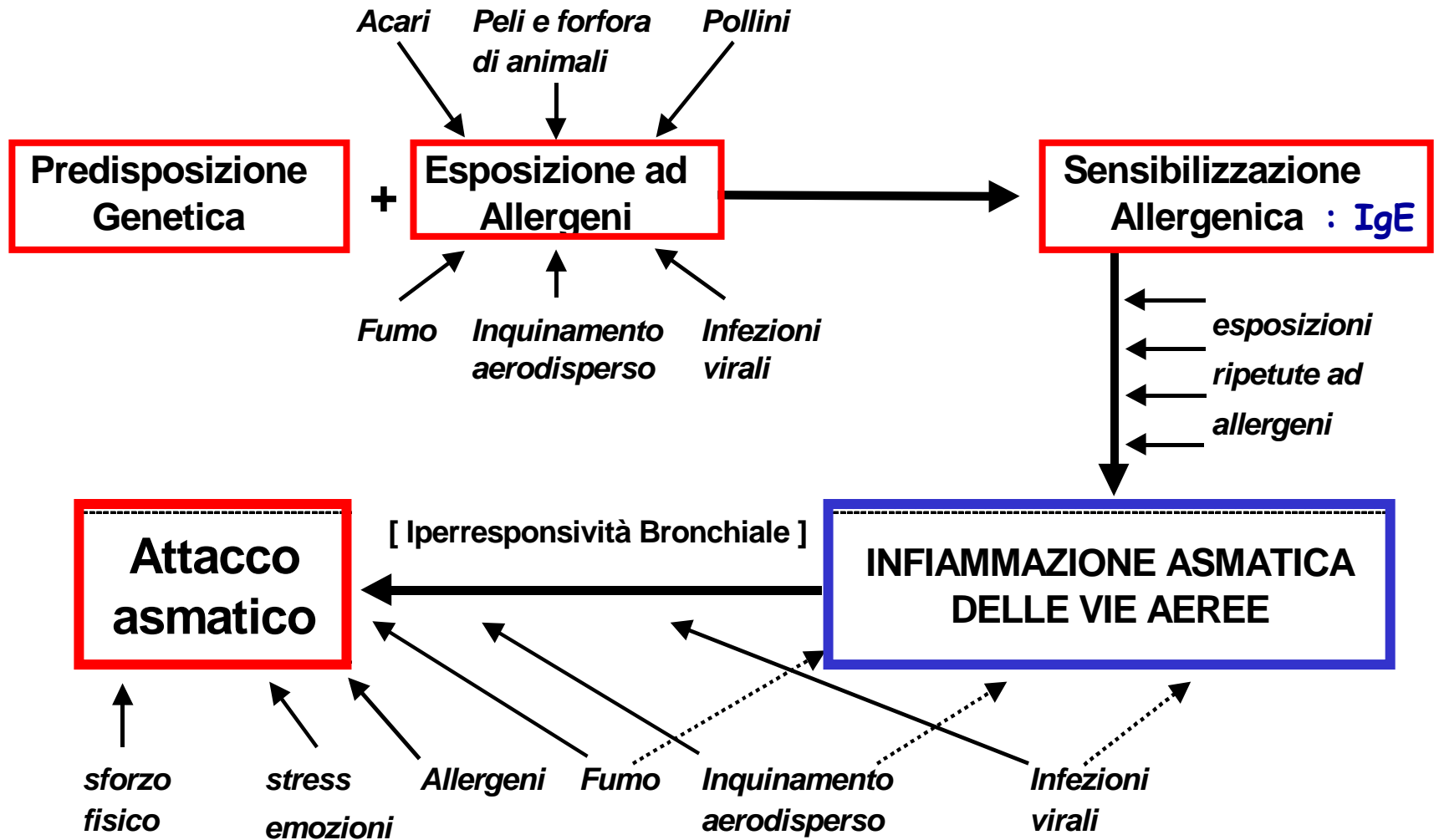
**- Reactive Airways Dysfunction (RADS) : saldatori**

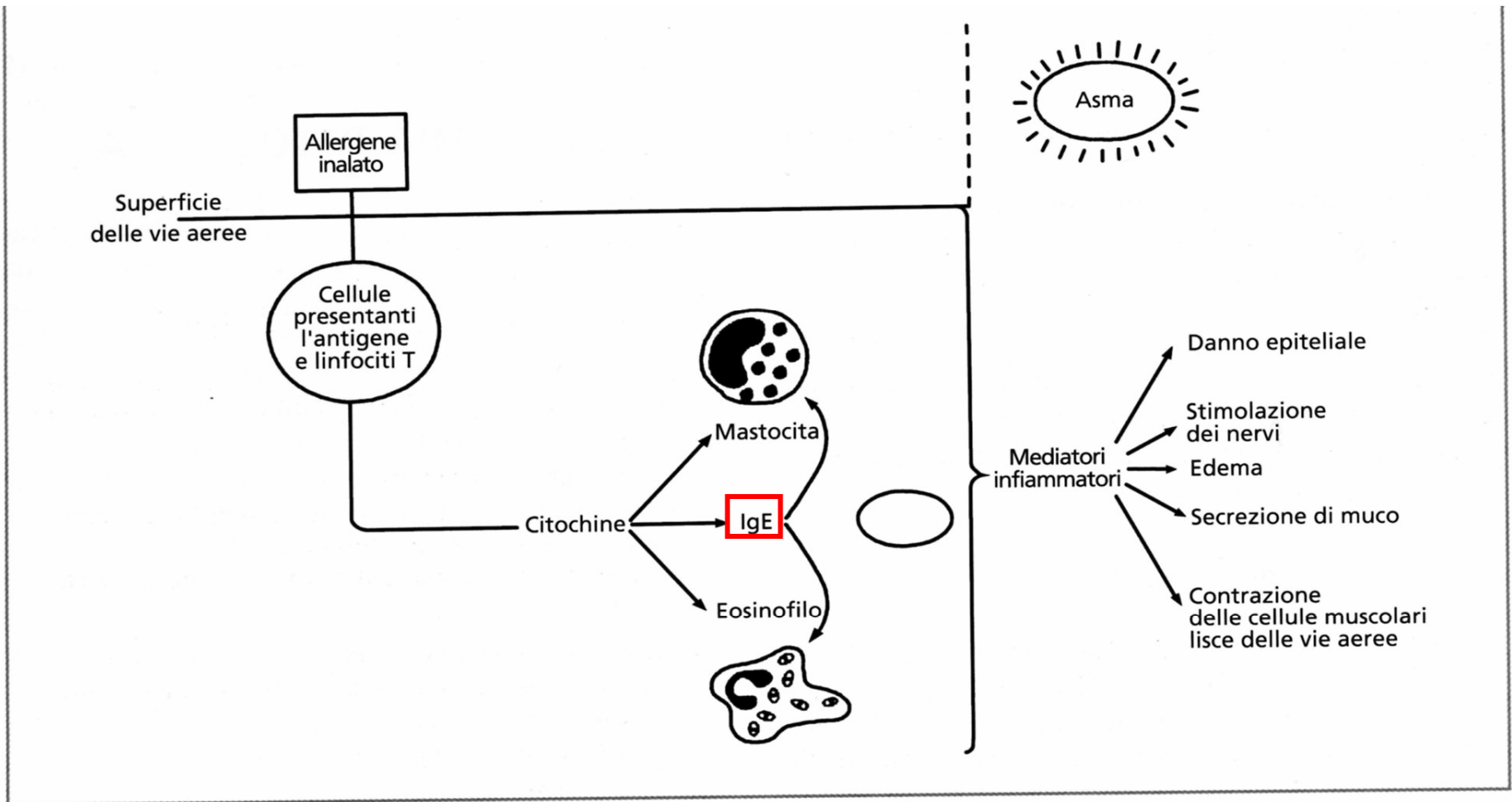
**- Formaldeide**

**- Potroom asthma (HF, Fluoruri, SO<sub>2</sub>)**



# Fattori genetici ed ambientali nello sviluppo dell'asma bronchiale



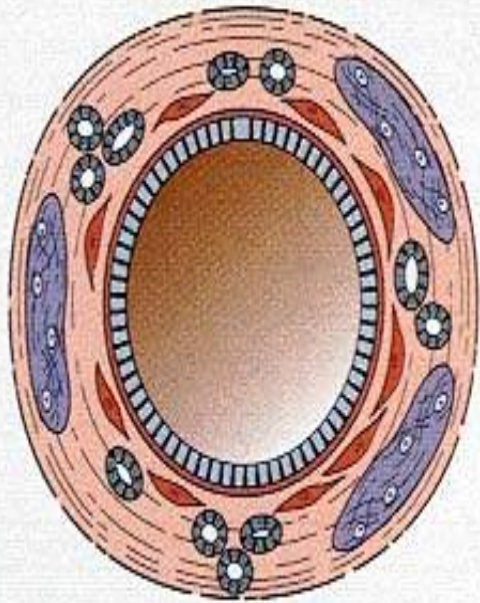


Cellule: **Macrofagi, T-Linfociti, Mastociti, Basofili, Eosinofili**

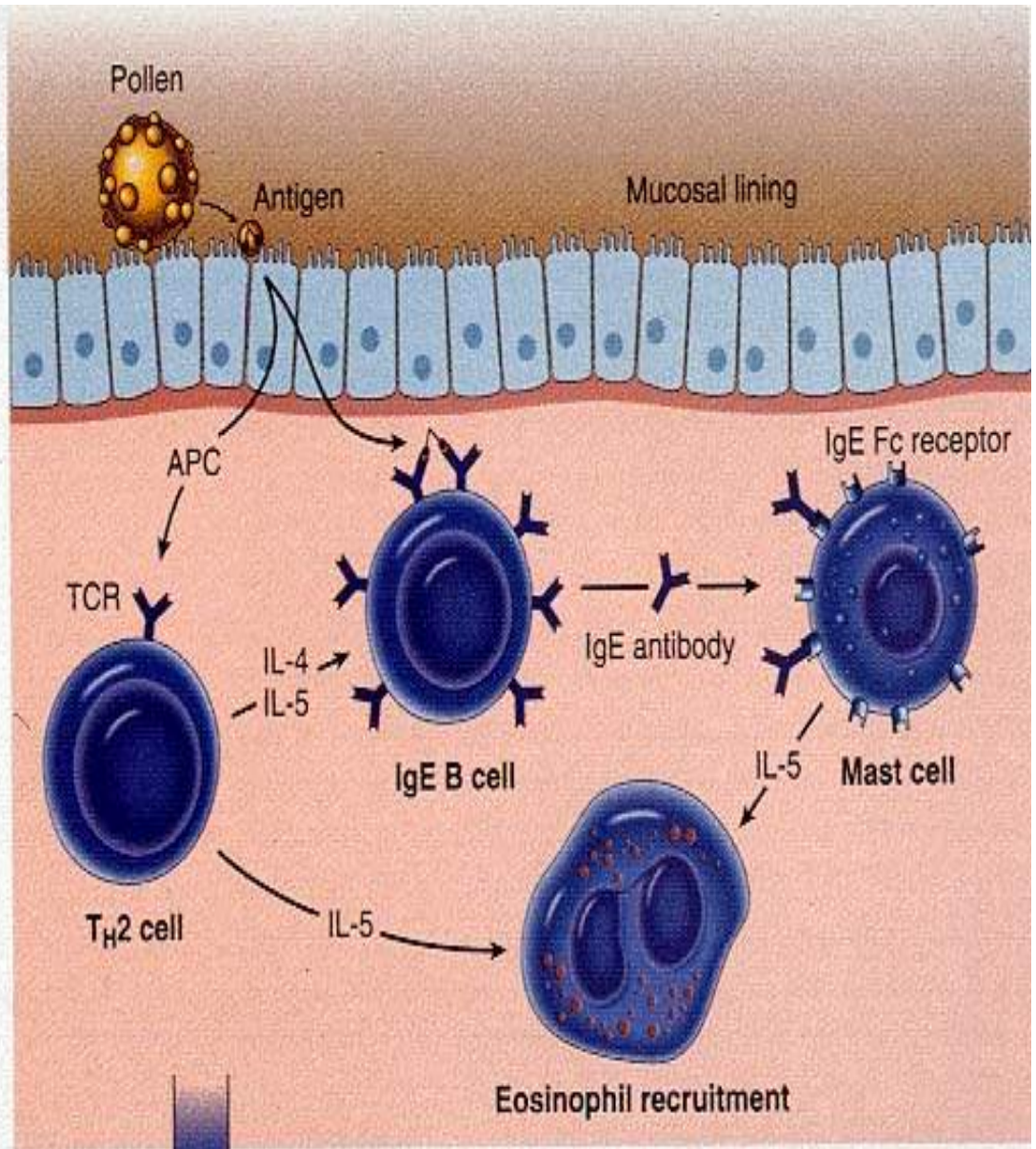
Mediatori: **Istamina, Leucotrieni, Prostaglandine, Tomboxano, PAF, Bradichinina, ROS, Citochine, Endotelina**

**Infiammazione  
Iperresponsività  
Ostruzione Bronchilale**

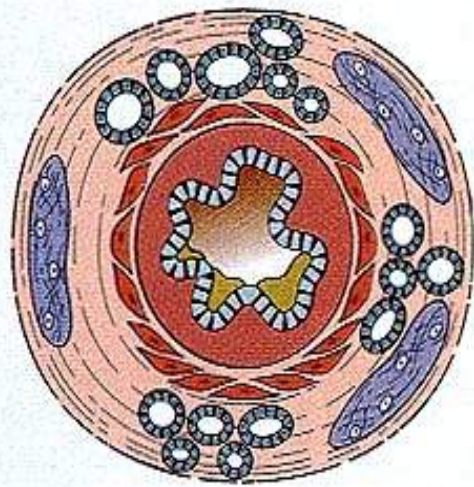
# A. SENSITIZATION TO ALLERGEN



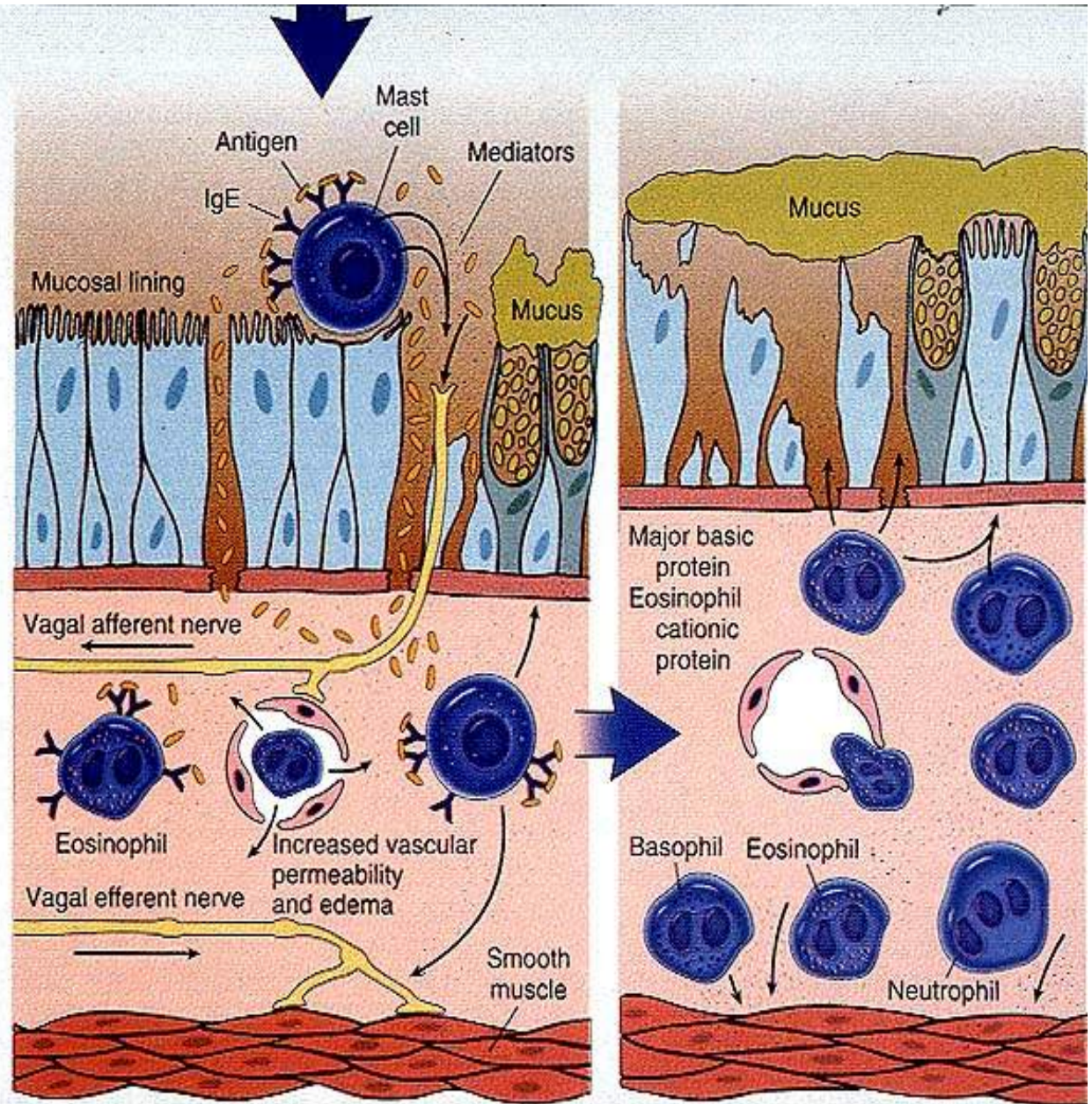
NORMAL AIRWAY



## B. ALLERGEN-TRIGGERED ASTHMA



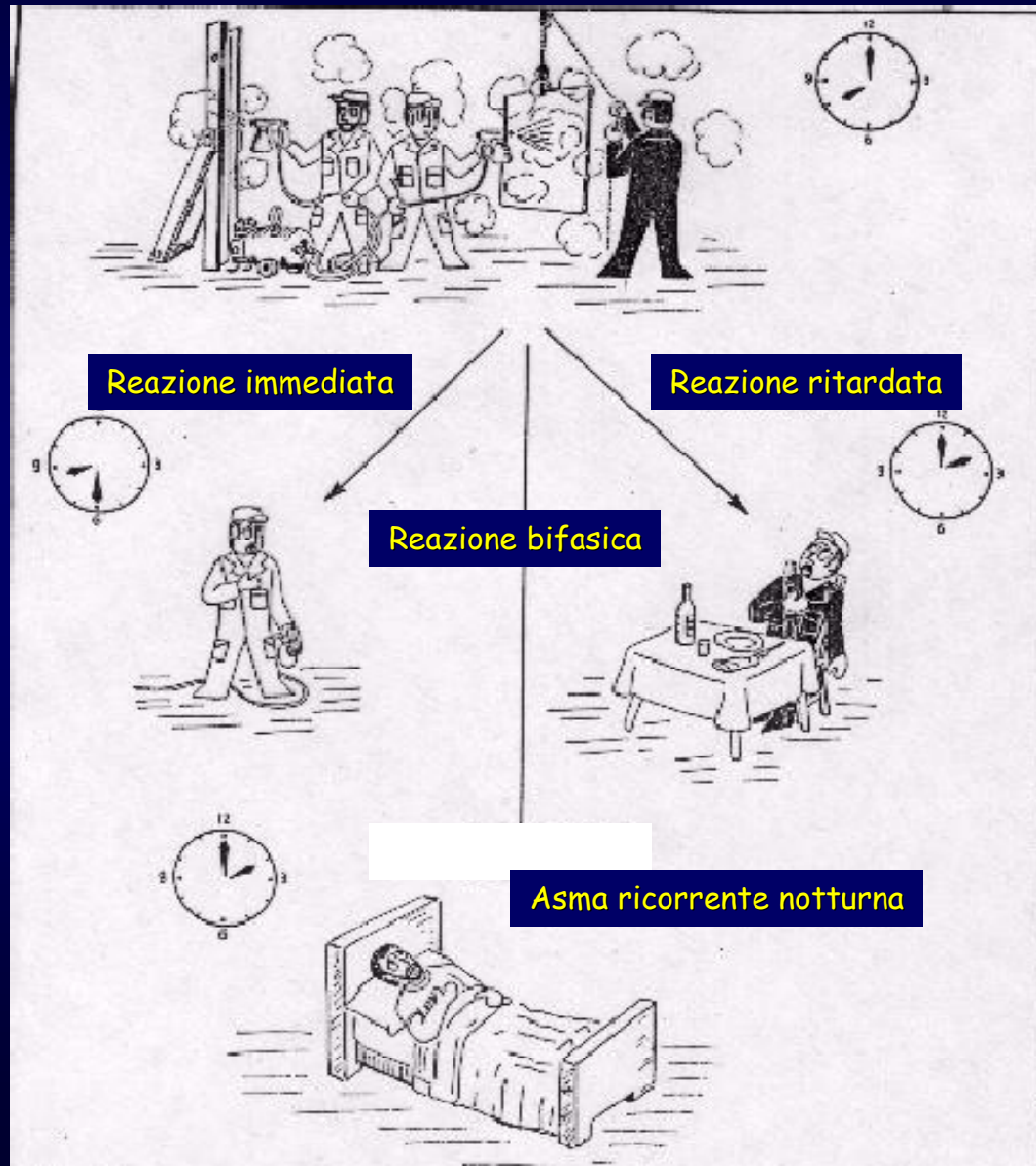
CONSTRICTED AIRWAY  
IN ASTHMA



IMMEDIATE PHASE (MINUTES)

C. LATE PHASE (HOURS)

# Tipi clinici di asma in rapporto all'esposizione ai fattori asmogeni

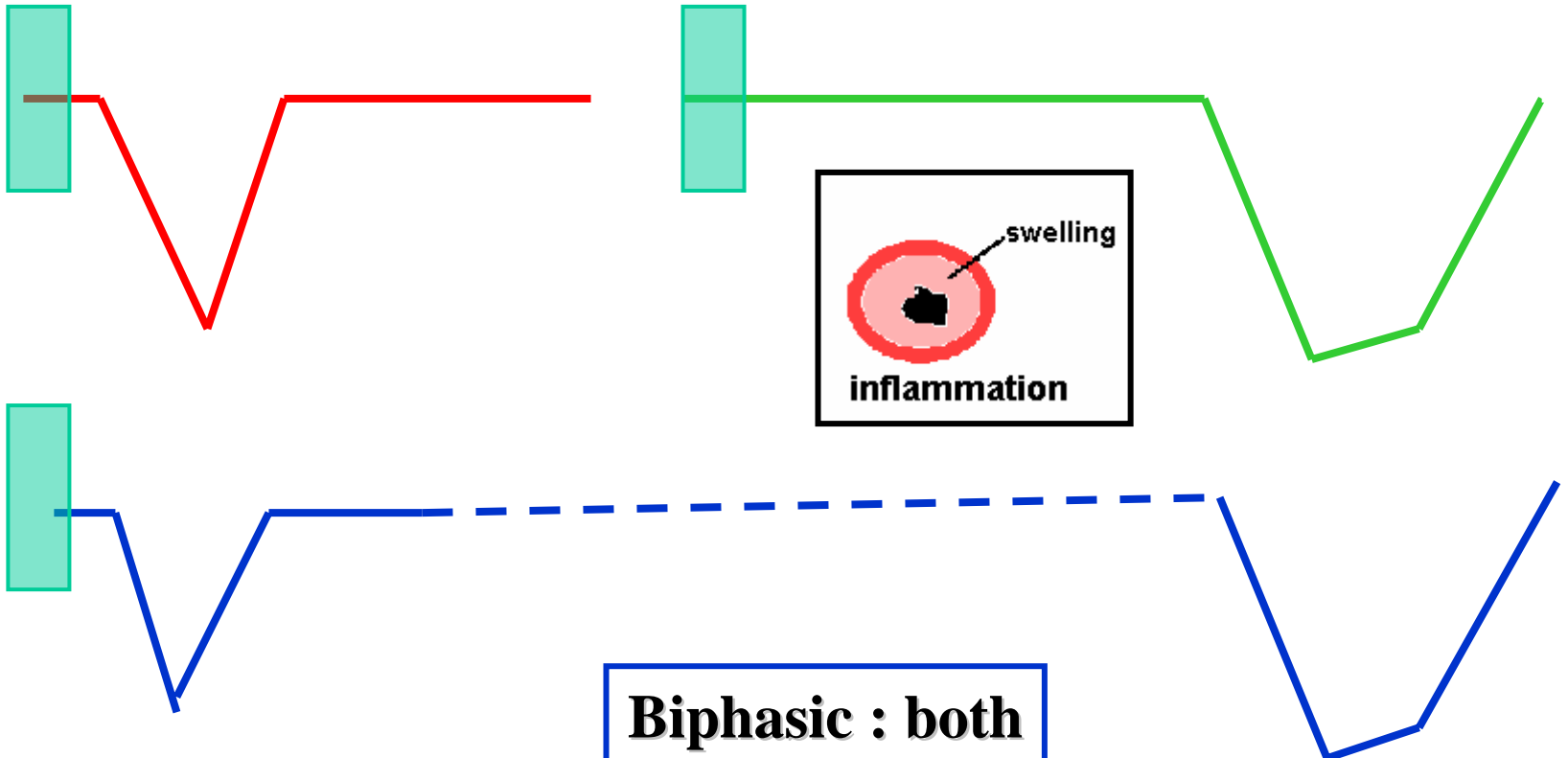


# Forms of Asthma

FEV1 % loss; exposure

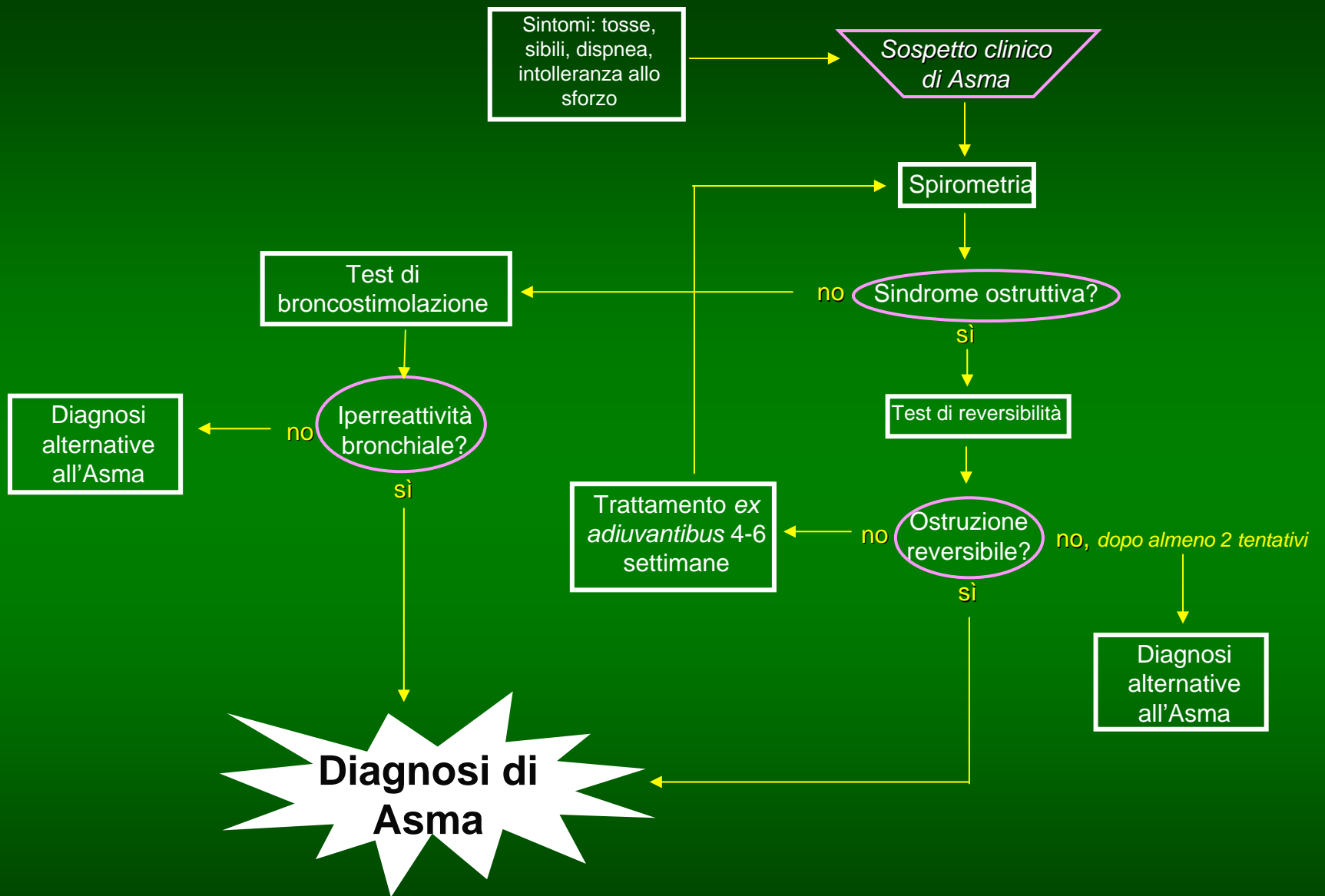
Immediate : (10-15 min)

Late : hours



Biphasic : both







# Diagnosi dell'asma 1

- *Anamnesi dettagliata che include:*
  - *storia familiare di asma, allergie, eczema*
  - *anamnesi patologica remota di riniti, congiuntiviti allergiche, eczema e orticaria.*
  - *frequenti sindromi influenzali, con residua tosse persistente e disturbi respiratori che peggiorano in primavera e autunno; limitazione all'esercizio, disturbi notturni.*

# Mezzi diagnostici principali

## ① ANAMNESI

ci può fornire informazioni su:

1.1- sintomi caratteristici dell'asma bronchiale.

Ha accusato crisi di affanno?  
Respiro sibilante?  
Tosse?



**analisi delle possibili esposizioni lavorative, ambientali, domestiche**

**stagionalità etc**

**abitudini di vita (fumo, sport etc)**

Mi descriva in particolare il suo lavoro e le sostanze che usa.



# Anamnesi (Asma occupazionale)

1.3 - fenomeno arresto-ripresa.

Rapporto tra attacco asmatico e particolari attività o esposizioni lavorative o non lavorative



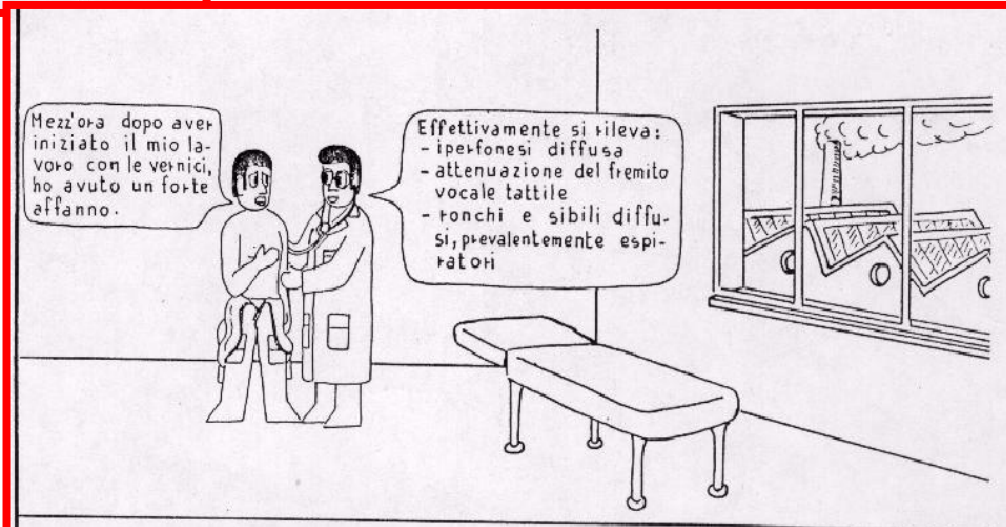
Sento affanno durante il lavoro; durante il fine settimana o le vacanze sto meglio.

1.4 - criterio epidemiologico riferito al gruppo operaio omogeneo.



Due operai che fanno il mio stesso lavoro hanno crisi d'asma.

# ② ESAME CLINICO



L'esame clinico nell'asma professionale andrebbe eseguito più correttamente durante l'attività lavorativa e non a distanza di tempo dall'esposizione professionale.

# Diagnosi di asma

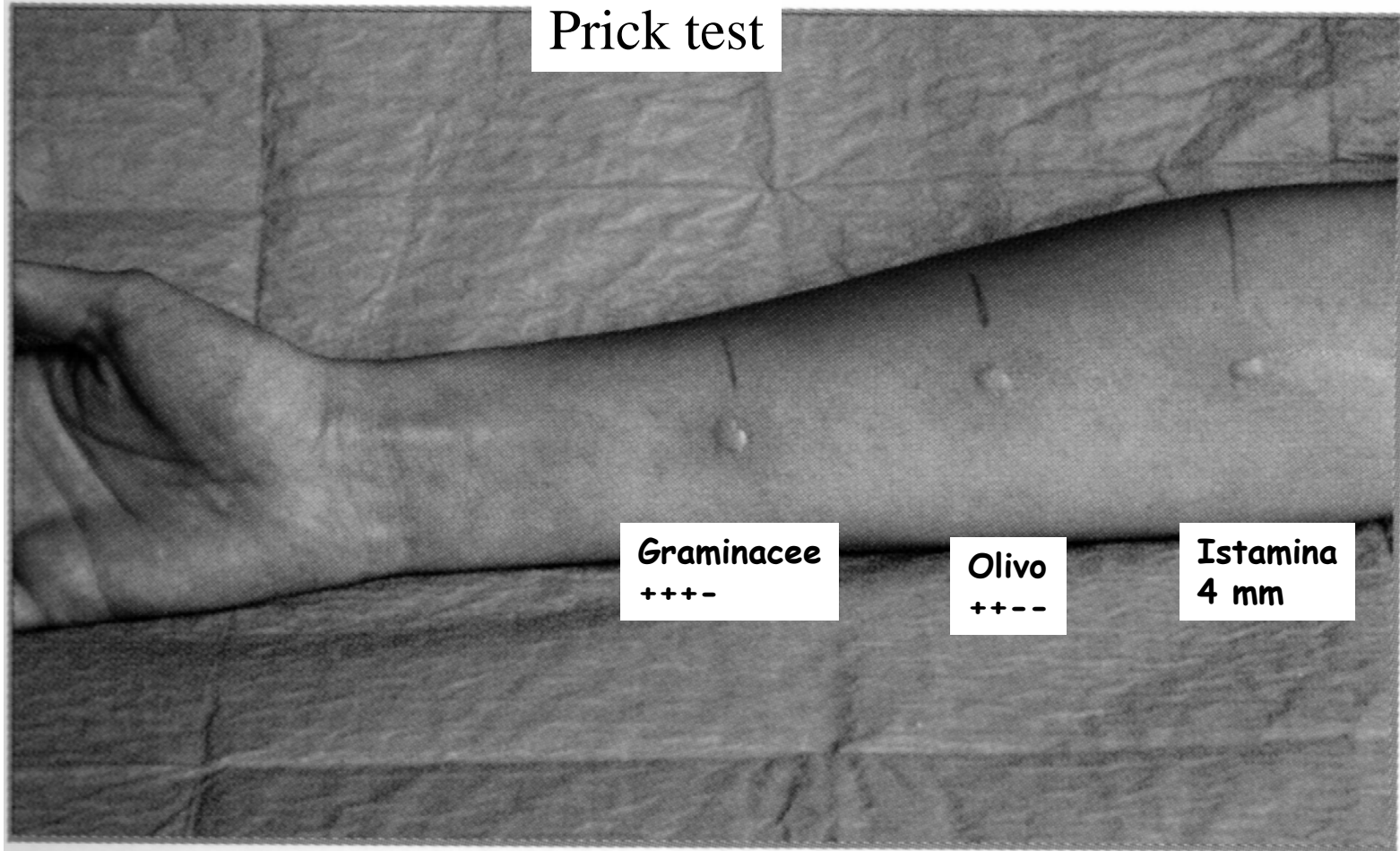
## Indagini per identificare i fattori di rischio

### Diagnostica Allergologica

---

- Valutazione anamnestica allergologica approfondita.
    - Skin prick test come indagine di primo livello utilizzando estratti allergenici standardizzati.
    - Secondo livello: dosaggio delle IgE specifiche sieriche
- Valutazione della presenza di rinite o rinosinusite.
  - Valutazione della presenza di reflusso gastro-esofageo.
  - Valutazione sulla presenza di intolleranza ad aspirina, conservanti alimentari e rischi professionali

## Prick test



Graminacee

++++

Olivo

+++

Istamina

4 mm

- + pomfo da  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{2}$
- ++ pomfo da  $\frac{1}{2}$  a 1
- +++ pomfo da 1 a 2
- ++++ pomfo superiore a 2

**Rispetto al pomfo  
dell'istamina  
(almeno 3 mm)**

**Diagnosi di asma:**  
prove di funzionalità respiratoria  
basali

---

**SPIROMETRIA**  
Pletismografo

**OSTRUZIONE  
PRESENTE**



**TEST DI REVERSIBILITA'**

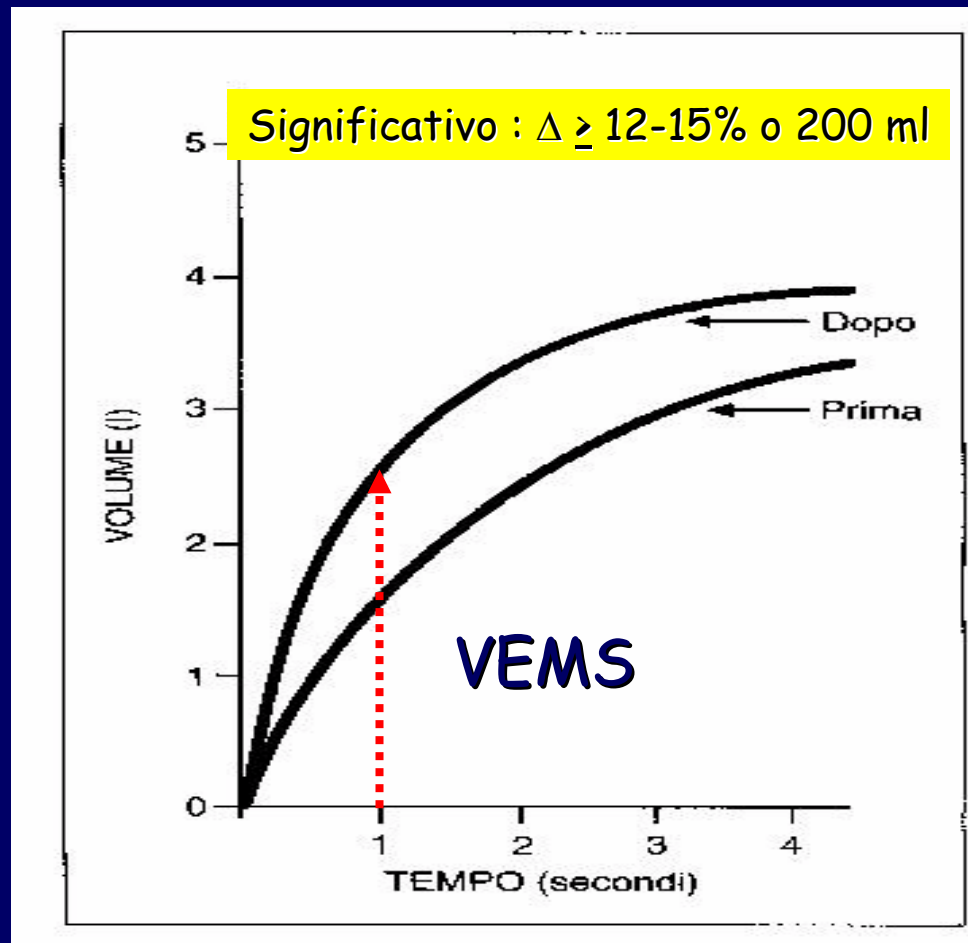
**OSTRUZIONE  
ASSENTE**



**TEST DI PROVOCAZIONE  
BRONCHIALE ASPECIFICO**

# Test di Broncodilatazione

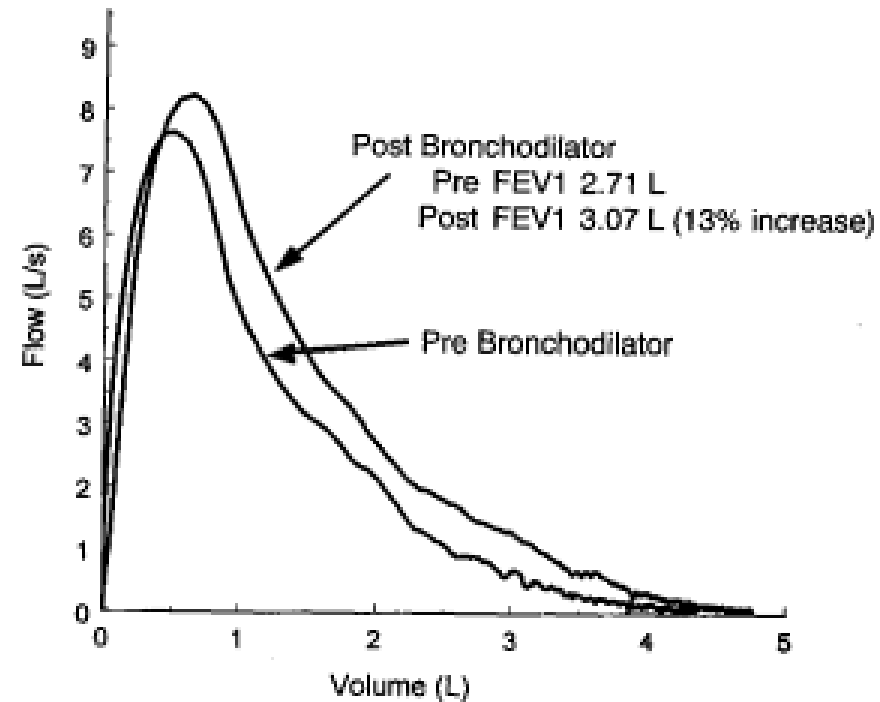
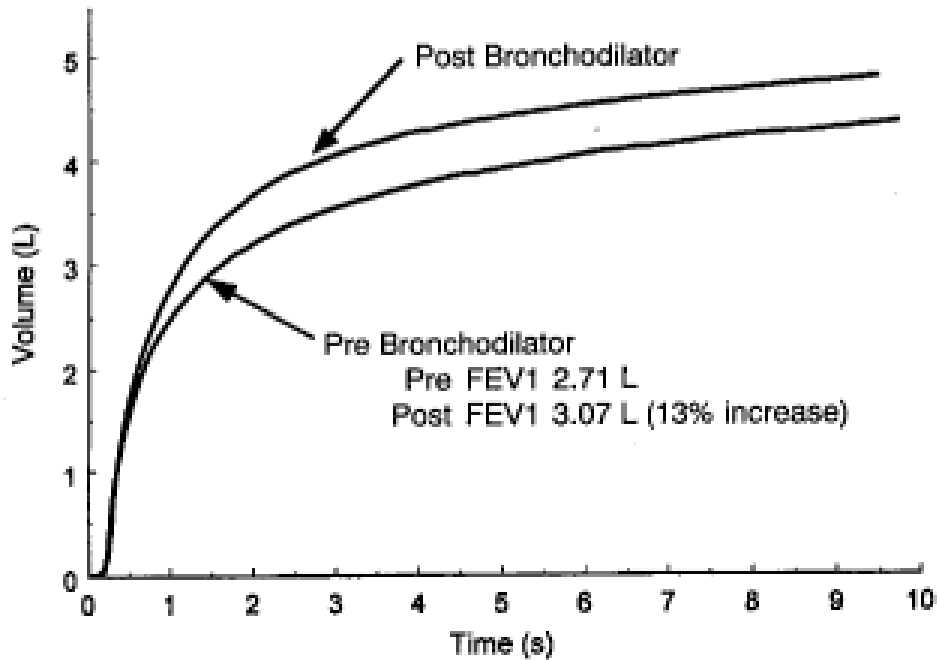
FEV<sub>1</sub> : 15- 20 min dopo 2 - 4 puff (200-400 mcg)  
di salbutamolo





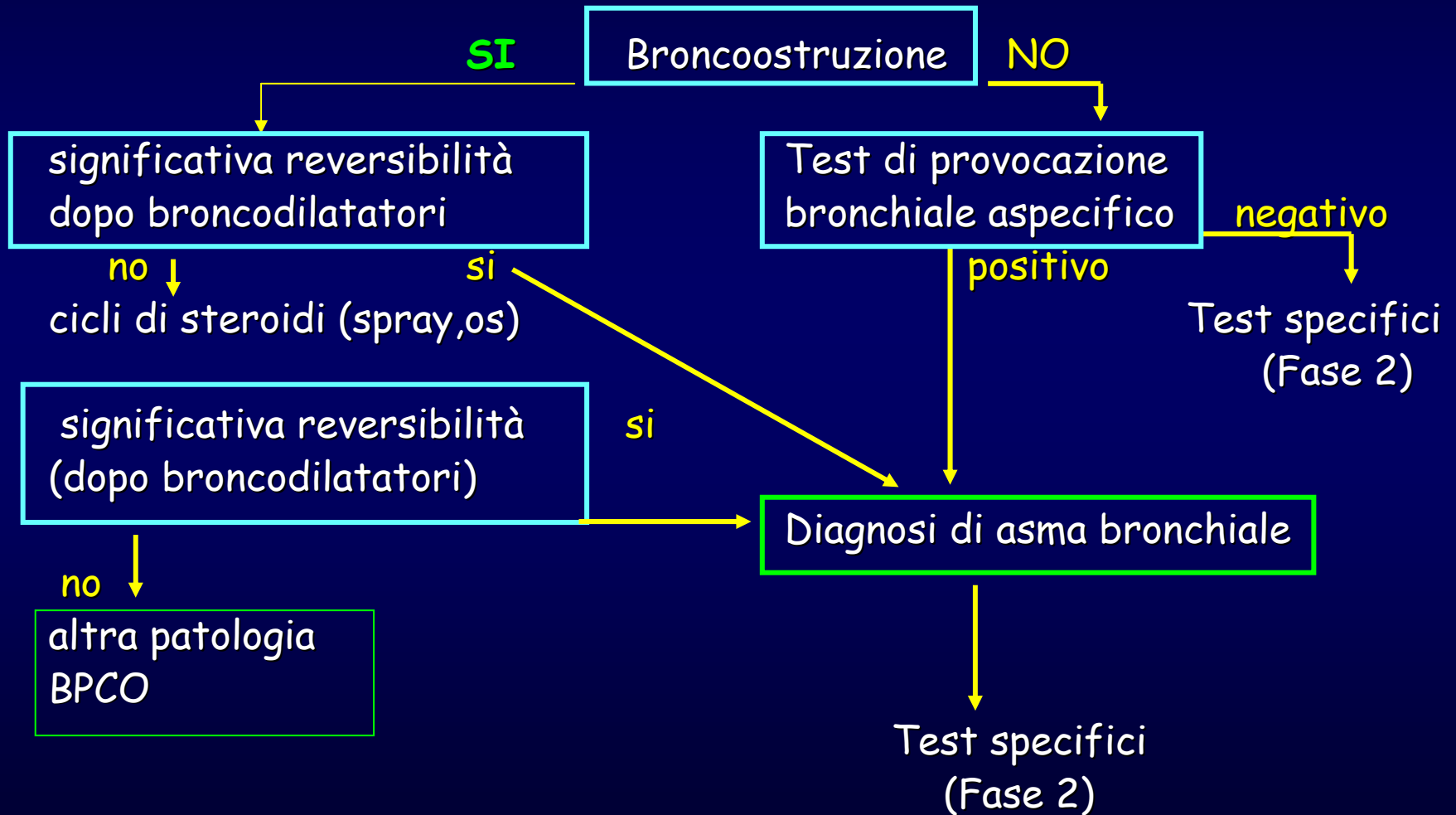
# Curve spirometriche (VEMS) e Curve Flusso-Volume (prima e dopo broncodilatatore)

---



# Fow-Chart per la valutazione dell'ostruzione "variabile"

Test di funzione respiratoria [ VEMS, MEFs, Raw, sGaw]



# Diagnosi di asma: prove di funzionalità respiratoria

---

**SPIROMETRIA**  
Pletismografo

**OSTRUZIONE  
PRESENTE**



**TEST DI REVERSIBILITA'**

**OSTRUZIONE  
ASSENTE**

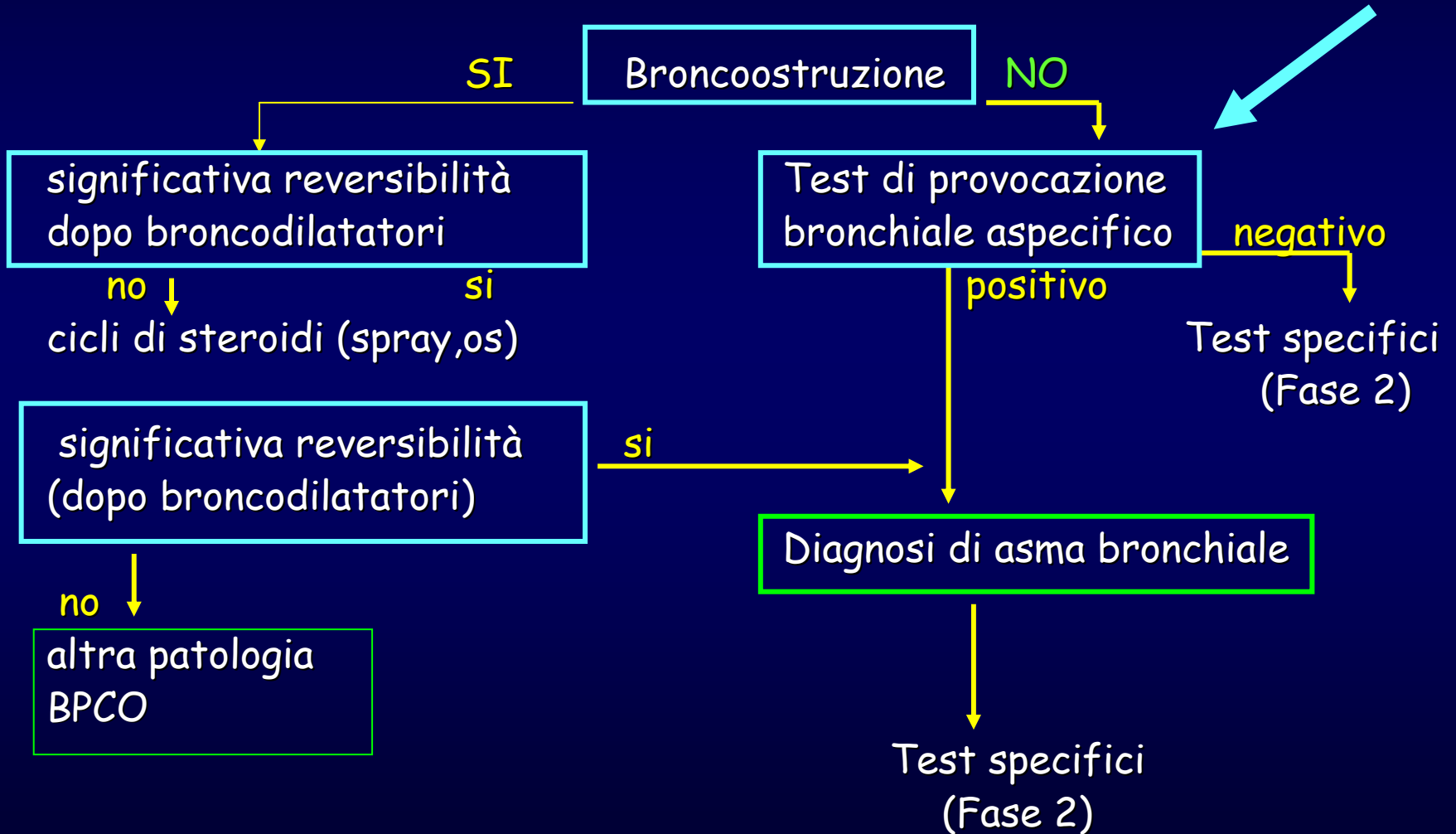


**TEST DI PROVOCAZIONE  
BRONCHIALE ASPECIFICO  
IPERRESPONSIVITA' ?**



# Fow-Chart per la valutazione dell'ostruzione "variabile"

Test di funzione respiratoria [ VEMS, MEFs, Raw, sGaw]



# Test di Broncocostrizione - Responsività aspecifica

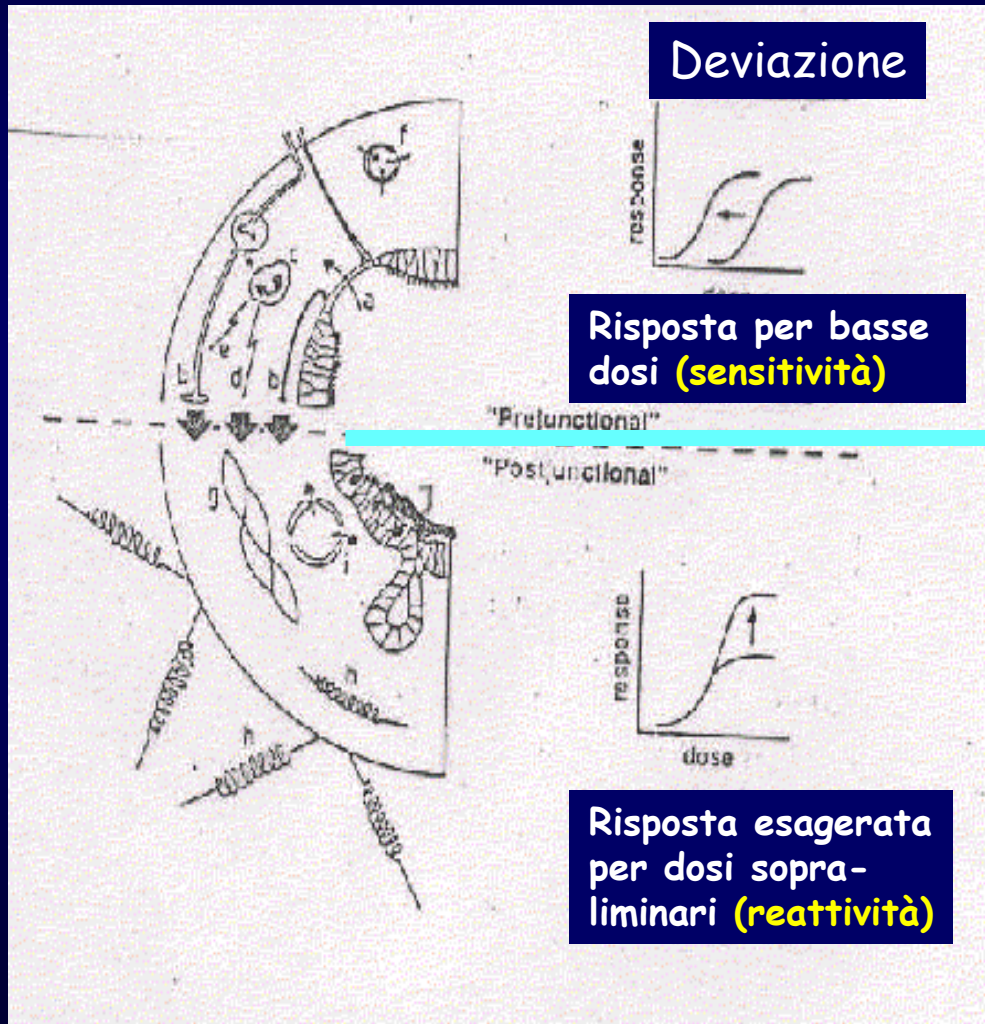
## Premessa:

L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree associata ad iperresponsività a stimoli aspecifici

## Indicazioni:

- Accertamento del grado di responsività bronchiale in pazienti con sintomi di asma ma senza una documentata ostruzione bronchiale [ FEV<sub>1</sub> nei - o - ai limiti della norma ]
- Follow-up dei pazienti asmatici in trattamento farmacologico (broncodilatatori, steroidi), unitamente al monitoraggio del quadro clinico-sintomatologico e del PEF
- Razionale:  
Maggiore responsività = maggior grado di infiammazione

# Fattori di iperresponsività bronchiale (asma)



## Giunzionali

- a) danno epiteliale
- b) controllo neuronale (colinergico)
- c) numero cellule infiammatorie
- d) attività cellule infiammatorie
- e) interazione cellulo-neuronale

## Post- giunzionali

- g) contrattilità muscolo liscio
- h) forze elastiche e viscoso
- c) edema e ispessimento parete delle vie aeree
- d) essudato intraluminare e secrezioni mucose

## *Test di broncostimolazione : aspecifica / specifica*

- Selezione dei casi
  - indicazioni, controindicazioni
  - compliance, collaborazione
- Precauzioni
  - laboratorio specializzato
  - medico e tecnici esperti nei test e nel controllo di crisi asmatiche gravi tramite presidi farmacologici e strumentali
  - $FEV_1 \geq 70\%$  predetto e  $\geq 2.0$  litri
  - procedure standard, basse dosi
- Caratteristiche dei casi
  - esposizione ad allergeni o asmogeni,
  - infezioni virali, riacutizzazioni
  - terapia (broncodilatatori, steroidi)

# Test di broncostimolazione

## Fattori che esaltano la responsività bronchiale

- fumo di tabacco, broncoirritanti ambientali (SO<sub>2</sub>, Nox, O<sub>3</sub>)  
(intervallo prima del test: 6-12 ore)
- patologie respiratorie virali  
(intervallo prima del test: 2-4 sett.)
- recente esposizione ad allergeni  
(intervallo prima del test: 3-5 giorni)

## Fattori che deprimono la responsività bronchiale

- caffeina, cola, cioccolato  
(intervallo prima del test: 4-8 ore)
- aerosol o spray di  $\beta_2$  o anticolinergici  
(intervallo prima del test: 6-8 ore)
- $\beta_2$  o teofillinici long-acting  
(intervallo prima del test: 10-12 ore)
- cromoni, antiistaminici  
(intervallo prima del test: 24-48 ore)
- steroidi per aerosol o spray  
(intervallo prima del test: 5-7 giorni)



## Meccanismi della broncocostrizione

- **Attivazione diretta** degli effettori cellulari (muscolo liscio) tramite attivazione di specifici recettori
- **Attivazione indiretta** del muscolo liscio:
  - interazione con i recettori delle cellule infiammatorie (**mastociti**)
  - stimolazione dei recettori nervosi (**arco riflesso**)

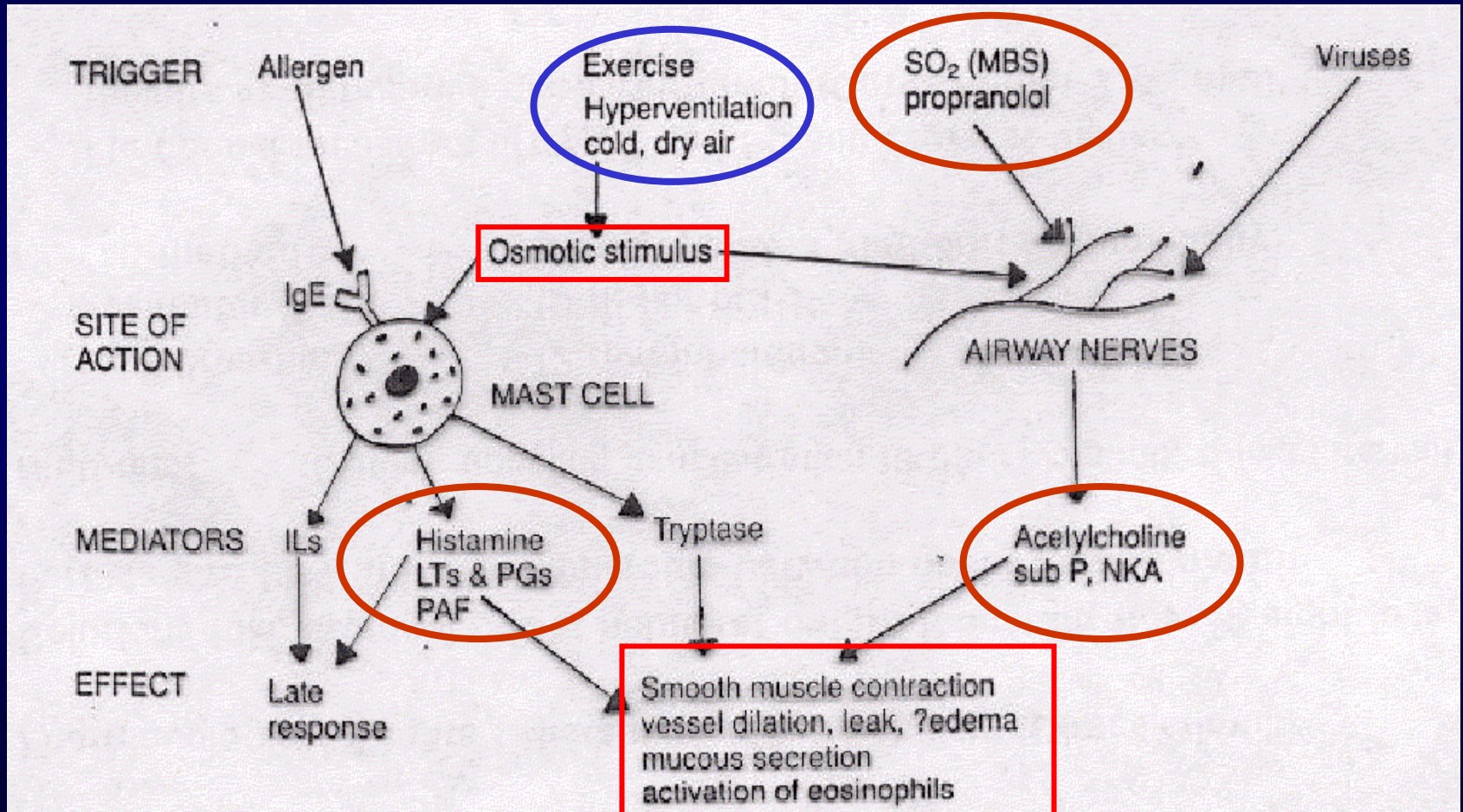
---

### Stimoli

Fisici:	Aria fredda, Aria secca, Esercizio fisico
Fisico-chimici:	Soluzione ipertonica, Soluzione ipotonica
Chimici:	SO <sub>2</sub> , KCl, Bisolfiti
Farmacologici:	Istamina, Acetilcolina, Carbacolo, Metacolina, Prostaglandine, Leucotrieni

Nota: con gli stimoli farmacologici è possibile dosare con precisione lo stimolo

# Mastociti e arco riflesso



# Test di provocazione bronchiale aspecifica stimoli indiretti

Modificazioni nell'osmolarità della mucosa = degranolazione mastociti e/o riflessi colinergici e NANC con conseguente broncospasmo

- ✓ **Sforzo fisico:** Corsa libera (scale), cicloergometro, Treadmill
  - dose: metri e tempi, Frequenza cardiaca, Watts, VE minuto,  $VO_2$
- **Soluzioni saline Ipotoniche o Ipertoniche** [ Acqua distillata; 5-7% NaCl]
  - Nebulizzatore ultrasonico, flusso costante, circuito di respirazione
  - Dose cumulativa approssimata: raddoppiando il tempo di esposizione ( 5, 10, 20 min )
- **Inalazione isocapnica di aria fredda o secca**
  - Generatore di aria compressa, sistema di raffreddamento, maschere, assorbitore di  $CO_2$
  - Dose cumulativa approssimata: raddoppiando la ventilazione minuto ( 7.5, 15.0, 30.0 60.0 litri/min )

# Asma da sforzo

- Broncoostruzione acuta: alcuni minuti dopo uno sforzo intenso con picco ai 5-10 min e risoluzione spontanea ai 30 - 90 minuti
- Presente nell'80% degli asmatici, frequente nei bambini (forma isolata)

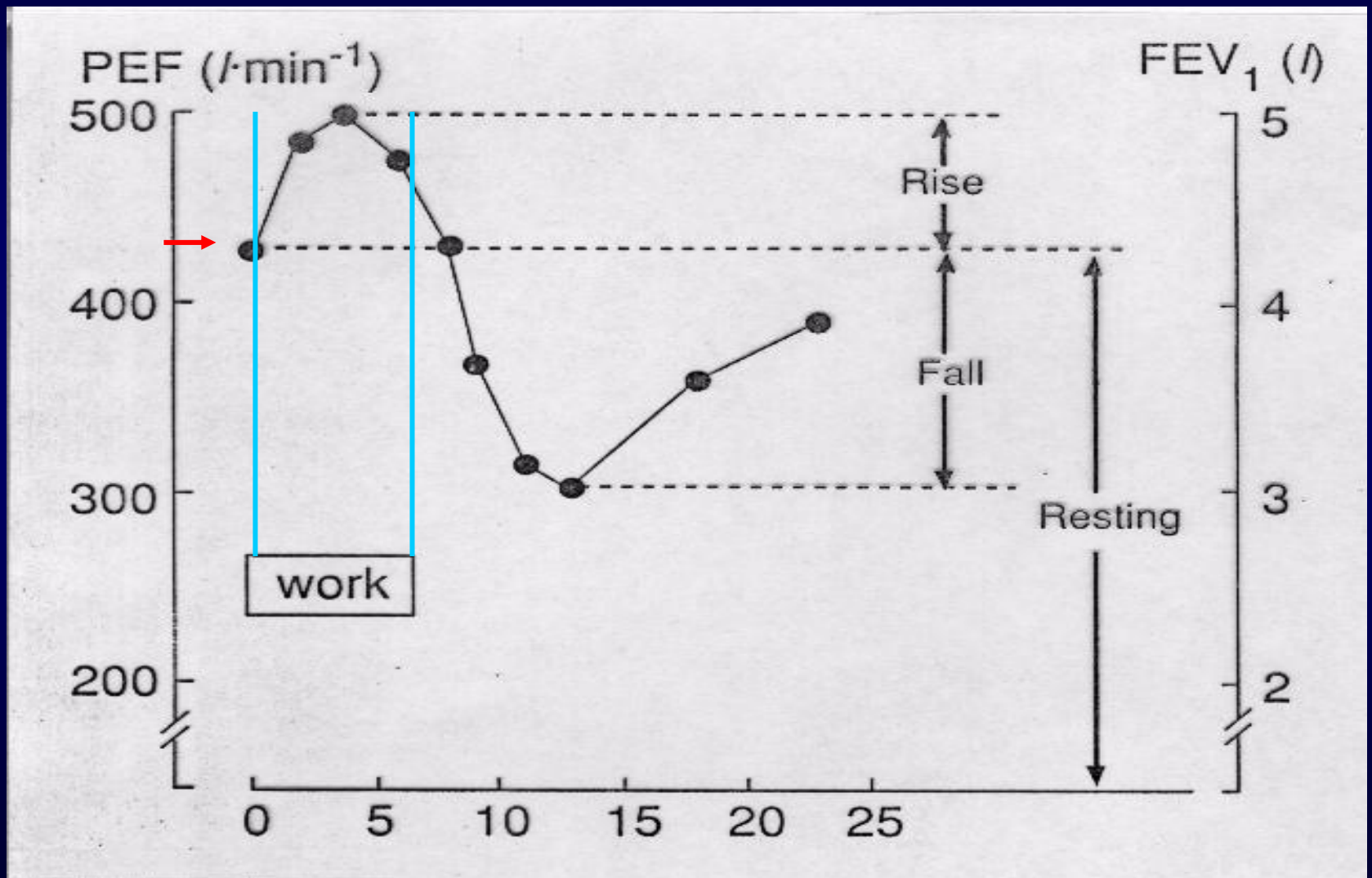
## Iperventilazione:

- perdita di calore dalle vie aeree durante lo sforzo con successivo rapido riscaldamento delle mucose dei bronchi (iperemia - edema)
- perdita d'acqua dalla mucosa → iperosmolarità → **degranolazione mastociti** → broncoostruzione

( **periodo refrattario** )

Prevenzione: cromoglicato disodico,  $\beta$ 2-agonisti

# Risposta bronco-ostruttiva allo sforzo



# Stimoli farmacologici

L'istamina e i mediatori colinergici (acetilcolina) causano broncoostruzione agendo direttamente su specifici recettori presenti sulle cellule del muscolo liscio delle vie aeree

**Contrariamente** alle sostanze sensibilizzanti (allergeni-apteni) queste sostanze causano broncoostruzione anche nei soggetti normali ma a dosi molto più alte di quelle necessarie per produrre un effetto significativo negli iperresponsivi come gli asmatici o nei pazienti con BPCO

Con tali sostanze si possono ottenere delle **curve dose-risposta** che permettono di distinguere i soggetti iperresponsivi dai soggetti normoresponsivi

Gli agenti **colinergici di sintesi** ( **Metacolina, Carbacolo** ) sono molto più resistenti dell'acetilcolina alla degradazione colinoeterasica per cui si possono ottenere delle curve **dose cumulativa -risposta**

# Stimoli usati per misurare la responsività bronchiale aspecifica

	<u>Asma</u>	<u>BPCO</u>	<u>Normali</u>
• <u>Stimoli farmacologici diretti</u>			
<b>Metacolina</b>	++++	++	+
Istamina	++++	+++	+
Leucotrieni	+++++	+	+
• <u>Stimoli indiretti</u> <sup>°</sup>			
Sforzo fisico	++++	++	-
Nebbia di acqua distillata	++++	-	-

---

(+) = **significatività della risposta**

(<sup>°</sup>) variazioni di osmolarità (**degranulazione mastociti, arco riflesso**)

---

**Metacolina** : agonista muscarinico ( $M_3$ );      assenza di effetti sistemici  
minima produzione di muco

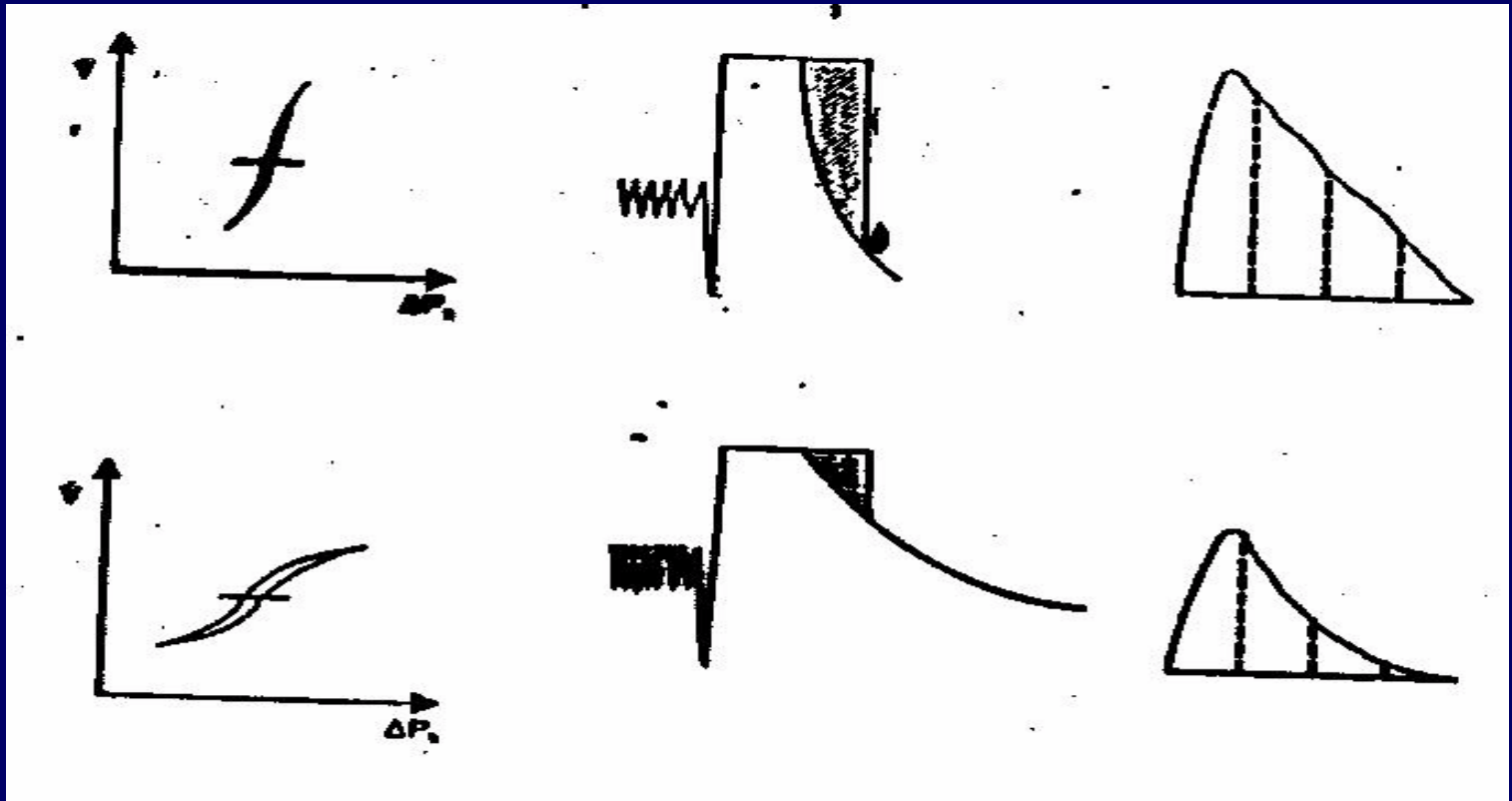
# Parametri funzionali per la misura della risposta

Raw - sGaw

FEV<sub>1</sub>

PEF - MEF<sub>50</sub>

Basale



Test

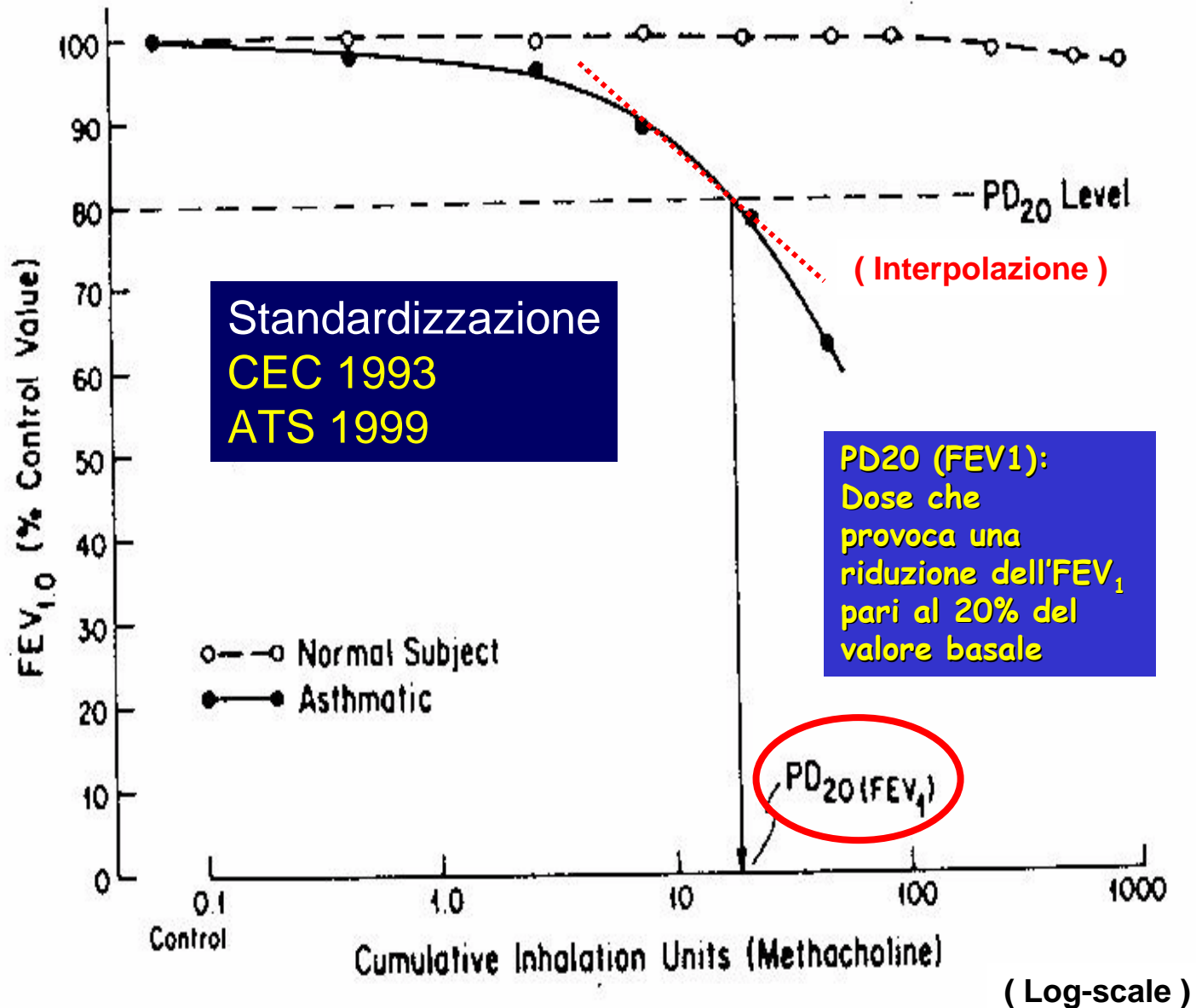
Significatività  $\Delta > 50 - 60 \%$

15 - 20 %

25 - 35 %



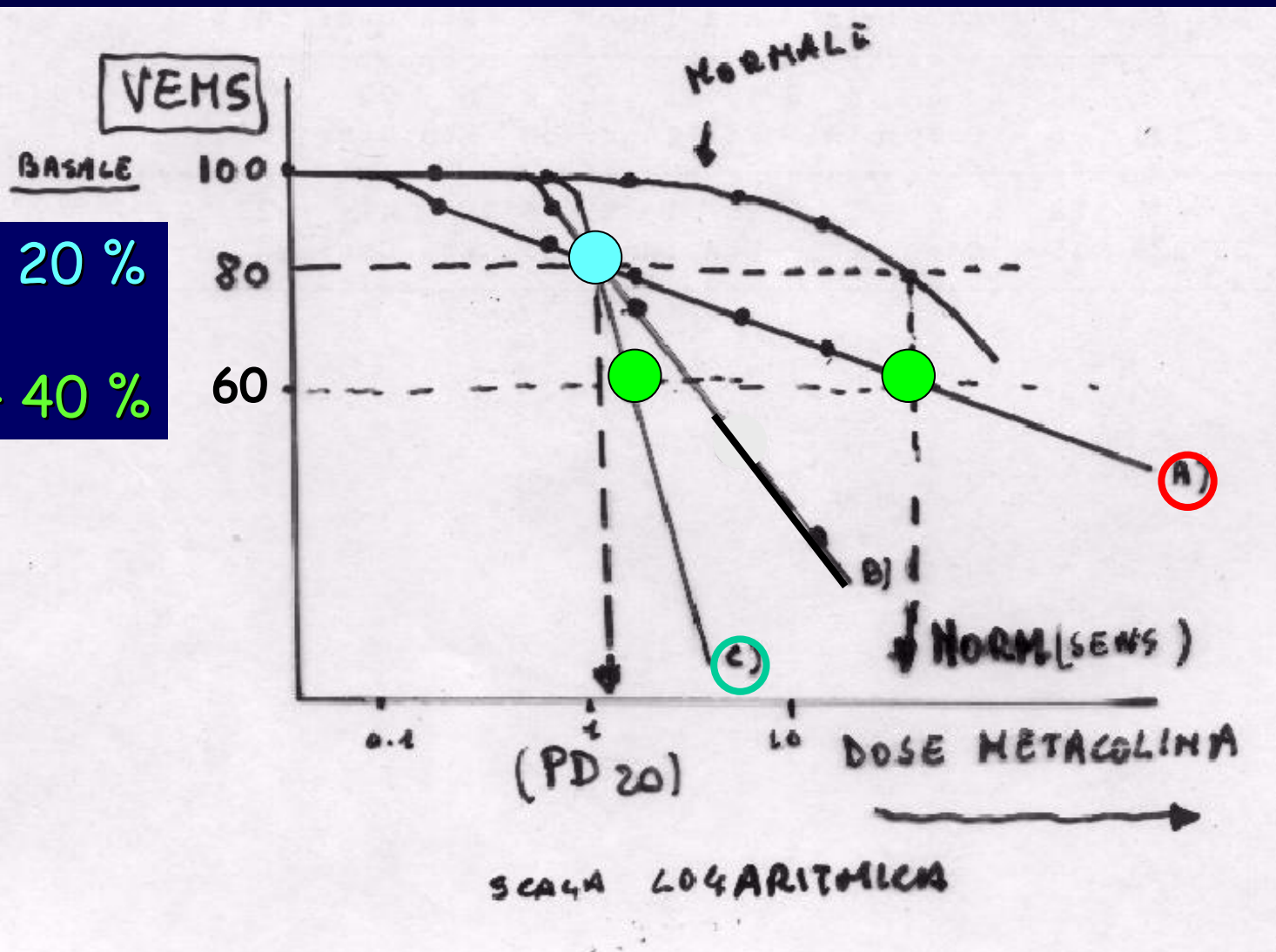
# Iperresponsività Bronchiale : Test alla Metacolina



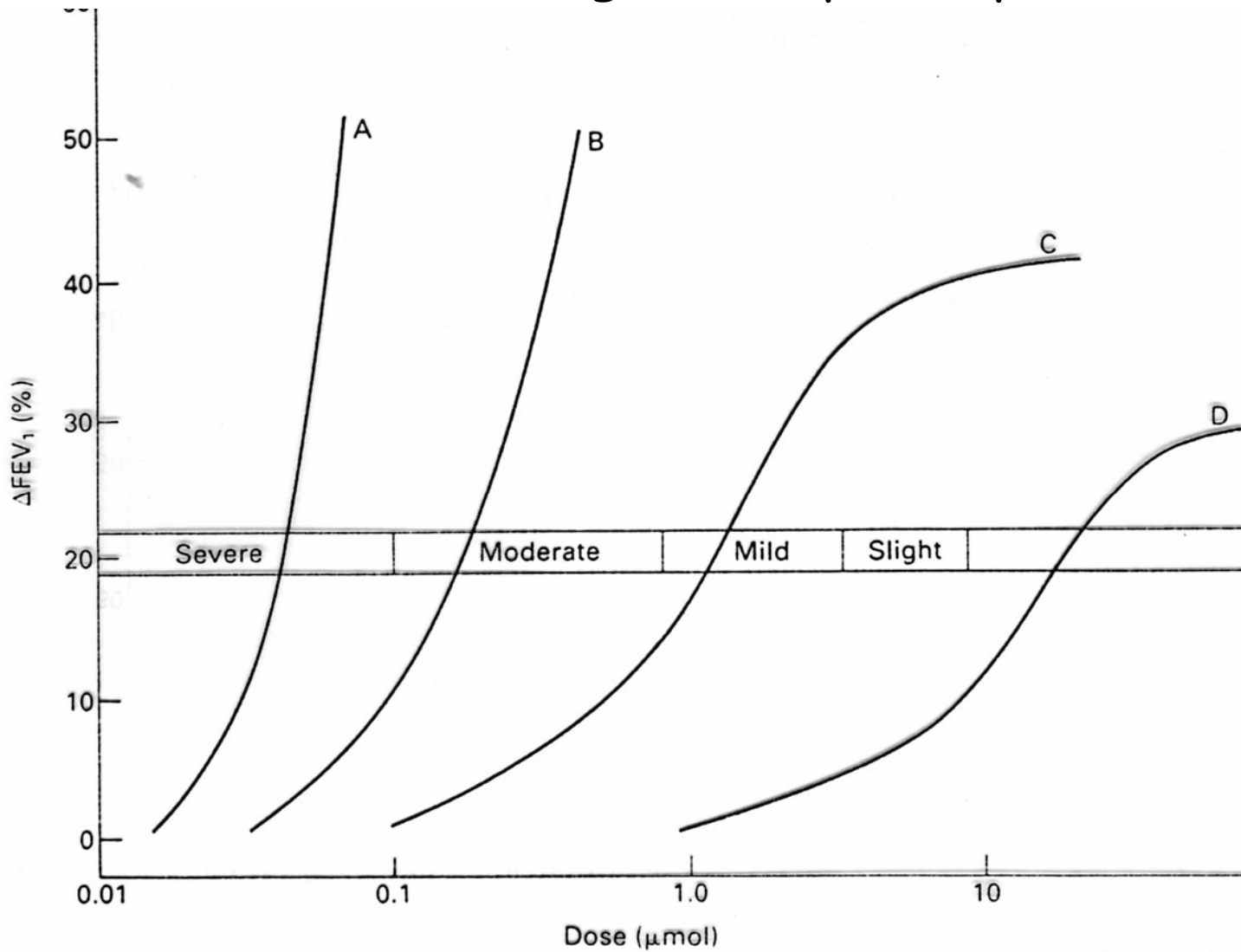
# Test alla metacolina: Differenza tra Sensitività e Reattività PD20 - PD40 (VEMS)

Sens - 20 %

Reatt - 40 %

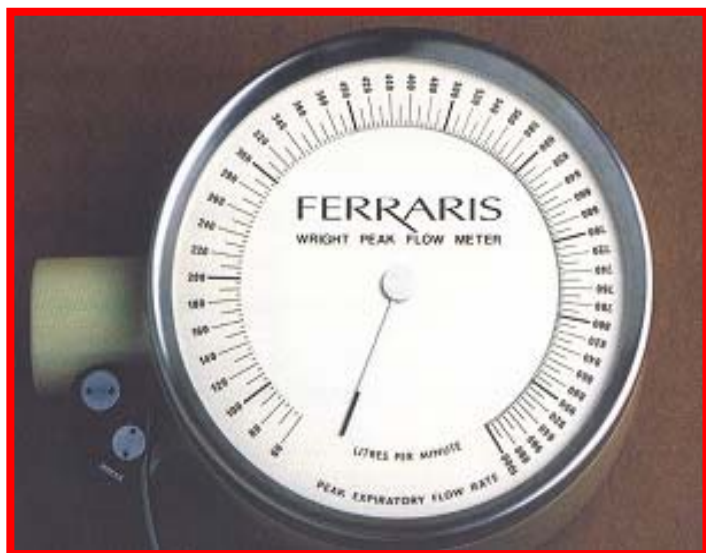


# Metacolina : gradi di iperresponsività

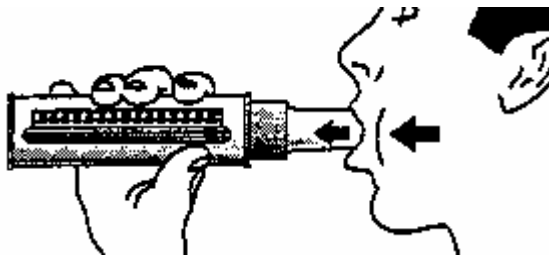
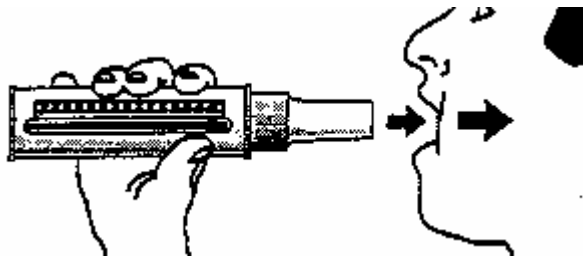




# Peak Flow Meter - The Asthma Thermometer



*Blow out one time, as **FAST** and as **HARD** as you can!*



*The best of three blows*

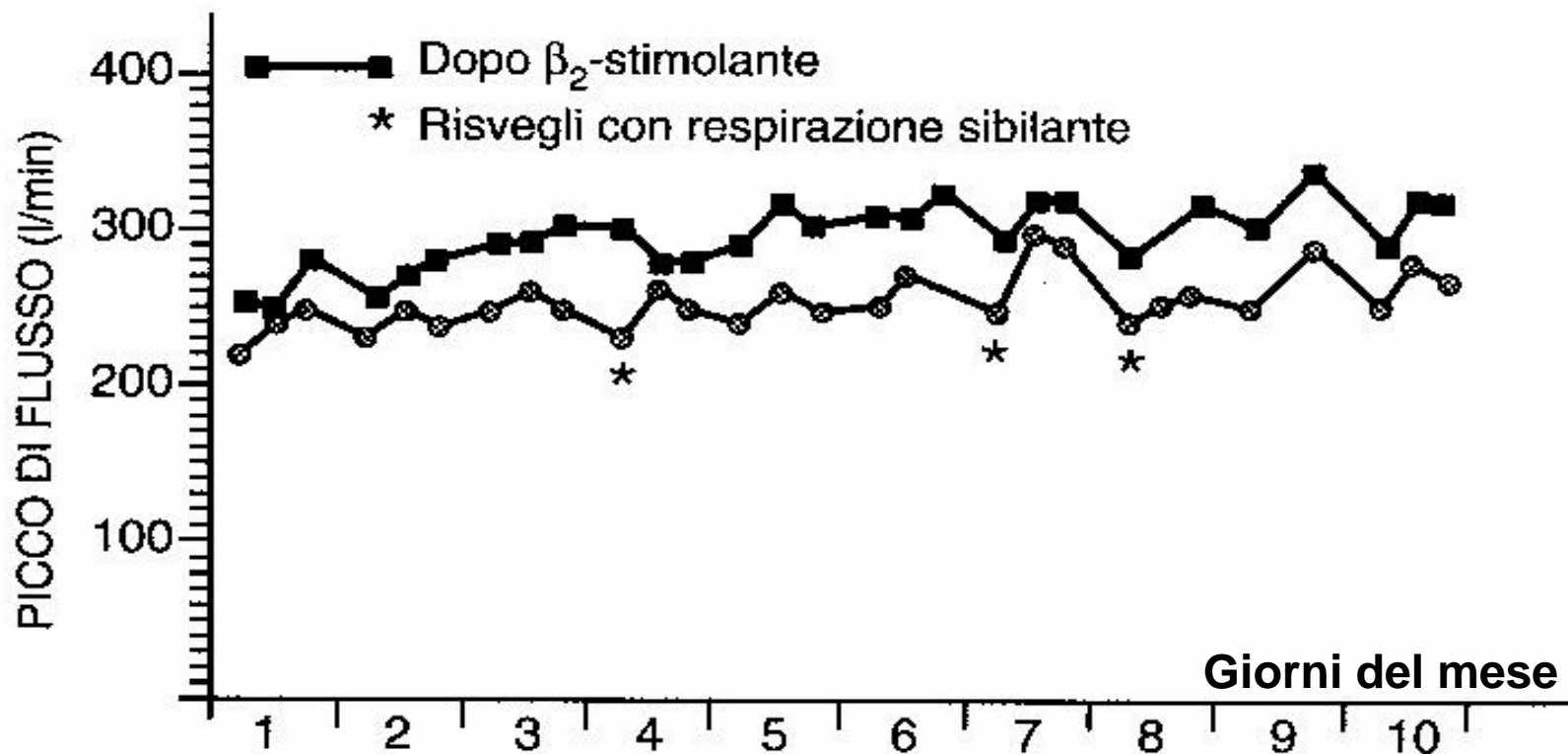
### Peak Flow Calendar

Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning
Night	Night	Night	Night	Night	Night	Night
Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning
Night	Night	Night	Night	Night	Night	Night
Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning
Night	Night	Night	Night	Night	Night	Night
Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning	Morning
Night	Night					Night

**Monitoraggio del PEF  
due - tre set di misure giornaliere :  
mattino - ( pomeriggio) - sera**

## Grafico dell'andamento dei valori giornalieri del PEF

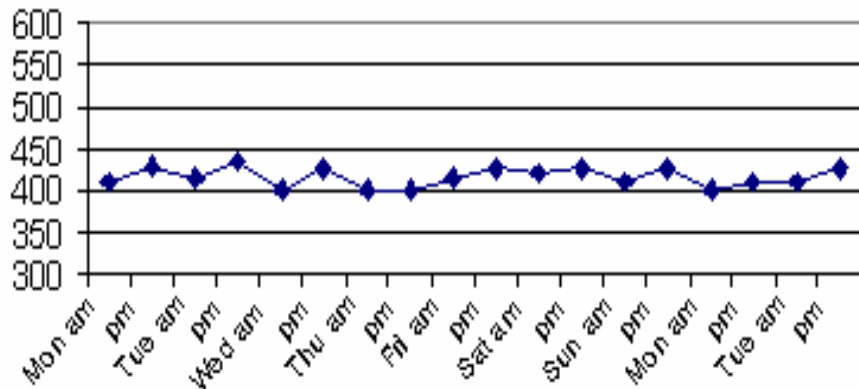
( Tre set di misure giornaliere : mattino, pomeriggio, sera-notte )



$$\text{Variabilità giornaliera} = \frac{\text{PEF serale dopo BD} - \text{PEF mattutino prima del BD}}{\frac{1}{2} (\text{PEF serale prima del BD} + \text{PEF mattutino prima del BD})} \times 100$$

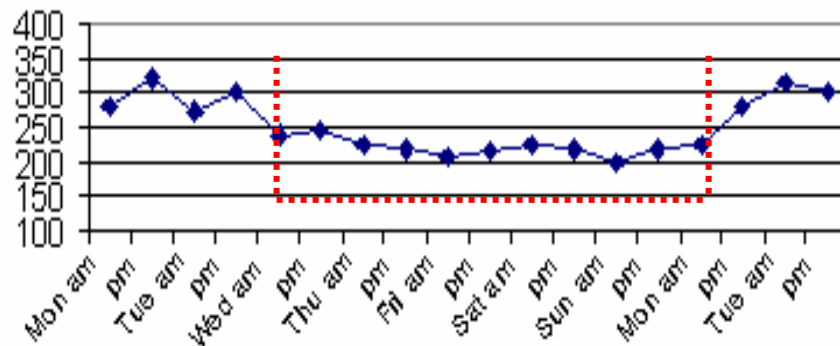
### A teenager with stable asthma

Keep going on regular treatment



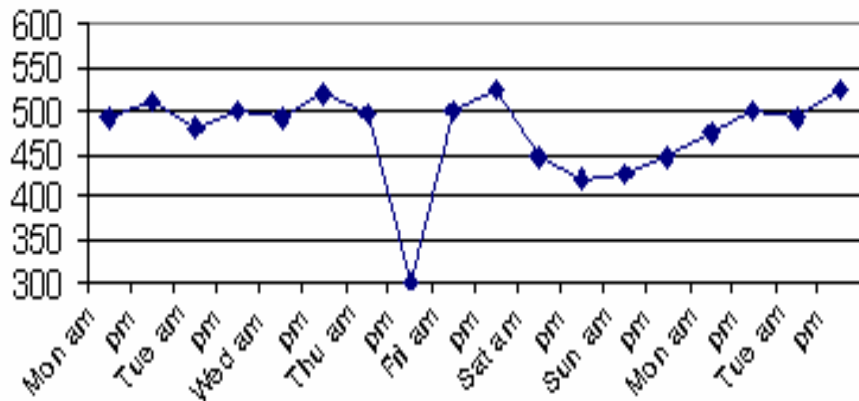
### Catching a cold

Follow your management plan and increase treatment as the doctor has told you



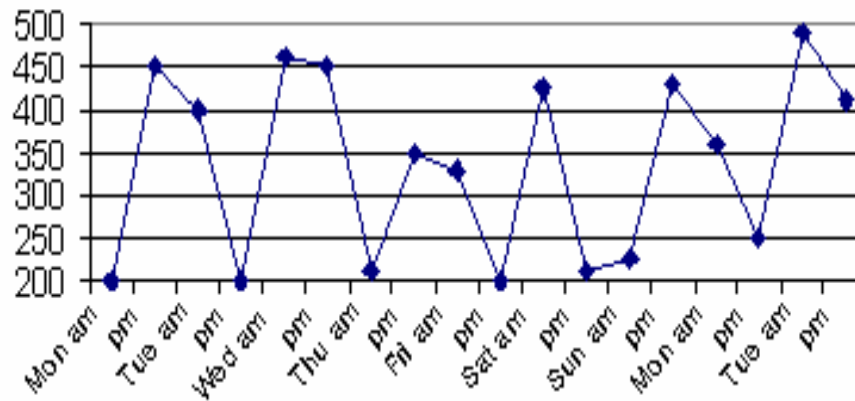
### Hitting a trigger

Find out what it is and avoid it



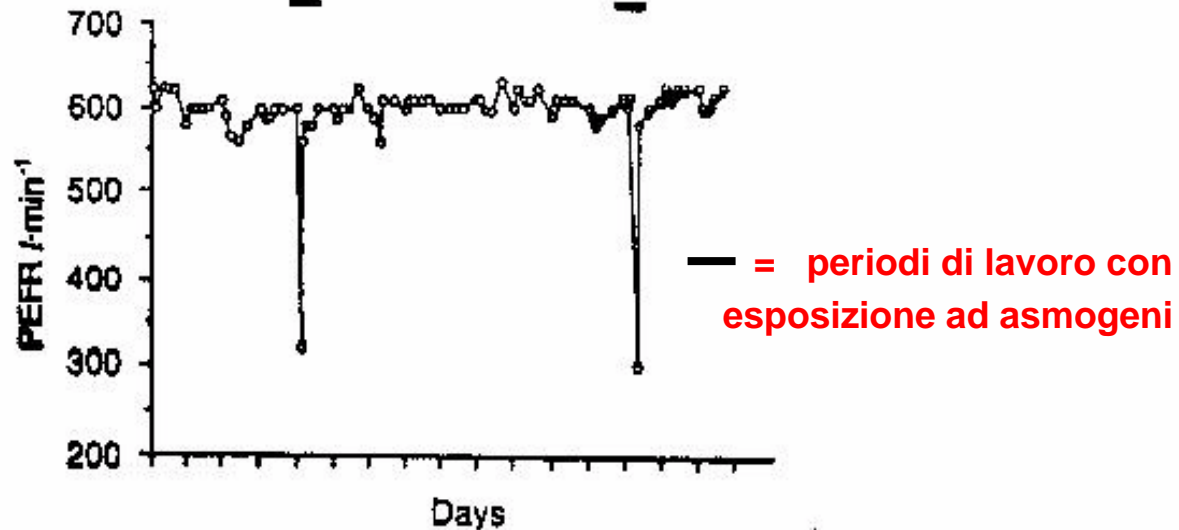
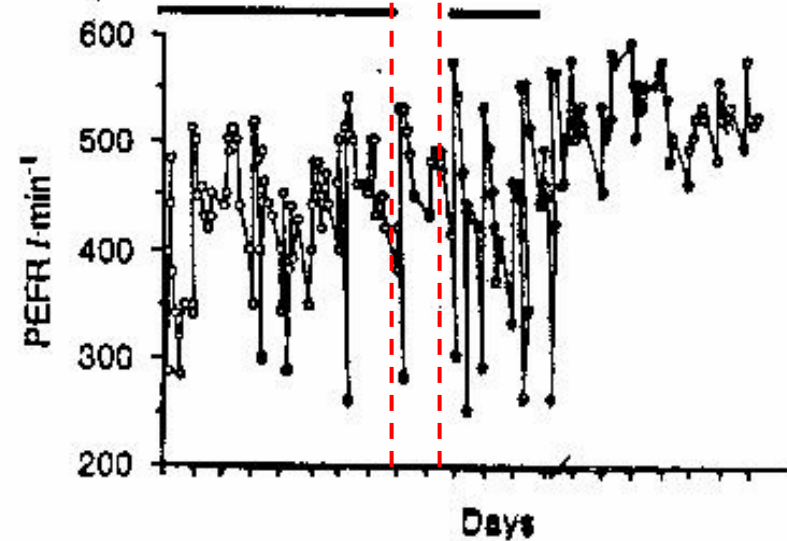
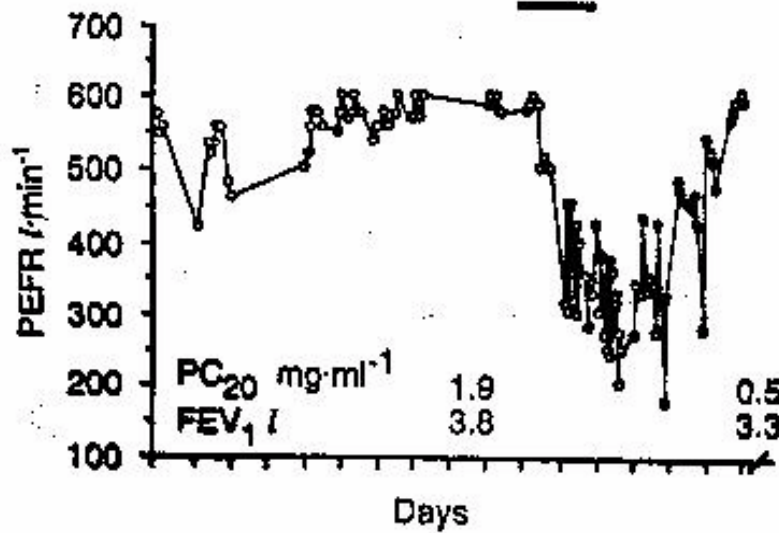
### Unstable asthma

Go to the doctor as treatment needs to be changed

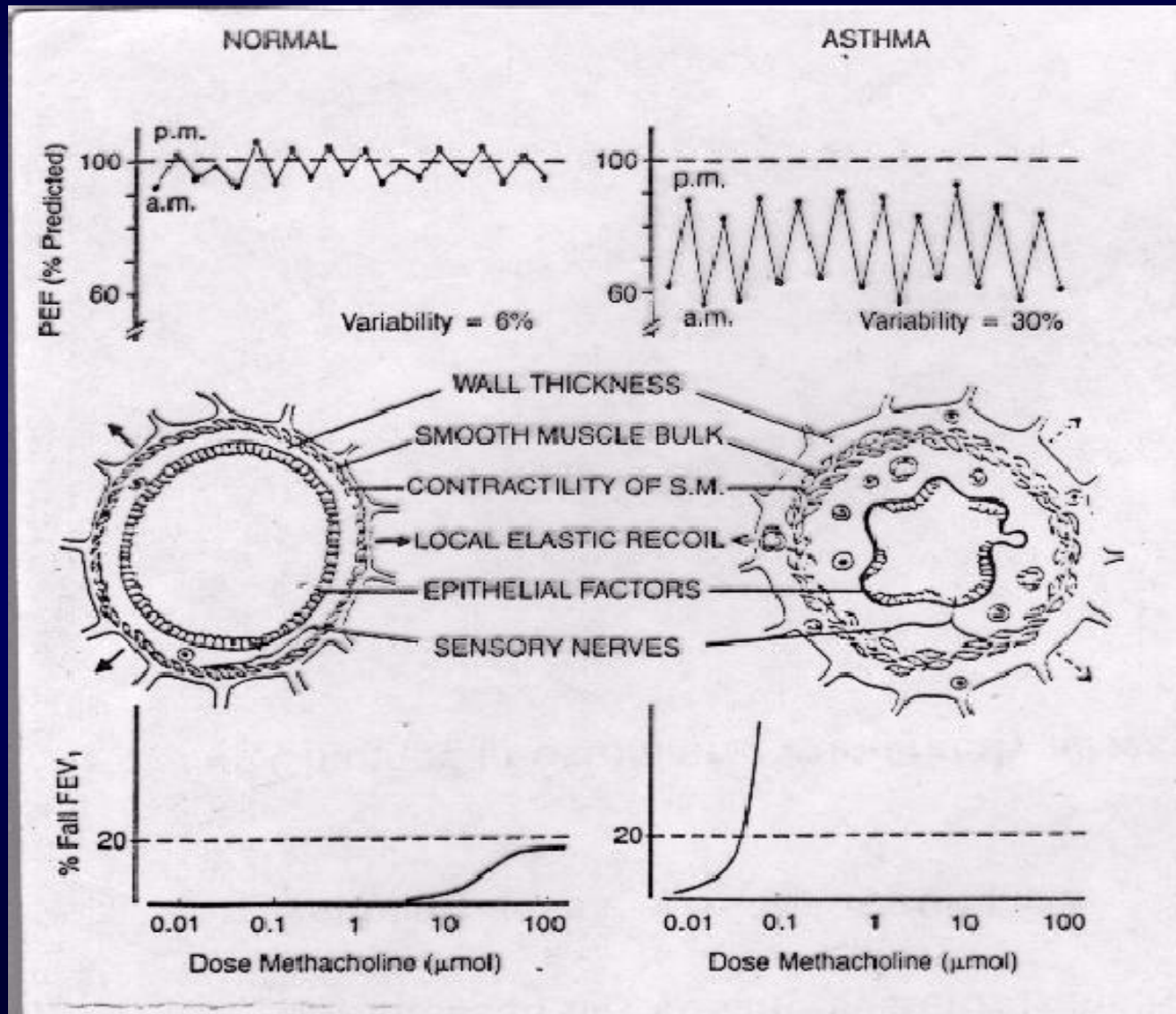




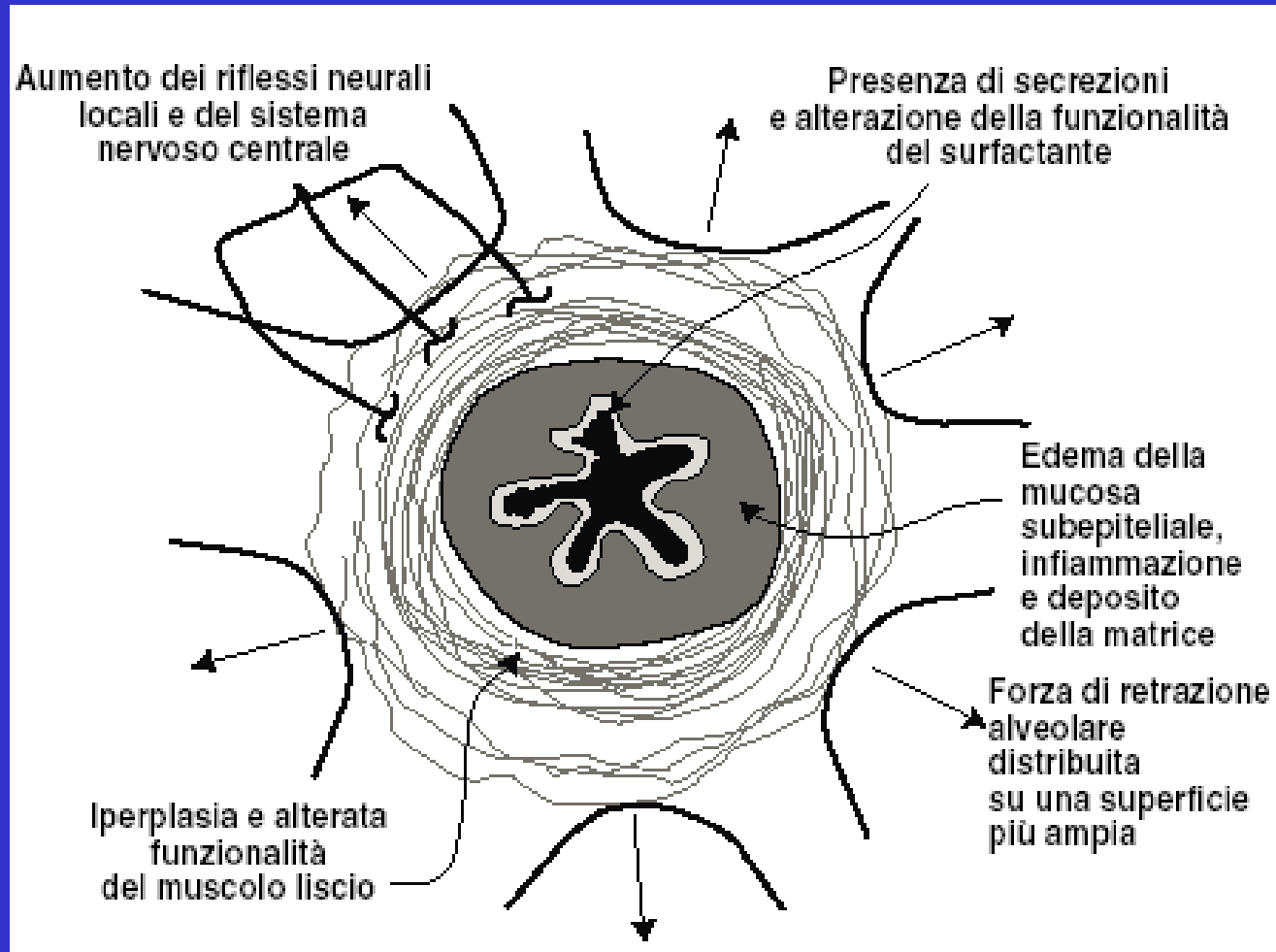
# Monitoraggio del PEF nell'asma occupazionale



# Inflammatione asmatica e Ipperresponsività



# Meccanismi dell'iperreattività bronchiale





# Diagnostica Eziologica-Allergologica

---

- Valutazione anamnestica approfondita.
  - Skin prick test come indagine di primo livello utilizzando estratti allergenici standardizzati
  - Il dosaggio delle IgE specifiche sieriche è un esame di secondo livello
- Il test di provocazione bronchiale specifica è da riservarsi a scopi di ricerca o per la conferma diagnostica dell'asma professionale o dell'asma indotta da aspirina.

# Test specifici: inalazione di allergeni tramite aerosol o atmosfere tarate

Identificazione dei meccanismi dell'asma; diagnosi eziologica

- Estratti acquosi purificati e standardizzati dell'allergene
- Sistema di aerosolizzazione o camere di esposizione ventilate
- Dispositivi di sicurezza, pronto intervento e rianimazione
- Test cutanei preliminari: determinare la concentrazione più bassa che determina un pomfo di 2 mm. (*skin test endpoint*)
- Test alla metacolina PC20: determinare la più bassa concentrazione di metacolina che determini una caduta del VEMS pari al 20% del basale
- Predizione della dose di allergene alla quale si può osservare una risposta broncostruttiva significativa:  
[  $\log PC_{20, \text{allergene}} = 0.68 \times \log(PC_{20 \text{ Mech}} \times \text{concentrazione cutanea allergene})$  ]

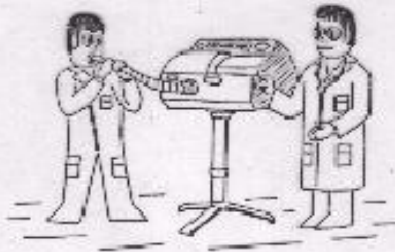
NB: Giorno di controllo pre-test specifico - giorno di controllo dopo l'inalazione

# Prove occupazionali o di esposizione

## ④ TESTS DI PROVOCAZIONE BRONCHIALE

### PROVE OCCUPAZIONALI

4.1 Spirometria basale.



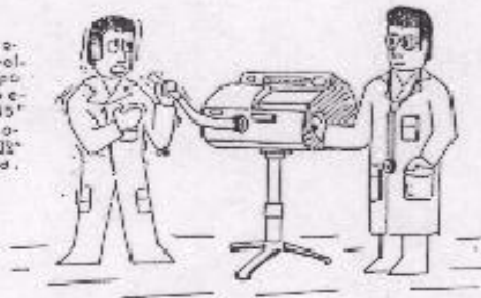
esposizione a vernice

4.2 esposizione simultanea alle sostanze sospese di causare asma.



esposizione a materiale polveroso (polvere di legno, farina, ecc.).

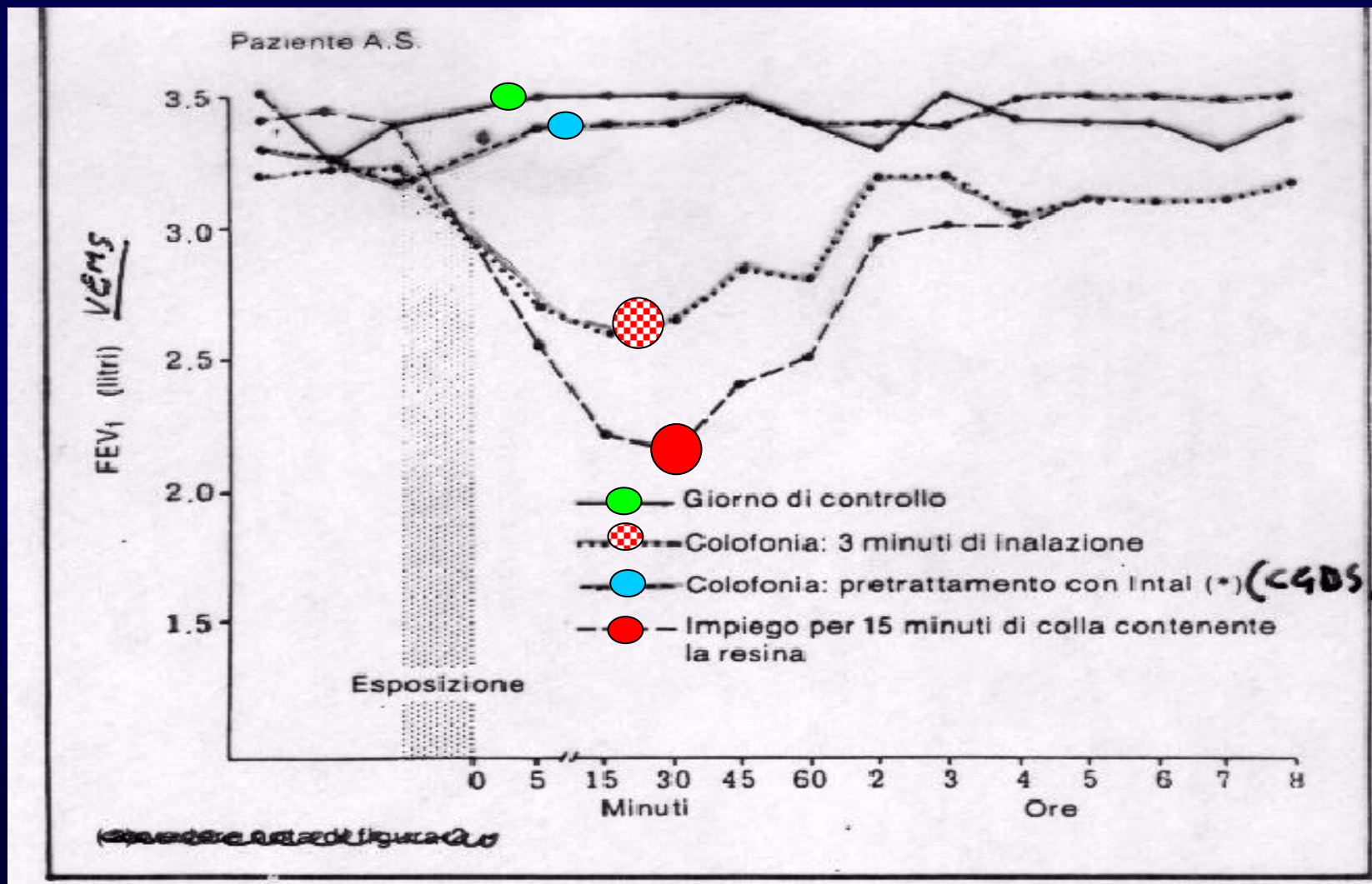
4.3 Spirometria dopo esposizione. I controlli spirometrici dopo esposizione vanno eseguiti ogni 10-15' per la prima ora, ogni ora fino alla 12<sup>a</sup> e poi alla 24<sup>a</sup> ora.



concentrazioni non Irritanti

< TLV (STEL)

# Test specifici: esposizione a colofonia (resina per microsaldature)





# ALTRE INDAGINI PER LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO

---

	<i>Markers</i>	<i>Commenti</i>
<b>Funzione polmonare</b>	<b><i>Spirometria completa</i></b> <b><i>Diffusione polmonare</i></b>	<b><i>Differenza Asma-BPCO</i></b>
<b>Espettorato spontaneo o indotto</b>	<b><i>Eosinofili</i></b> <b><i>Altre cellule inf.</i></b>	<b><i>Contributo alla diagnosi</i></b> <b><i>Contributo alla caratterizzazione</i></b> <b><i>Contributo al monitoraggio</i></b>
<b>Aria esalata</b>	<b><i>NO</i></b> <b><i>(Ossido Nitrico)</i></b>	<b><i>Contributo alla diagnosi</i></b> <b><i>(specialmente nel bambino)</i></b> <b><i>Contributo al monitoraggio</i></b>
<b>Sangue periferico</b>	<b><i>Eosinofili</i></b>	<b><i>Contributo alla diagnosi</i></b> <b><i>Contributo al monitoraggio</i></b>

# Valutazione e monitoraggio della gravità dell'asma mediante segnalazione dei sintomi e misure della funzionalità respiratoria

---

- **Segnalazione dei sintomi:**
  - Uso di farmaci sintomatici
  - Sintomi notturni
  - Limitazione alle attività
- **Spirometria o altre misure di Raw:**
  - Valutazione iniziale e controllo periodico
  - Valutazione della gravità
  - Valutazione della risposta al trattamento
- **Monitoraggio domiciliare del PEF** in particolare per i pazienti con scarsa percezione dei sintomi.
  - Riportare in un diario le misurazioni quotidiane
  - Valuta la gravità e **identifica** i peggioramenti
  - **Può guidare** l'uso di un sistema a zone per l'autogestione dell'asma
- **Emogasanalisi arteriosa** per riacutizzazioni gravi

# Livelli di gravità dell'asma

- 1) Intermittente**
  - sintomi < 1 volta alla settimana
  - asintomatico tra le crisi
  - asma notturno < 2 volte al mese
  - FEV<sub>1</sub> o PEF > 80% predetto, variabilità PEF < 20%
- 2) Lieve persistente**
  - sintomi ≥ 1 volta alla settimana ma < 1 volta / die
  - asma notturno ≥ 2 volte al mese
  - FEV<sub>1</sub> o PEF > 80% pred., variabilità PEF 20-30%
- 3) Moderato persistente**
  - sintomi quotidiani, asma notturno > 1 volta/ sett.
  - FEV<sub>1</sub> o PEF < 80% predetto ma > 60% predetto,
  - variabilità PEF 20-30%, uso quotidiano β2
  - interferenza con l'attività fisica
- 4) Grave persistente**
  - sintomi continui, attività fisica ridotta
  - FEV<sub>1</sub> o PEF < 60% pred., variabilità PEF > 30%
  - scarsa reversibilità con i β2 agonisti

# Classificazione di Gravità

In assenza di terapia

	Sintomi	Sintomi notturni	FEV <sub>1</sub> o PEF
<b>STEP 4</b> Grave Persistente	Continui Attività fisica limitata	Frequenti	≤ 60% predetto Variabilità > 30%
<b>STEP 3</b> Moderato Persistente	Quotidiani Attacchi che limitano L'attività	>1 volta Alla settimana	60 - 80% predetto Variabilità > 30%
<b>STEP 2</b> Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	≥ 80% predetto Variabilità 20 - 30%
<b>STEP 1</b> Intermittente	< 1 volta/settimana Asintomatico e con normale PEF tra gli attacchi	≤ 2 volte al mese	≥ 80% predetto Variabilità < 20%

La presenza di almeno uno dei criteri di gravità è sufficiente per classificare un paziente in un determinato livello di gravità

# Classificazione di Gravità (I)

---

- In rapporto alla variabilità della storia naturale dell'asma, la gravità della malattia può modificarsi rapidamente nel tempo, specialmente tra le diverse classi di asma persistente.
- L'asma intermittente o episodico può essere indotto da vari fattori (esercizio fisico, contatto non continuativo con allergeni, ecc.) ed insorge soprattutto nell'infanzia.
- Un trattamento regolare può talora essere richiesto dall'intensità degli occasionali episodi asmatici, o dalla loro frequenza e prevedibilità (come le riacutizzazioni da infezioni virali nel bambino e l'asma indotta dall'esercizio fisico).

## Classificazione di Gravità (II)

---

- Nel paziente **già in trattamento regolare**, la definizione della gravità deve tenere anche conto del livello di terapia necessario a tenere l'asma sotto controllo.
- Nel paziente in trattamento, è essenziale valutare il grado di controllo dell'asma, sulla base di
  - frequenza ed entità dei sintomi
  - livello di funzione polmonare
  - frequenza delle riacutizzazioni
- La terapia deve tendere ad ottenere il controllo ottimale dell'asma con il livello minore di terapia farmacologica

# Terapia - Controllo dell'asma cronico

- L'asma può essere controllata riducendo l'iperresponsività (infiammazione asmatica):
  - riducendo al minimo i sintomi cronici
  - riducendo la frequenza e la gravità delle crisi asmatiche
  - migliorando il quadro broncoostruttivo funzionale di base
  - riducendo al minimo la variabilità giornaliera del PEF
  - riducendo al minimo la necessità di trattamento farmacologico ( $\beta 2$ )
- broncodilatatori (azione rapida, long-acting)  $\beta 2$ , anticolinergici
- cortisonici inalatori (fluticasone, budesonide)
- antiinfiammatori antileucotrienici
- stabilizzanti di membrana ( cromoglicato disodico)
- interventi igienici e preventivi: fumo, inquinamento, bonifica allergeni

# Terapia necessaria per ottenere controllo dell'asma

Linea del controllo ottimale

Livello di gravità dell'asma in relazione al livello di terapia necessario per ottenere controllo della malattia





## Classificazione di Gravità (III)

---

- L'assenza di controllo della malattia a qualsiasi livello deve determinare un incremento della terapia di base, *(ad esempio aumento della dose delle combinazioni, o il passaggio dal solo CSI alla combinazione)*
- L'ottenuto controllo dell'asma per lungo tempo (3 mesi) può permettere una riduzione del livello di terapia *(ad esempio, riduzione della dose delle combinazioni, o il passaggio al solo CSI e/o la ulteriore riduzione della dose del CSI)*

Fine