39. Fisiopatologia respiratoria

III edizione ebook

Luigi Barbieri



39. Fisiopatologia respiratoria....1277
39.1. Anatomia morfo-funzionale del polmone 1279
39.2. Insufficienza respiratoria 1280
39.2.1. Funzione respiratoria....1280
39.2.2. Classificazione dell'insufficienza respiratoria....1280
39.2.3. Insufficienza di ventilazione (insufficienza ventilatoria)....1281
39.2.4. Insufficienza respiratoria da alterata composizione dell'aria inspirata...1282
39.2.5. Insufficienza da alterazione del rapporto ventilazione/perfusione....1282
39.2.6. Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione....1283
39.2.7. Le insufficienze da alterazioni della membrana alveolo-capillare....1284
39.2.8. Esito dell'insufficienza ventilatoria....1284
39.2.9. Gradazione dell'insufficienza polmonare....1285
39.3. Principali malattie respiratorie 1286
39.3.1. Alterazioni degli scambi respiratori....1287
39.4. Edema polmonare 1288
39.4.1. Produzione e rimozione del liquido alveolare....1288
39.4.2. Edema polmonare acuto....1289
39.4.3. Edema polmonare non cardiaco....1290
39.5. Enfisema 1291
39.5.1. Asma bronchiale: risposta infiammatoria da ipersensibilità di tipo I....1292
39.6. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS 1293
39.6.1. Mortalità....1293
39.6.2. Patogenesi....1293
39.6.3. La barriera alveolo-capillare....1294
39.6.4. Perdita di integrità epiteliale....1294
39.6.5. Aspetto microscopico dell'ARDS....1295
39.6.6. Eziologia....1296
39.6.7. Ruolo della ventilazione assistita....1296
39.6.8. Fenomeni correlati alla fase acuta dell'ARDS....1297
39.6.9. Modificazioni morfo-funzionali nell'ARDS....1298
39.6.10. Risoluzione dell'ARDS....1299
39.6.11. Fasi della risoluzione dell'ARDS....1300
39.7. Ipossia 1301
39.7.1. Ipossia ipossica....1302

39.7.2. Ipossia anemica....1303
39.7.3. Ipossia ischemica e stagnante....1303
39.7.4. Ipossia istotossica....1304
39.8. La cianosi 1305
39.8.1. Cause di cianosi....1306
39.9. Danni da fumo 1307
39.9.1. Danni da fumo di tabacco....1308
39.9.2. Patogenesi del danno da fumo....1309
39.9.3. Fumo, flogosi, immunità nel polmone....1310
39.9.4. Fumo, flogosi, immunità, infezioni....1312
39.9.5. Danni per il feto....1313
39.9.6. Persistenza del rischio dopo la cessazione del vizio....1313
39.9.7. Fumo passivo....1313
39.10. Principali fonti utilizzate 1314



39.1. Anatomia morfo-funzionale del polmone

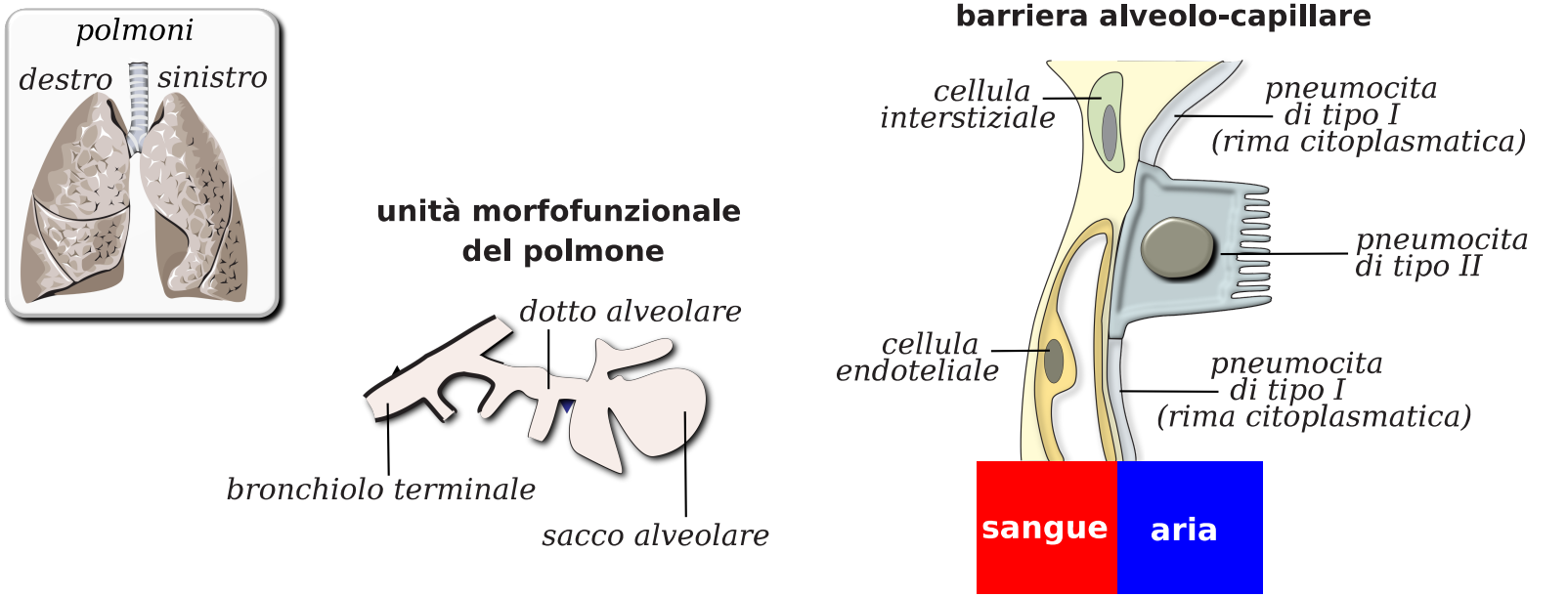


Figura 39.1. Anatomia morfo-funzionale del polmone

- *Il polmone non solo è un organo deputato alla funzione respiratoria ma svolge anche funzioni metaboliche importanti: es.: convertire angiotensina I in angiotensina II tramite l'enzima angiotensina convertasi (ACE)*

- *La circolazione polmonare è caratterizzata da una doppia irrorazione: dall'arteria polmonare (sangue venoso) con ritorno nelle vene polmonari-atrio sn. (piccolo circolo) e dalle arterie bronchiali, (sangue arterioso dall'aorta) con ritorno nella vena cava superiore (grande circolo)*
- *A causa delle continue depressioni e compressioni dovute agli atti respiratori, grandi quantità di liquidi escono continuamente dal letto vascolare polmonare e si riversano attraverso l'interstizio negli alveoli*
- *Da qui un efficiente sistema di drenaggio rimuove il liquido non utilizzato per umidificare l'aria in ingresso, liquido contenente tutto ciò che ha dilavato dagli alveoli (polveri fini, batteri, virus, etc), fagocitato o no dai macrofagi alveolari, e lo porta attraverso l'interstizio verso i linfatici*
- *I linfonodi loco-regionali polmonari (bronchiali, ilari) ricevono quindi costantemente tutti gli antigeni che abbiano raggiunto gli alveoli e sono in grado di montare, quando il caso, una opportuna risposta immunitaria*

39.2. Insufficienza respiratoria

39.2.1. Funzione respiratoria

☞ In condizioni normali gli atti respiratori assicurano un normale rifornimento di O_2, e l'allontanamento dell'eccesso di CO_2, quindi i parametri indicatori della funzione respiratoria sono la pO_2 e la pCO_2, con il correlato pH

Definizione di insufficienza respiratoria

Si parla di insufficienza respiratoria quando si sia in presenza di un deficit di O_2 (ipossia) con eventuale aumento nel sangue di CO_2 (iper-capnia), non controllabili attraverso le modificazioni del numero e della profondità degli atti respiratori

39.2.2. Classificazione dell'insufficienza respiratoria

☞ Si può avere insufficienza respiratoria per:

- diminuzione della ventilazione
- alterata composizione dell'aria inspirata
- alterazione del rapporto ventilazione/perfusione polmonare
- modificazione della membrana alveolo-capillare

39.2.3. Insufficienza di ventilazione (insufficienza ventilatoria)

☞ L'insufficienza di ventilazione (insufficienza ventilatoria) può essere di due tipi:

- insufficienza ventilatoria restrittiva
- insufficienza ventilatoria ostruttiva

Insufficienza ventilatoria restrittiva

☞ Compromissione anatomica o funzionale della gabbia toracica o del cavo pleurico, per cui il polmone non può espandersi normalmente. Cause comuni:

- paralisi dei centri o dei muscoli inspiratori
- compressione della gabbia toracica
- alterazioni scheletriche congenite o acquisite
- formazione di aderenze tra i due foglietti della pleura
- ingresso di aria nelle cavità pleuriche (pneumotorace)

Insufficienza respiratoria ostruttiva

☞ Nel tipo ostruttivo l'ipo-ventilazione dipende da un ostacolo all'ingresso dell'aria per:

- occlusione delle vie aeree esterne (da parte di corpi estranei, per tumori, per processi infiammatori: bronchiti, polmoniti)
- contrazione spastica dei muscoli lisci bronchiali (asma bronchiale)
- rientra nel tipo ostruttivo anche l'ipo-ventilazione da occlusione meccanica delle vie aeree esterne (soffocamento) e quella operata da liquidi (annegamento)

39.2.4. Insufficienza respiratoria da alterata composizione dell'aria inspirata

☞ Si verifica quando la tensione di ossigeno nell'aria è scarsa ed insufficiente per assicurare una normale ossigenazione dell'emoglobina

39.2.5. Insufficienza da alterazione del rapporto ventilazione/perfusione

Insufficienza da alterazione della perfusione

☞ Si verifica:

- nello scompenso cardiaco
- nell'enfisema polmonare
- nelle lesioni ostruttive dei vasi polmonari per cause intrinseche (embolia, trombosi)
- nelle lesioni ostruttive dei vasi polmonari da cause esterne (compressione da parte di versamenti pleurici, di tumori, di processi infiammatori, di aderenze cicatriziali)

Insufficienza di perfusione relativa

☞ La quantità di sangue che arriva è normale o aumentata, ma esiste carenza di emoglobina, per una reale diminuzione, oppure per una incapacità funzionale dell'emoglobina stessa che ostacola la fissazione dell'O_2

39.2.6. Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione

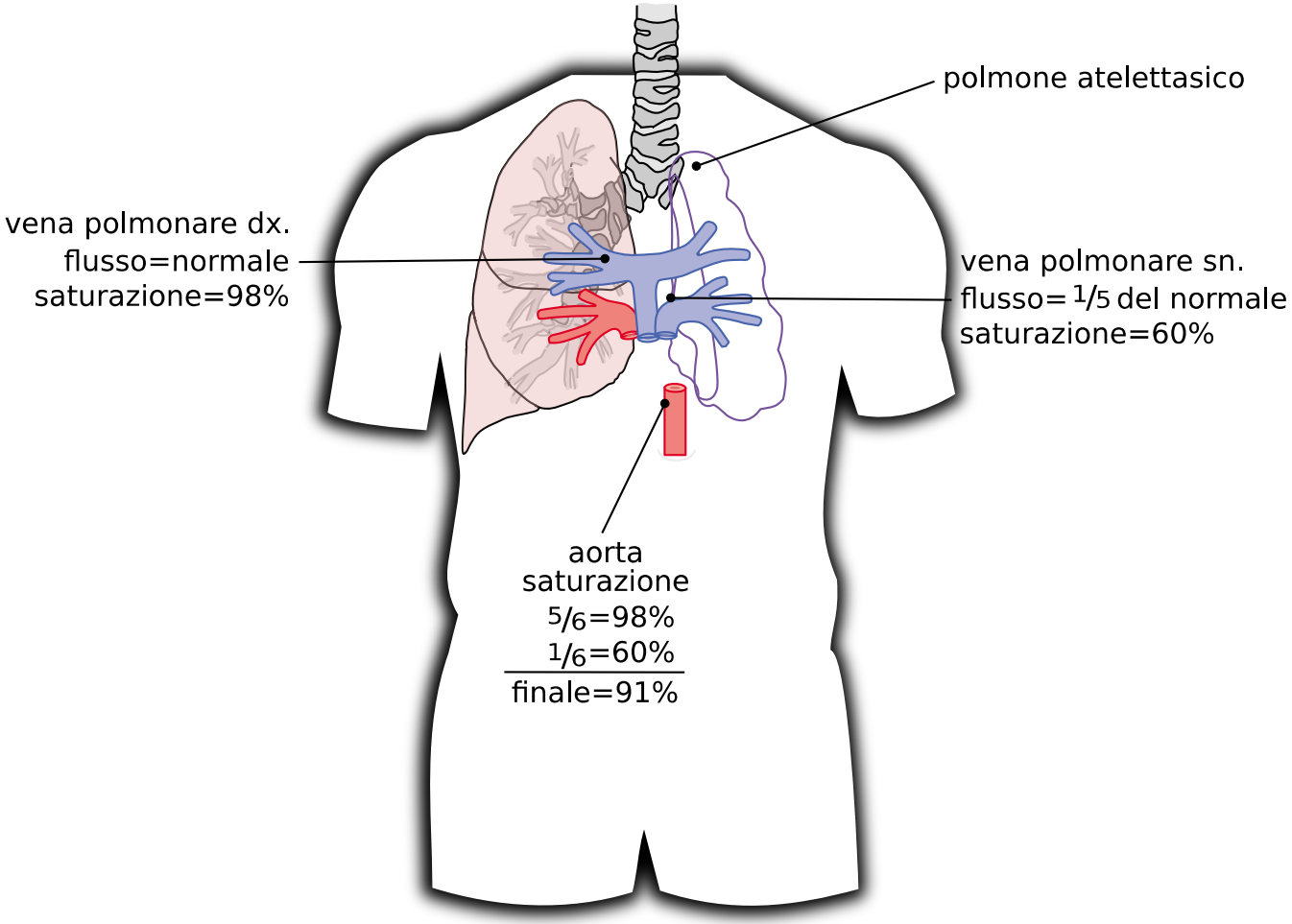


Figura 39.2. Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione nell'atelettasia del polmone di sn.

Liberamente tratto da Guyton (2006)

- *Quando in un polmone non ventilato continua a fluire il flusso ematico il sangue passa senza ossigenarsi.*
- *Il risultato complessivo è dato dalla mescolanza del sangue ossigenato proveniente dal polmone ventilato con quello non ossigenato proveniente dal polmone non ventilato*
- *Come meccanismo di compenso in un polmone atelettasico (collassato) si ha una notevole riduzione del flusso, riducendo così l'effetto sulla ossigenazione complessiva del sangue aortico*

39.2.7. Le insufficienze da alterazioni della membrana alveolo-capillare

☞ Le insufficienze da alterazioni della membrana alveolo-capillare (insufficienze alveolo-respiratorie) possono essere

- *congenite*
  - nella malattia delle membrane ialine (per mancata formazione della sostanza tensioattiva) caratteristica dei neonati prematuri
- *acquisite*
  - processi infiammatori (polmonite, alveoliti)
  - stati congestizi acuti o cronici
  - fibrosi estese (carnificazione polmonare)
  - inalazione di sostanze lesive

Nell'enfisema cronico si ha una diminuzione della superficie respiratoria

39.2.8. Esito dell'insufficienza ventilatoria

☞ L'esito dell'insufficienza respiratoria è l'asfissia: per la difficoltà o per l'arresto della respirazione, diminuisce la tensione di O_2 nel sangue, mentre aumenta quella della CO_2

39.2.9. Gradazione dell'insufficienza polmonare

☞ L'insufficienza polmonare viene stadiata come segue:

- *stadio I: si rivela solo dopo sforzo (esaurimento della riserva funzionale). Si manifesta solo sotto sforzo*
- *stadio II: si manifesta anche a riposo con persistente diminuzione della tensione di O_2 a livello dei tessuti (ipossia) e del sangue (ipossiemia)*
  - l'organismo reagisce con iper-ventilazione, ed anche con aumento del volume-minuto cardiaco e, a lungo andare, delle emazie circolanti (poliglobulia)
- *stadio III: all'ipossiemia sempre più grave si accompagna un aumento della concentrazione della CO_2 nel sangue (iper-capnia)*
  - la CO_2 passa molto più facilmente dell'ossigeno la barriera alveolo capillare: la riserva funzionale dell'eliminazione della CO_2 è maggiore di quella dell'ossigeno. Quando si verifica ritenzione di CO_2 l'insufficienza è perciò assai grave
  - in questo stadio non si ha acidosi manifesta. Il rene riesce infatti a compensare l'eccesso di CO_2 attraverso un aumento del riassorbimento tubulare dei bicarbonati, in modo che la riserva alcalina può mantenersi entro i limiti normali. Si parla allora di acidosi respiratoria compensata
- *stadio IV: compare anche l'acidosi vera*
  - il controllo renale diviene quantitativamente insufficiente. Inoltre il centro del respiro, che normalmente risponde all'iper-capnia inducendo un aumento della ventilazione, diviene insensibile alla CO_2 . Si parla allora di acidosi scompensata con intossicazione cronica da CO_2. Il colorito dell'ammalato si fa sempre più bluastro (cianosi) per la scarsa ossigenazione dell'emoglobina. Questa fase evolve nel coma

☞ Il quadro dell'insufficienza respiratoria non resta quasi mai isolato; si accompagna spesso ad insufficienza cardiocircolatoria e con le disfunzioni parenchimali di altri organi dovuta all'ipossia cronica

39.3. Principali malattie respiratorie

- *Malattie degli spazi respiratori*
  - asma
  - bronchite
  - enfisema
  - edema polmonare acuto
- *Malattie del compartimento vascolare*
  - embolia
  - ipertensione polmonare
- *Malattie dell'interstizio*
  - sarcoidosi
  - pneumoconiosi
  - pneumopatie interstiziali
- *Malattie infettive*
- *Neoplasie*

39.3.1. Alterazioni degli scambi respiratori

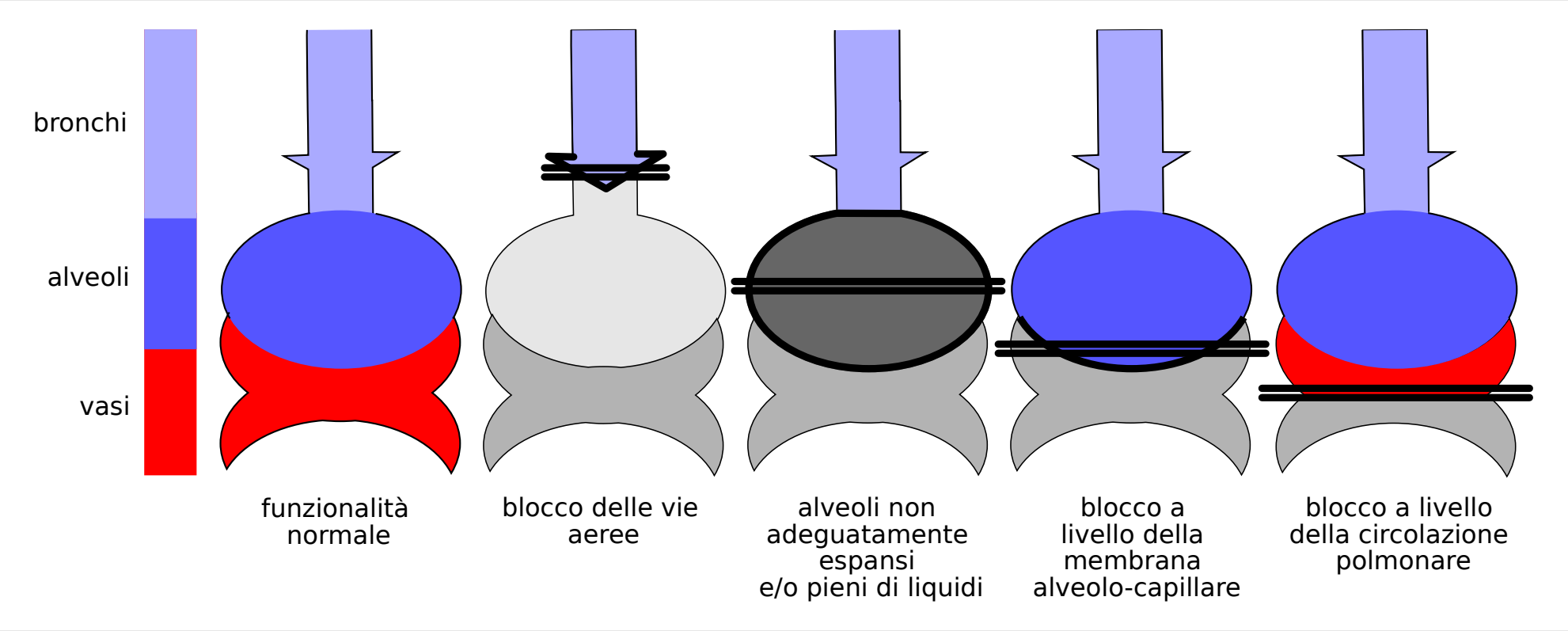


Figura 39.3. Meccanismo di alterazione degli scambi respiratori

39.4. Edema polmonare

39.4.1. Produzione e rimozione del liquido alveolare

☞ Le caratteristiche fondamentali della circolazione dei liquidi sono:

- nel polmone normale, liquido si muove continuamente dallo spazio vascolare verso lo spazio interstiziale secondo il gradiente complessivo di pressione dovuto agli effetti idrostatici e colloido-osmotici attraverso la membrana capillare
- le variazioni di pressione indotte dagli atti respiratori accentuano a livello polmonare gli scambi alveolari di liquidi
- quando nel microcircolo la pressione idrostatica cresce la velocità di formazione del liquido interstiziale cresce a sua volta e cresce la fuoriuscita attraverso l'epitelio polmonare verso il lume alveolare
- se la permeabilità dell'epitelio capillare non si modifica, il liquido alveolare che si forma ha le caratteristiche del trasudato (basso contenuto proteico)
- la rimozione del liquido alveolare dipende dal trasporto attivo del sodio e del cloro attraverso la barriera epiteliale alveolare
- i siti primari del riassorbimento del sodio e del cloro sono i canali ionici epiteliali localizzati sui pneumociti di tipo 1 e 2 e sull'epitelio delle vie aeree distali

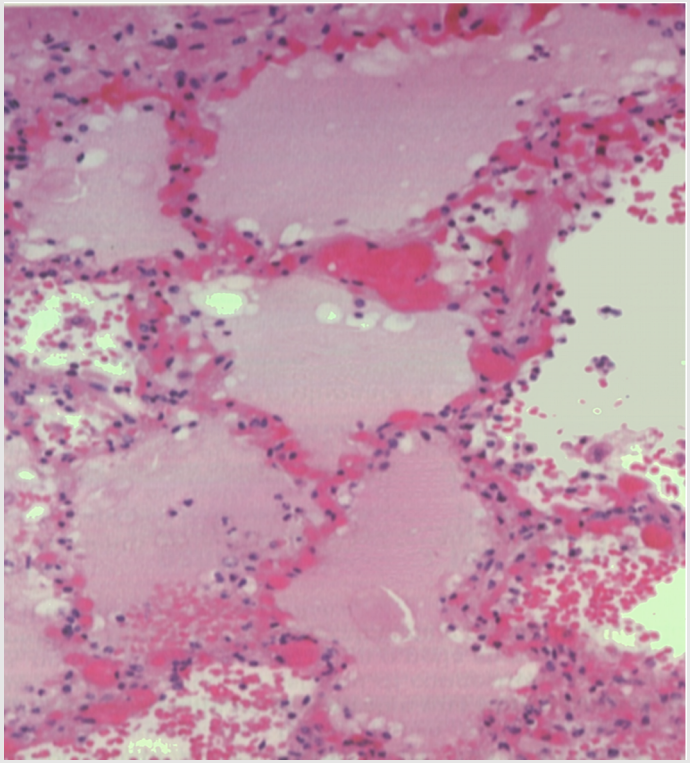


Figura 39.4. Edema polmonare acuto. Essudato che riempie gli alveoli. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

39.4.2. Edema polmonare acuto

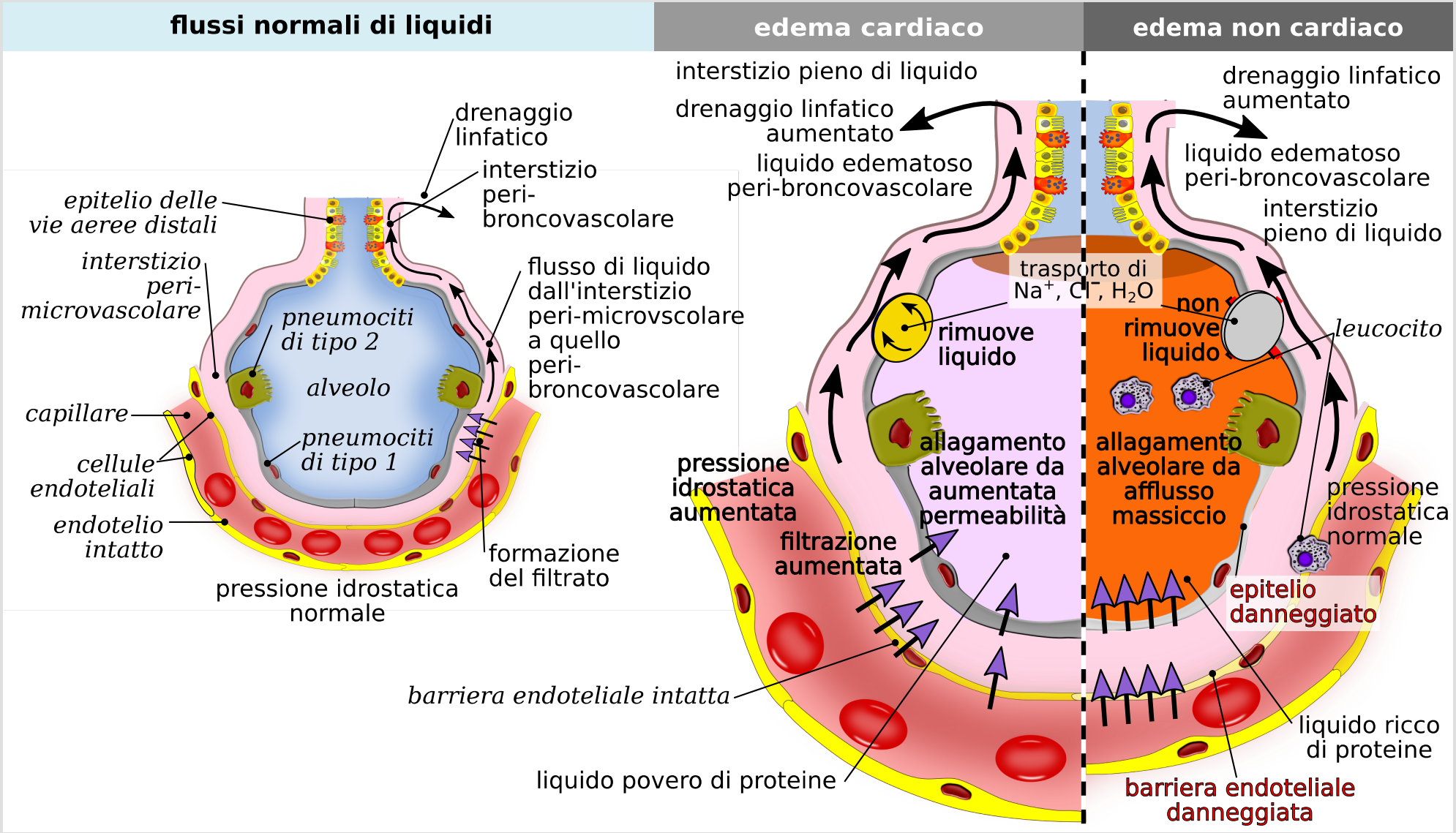


Figura 39.5. Edema polmonare acuto. Liberamente tratto da Ware (2005)

39.4.3. Edema polmonare non cardiaco

☞ La formazione dell'edema polmonare non cardiaco si ha quando aumenta la permeabilità capillare nel microcircolo polmonare a causa di danno diretto o indiretto (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) al polmone

Presenta un marcato aumento della quantità di liquido e proteine che escono dagli spazi vascolari

Il grado di allagamento degli alveoli dipende dall'importanza dell'edema interstiziale, dalla presenza di danno all'epitelio polmonare, e dalla conseguente capacità dell'epitelio polmonare di rimuovere il liquido alveolare

39.5. Enfisema

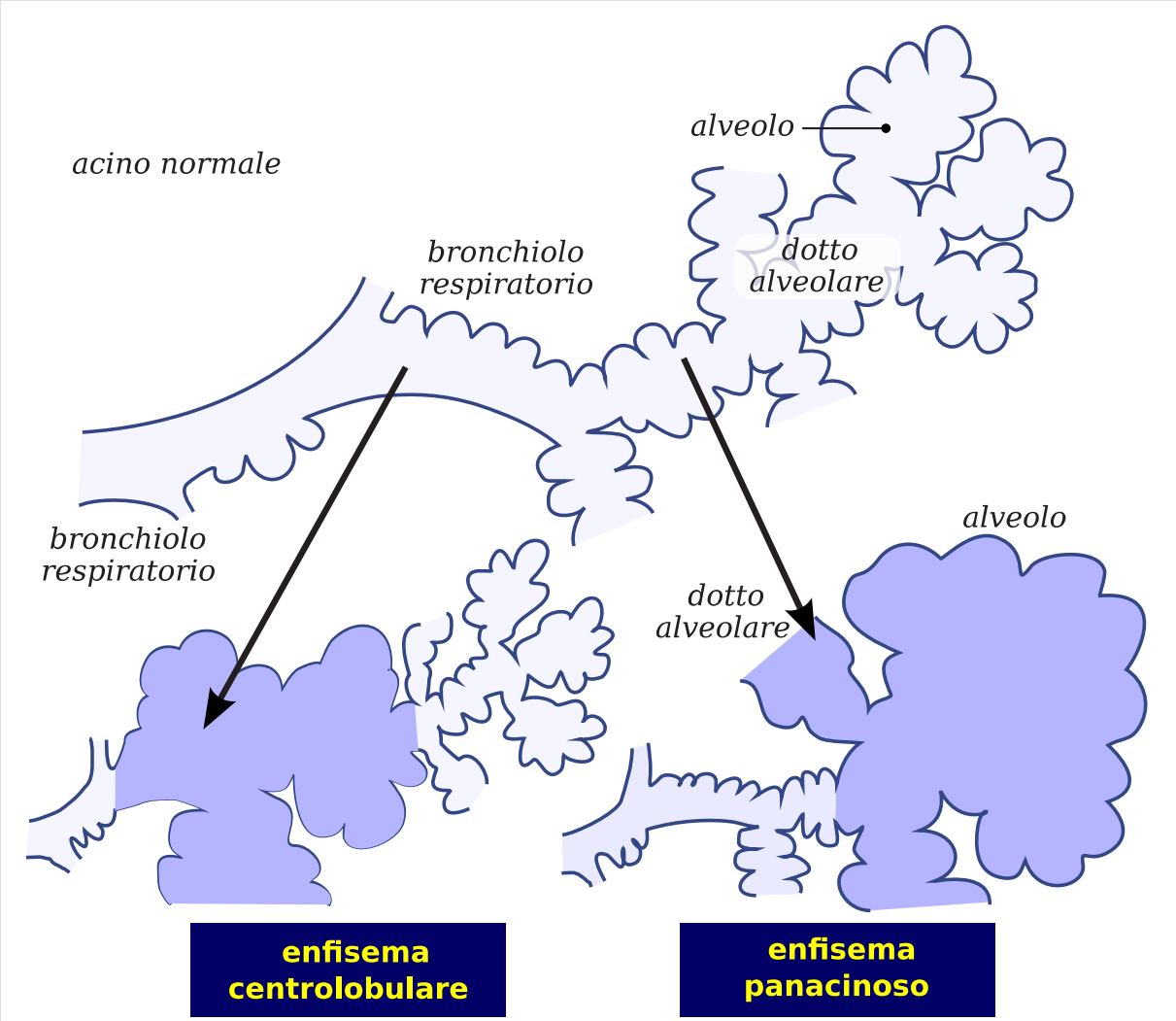


Figura 39.6. Enfisema. Liberamente tratto da Cotran (1999)

Due sono i tipi anatomici principali di enfisema:

- l'enfisema centro-lobulare presenta una dilatazione che colpisce inizialmente l bronchioli respiratori
- l'enfisema panacinoso presenta una distensione iniziale delle strutture periferiche (alveoli e dotti alveolari); la malattia in seguito si estende in seguito sino ad interessare i bronchioli respiratori

L'insufficienza respiratoria nell'enfisema dipende dal volume residuo alveolare aumentato e dalla diminuita superficie di scambio

L'enfisema e la bronchite cronica costituiscono la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); il fumo (attivo e passivo) è la causa principale ma bisogna ricordare anche l'esposizione professionale a polveri, l'inquinamento ambientale e cause genetiche come la carenza di alfa1-anti-tripsina

39.5.1. Asma bronchiale: risposta infiammatoria da ipersensibilità di tipo I

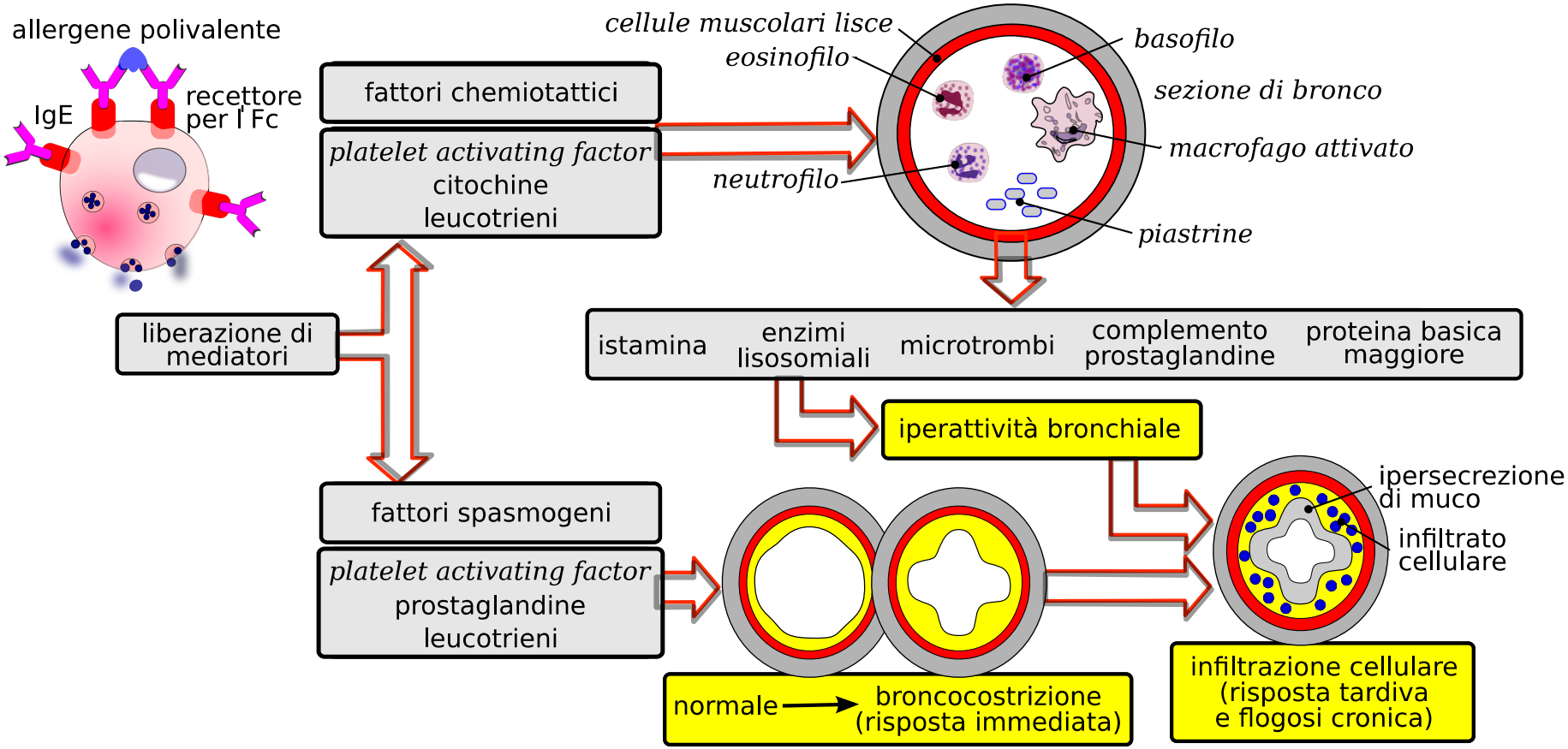


Figura 39.7. Ipersensibilità di tipo I: risposta infiammatoria nell'asma bronchiale. Liberamente tratto da Roitt (1993)

I mediatori dei mastociti includono fattori chemiotattici e spasmogenici. Questi ultimi inducono una risposta immediata bronco-costrittrice ed una aumentata permeabilità vasale, edema e migrazione cellulare

Diversi fattori tra cui iper-secrezione di muco, ipertrofia del muscolo liscio ed infiltrazione cellulare in associazione all'iperattività bronchiale contribuiscono alle manifestazioni dell'asma sub-acuta e cronica

39.6. Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS*

Definizione di ARDS

La sindrome respiratoria acuta da stress (ARDS acronimo dall'inglese Acute Respiratory Distress Syndrome*) è una comune devastante sindrome clinica di danno polmonare acuto su base infiammatoria sostenuta da un circolo vizioso che si auto-mantiene*

39.6.1. Mortalità

☞ Indipendentemente dalla causa che l'ha generato, ha una mortalità che varia dal 60 % al 30% a seconda del livello socio-sanitario del contesto, in quanto spesso è necessaria per la sopravvivenza a breve del paziente una ventilazione assistita in un contesto di terapia intensiva

39.6.2. Patogenesi

☞ L'ARDS è caratterizzato dall'influsso di un essudato carico di proteine nello spazio aereo come conseguenza di una aumentata permeabilità della barriera alveolo-capillare

39.6.3. La barriera alveolo-capillare

☞ Due barriere distinte formano la barriera alveolo-capillare:

- endotelio micro-vascolare
- epitelio alveolare

☞ Il normale epitelio alveolare è composto da due tipi di cellule:

- cellule piatte di I tipo che ricoprono il 90% della superficie alveolare e che sono facilmente soggette a danno
- cellule cuboidali di tipo II, ricoprono il 10% della superficie alveolare, sono più resistenti al danno, producono surfactante, trasportano ioni, e proliferano dando origine anche alle cellule di tipo I che rimpiazzano quelle danneggiate

39.6.4. Perdita di integrità epiteliale

☞ La perdita di integrità epiteliale provoca:

- allagamento della cavità alveolare perché l'epitelio è normalmente assai meno permeabile dell'endotelio
- un danno combinato anche alle cellule di tipo II comporta un alterato trasporto dei fluidi, con rallentamento della rimozione del fluido edematoso dallo spazio alveolare
- setticemia nel caso di polmonite batterica, in quanto i batteri hanno un più facile accesso al torrente circolatorio
- danno alle cellule di tipo I che porta alla diminuzione della produzione di surfactante, modificando la compliance polmonare

Se il danno è grave ma il paziente sopravvive alla fase acuta, la riparazione è imperfetta ed esita in fibrosi interstiziale del polmone

39.6.5. Aspetto microscopico dell'ARDS

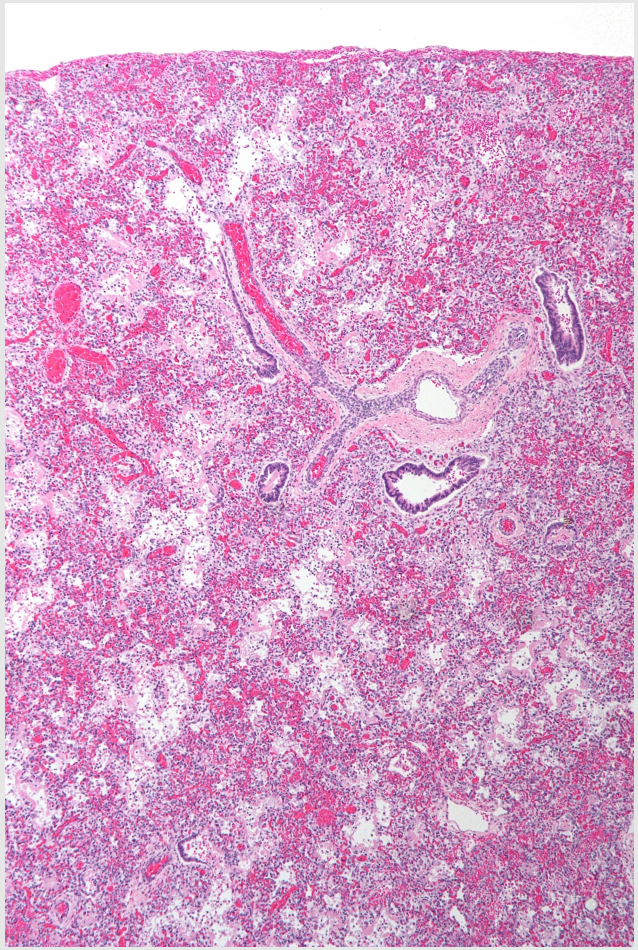


Figura 39.8. ARDS, aspetto morfologico del polmone a piccolo ingrandimento Sono evidenti membrane ialine in associazione con eritrociti e neutrofili intra-alveolari

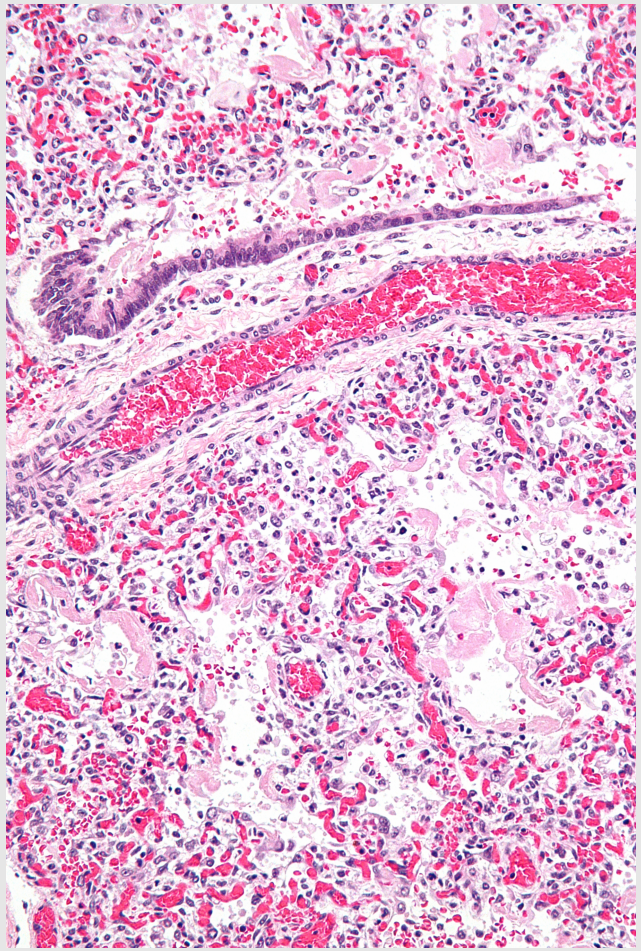


Figura 39.9. ARDS, aspetto morfologico del polmone ad ingrandimento medio

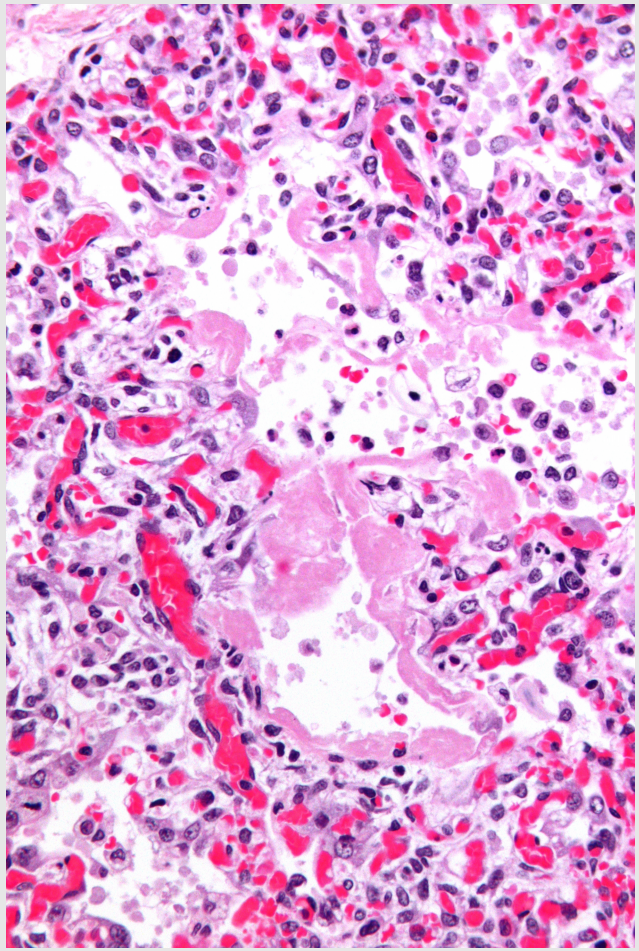


Figura 39.10. ARDS, aspetto morfologico del polmone ad ingrandimento molto forte

Figure 39.7-9. Immagini su licenza CCA-SA 3.0 Unported da wikipedia.org_ARDS

39.6.6. Eziologia

☞ **danno diretto al polmone**

- polmonite
- aspirazione di contenuto gastrico
- emboli grassosi
- semi-annegamento
- danno da inalazione

danno indiretto al polmone

- sepsi
- trauma grave con *shock* e trasfusioni
- pancreatite acuta
- overdose di farmaci

39.6.7. Ruolo della ventilazione assistita

☞ La ventilazione assistita può essere sia causa che conseguenza di ARDS

- attraverso una aumentata pressione parziale di ossigeno (danni da ossidazione)
- per ripetuti insulti meccanici alveolari dovuti alla dilatazione forzata (in particolare delle zone atelettasiche)

Definizione di atelettasia

Atelettasia polmonare: polmone collassato con spazi aerei virtuali

39.6.8. Fenomeni correlati alla fase acuta dell'ARDS

☞ Nella fase acuta dell'ARDS sono presenti:

- uno sfaldamento delle cellule epiteliali sia bronchiali che alveolari
- la formazione di membrane ialine ricche di proteine sulla membrana basale denudata
- migrazione dei neutrofili attraverso endoteli ed epiteli danneggiati sino allo spazio intra-alveolare
- riempimento dello spazio intra-alveolare di liquido ricco in proteine

☞ Da un punto di vista molecolare:

- nello spazio aereo i macrofagi secernono citochine (IL-1, 6, 8, e 10) e *tumour necrosis factor*-α (TNF-α)
- IL-1 stimola la produzione di matrice extra-cellulare da parte dei fibroblasti
- i neutrofili rilasciano ossidanti, proteasi, leucotrieni, *platelet-activating factor* (PAF) ad attività infiammatoria
- nel fluido alveolare sono d'altra parte presenti molti fattori anti-flogistici (citochine, auto-anticorpi anti-fattori flogistici, etc.)
- il flusso di fluido edematoso verso il lume alveolare porta alla inattivazione dello strato di surfactante

39.6.9. Modificazioni morfo-funzionali nell'ARDS

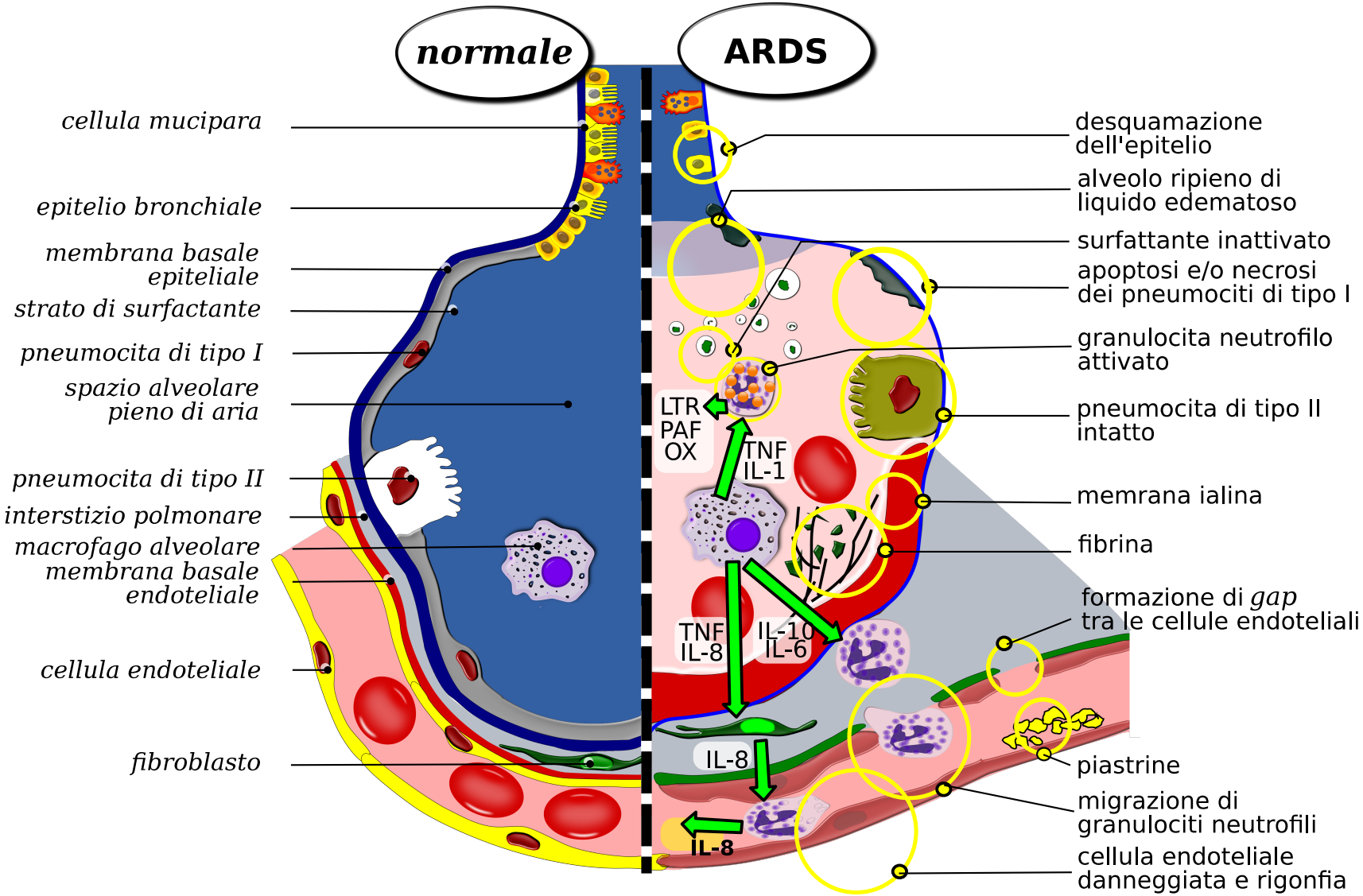


Figura 39.11. Alveolo normale e affetto da ARDS

Liberamente tratto da Ware (2000)

39.6.10. Risoluzione dell'ARDS

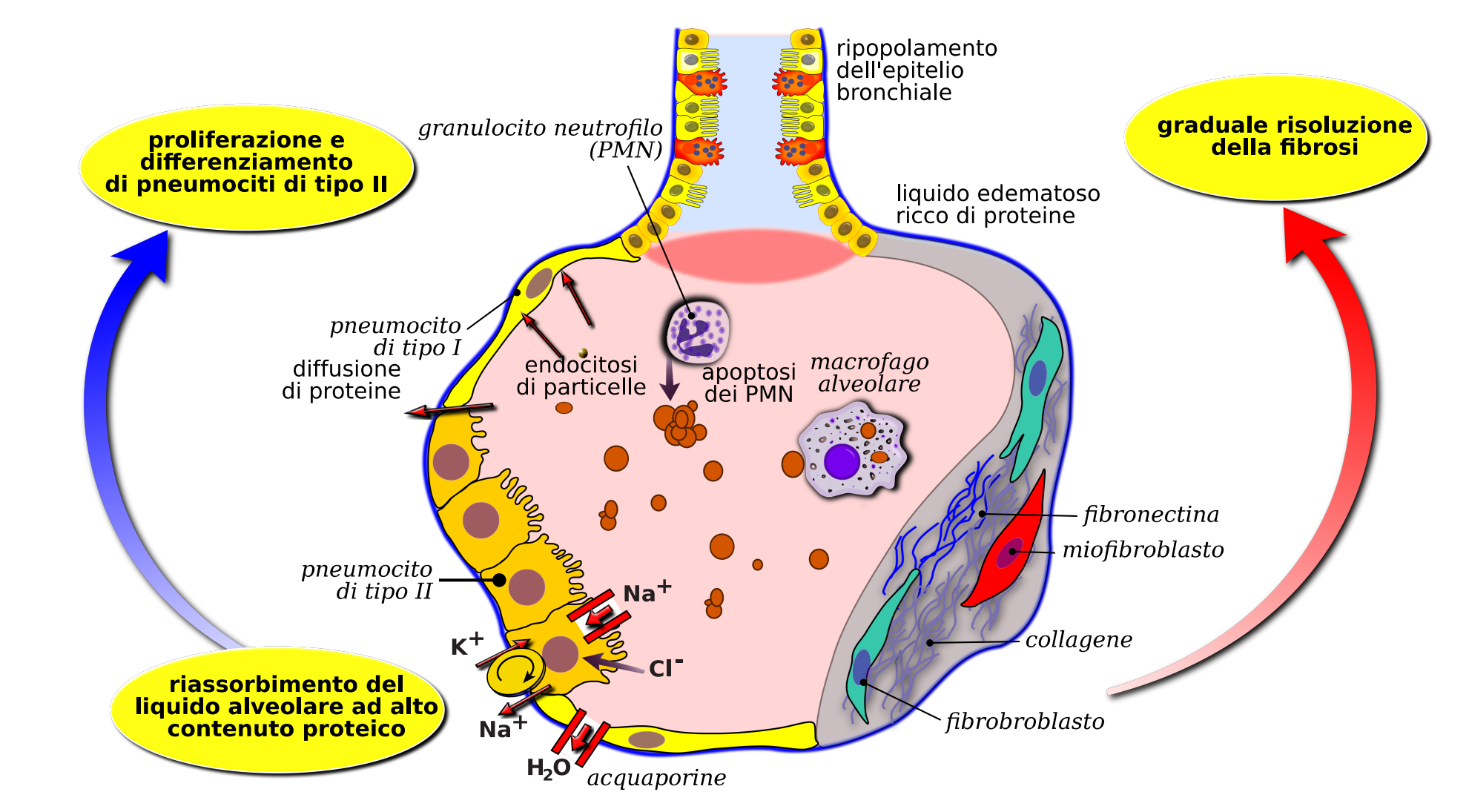


Figura 39.12. Risoluzione del quadro polmonare da ARDS. Liberamente tratto da Ware (2000)

39.6.11. Fasi della risoluzione dell'ARDS

Nel caso in cui il paziente sopravviva le alterazioni morfo-funzionali vanno verso una risoluzione attraverso le seguenti fasi:

- l’epitelio alveolare viene ripopolato dalla proliferazione e dal differenziamento delle cellule alveolari di tipo II
- il riassorbimento del fluido edematoso alveolare avviene tramite il trasporto di sodio e cloro attraverso la membrana apicale delle cellule alveolari di tipo II
- il sodio viene trasportato nell’interstizio attraverso (i) il canale epiteliale per il sodio e poi (ii) la pompa sodio/potassio dal lato basale della cellula
- l’acqua si muove attraverso i canali per l’acqua le acquaporine, localizzate per lo più nelle cellule di tipo I
- le proteine vengono riassorbite per transcitosi o per endocitosi da parte delle cellule epiteliali
- i macrofagi rimuovono per fagocitosi le proteine insolubili e i neutrofili apoptotici
- si può avere un graduale rimodellamento con fenomeni riparativi, tessuto di granulazione e fibrosi interstiziale negli spazi inter-alveolari

39.7. Ipossia

Definizioni

Ipossia è una diminuzione del contenuto e della utilizzazione dell'ossigeno nei tessuti

Ipossiemia è una diminuzione del contenuto di ossigeno nel sangue

Forme di ipossia

- A seconda della patogenesi, esistono cinque forme di ipossia
  - ipossica o respiratoria
  - anemica
  - ischemica
  - stagnante
  - istotossica

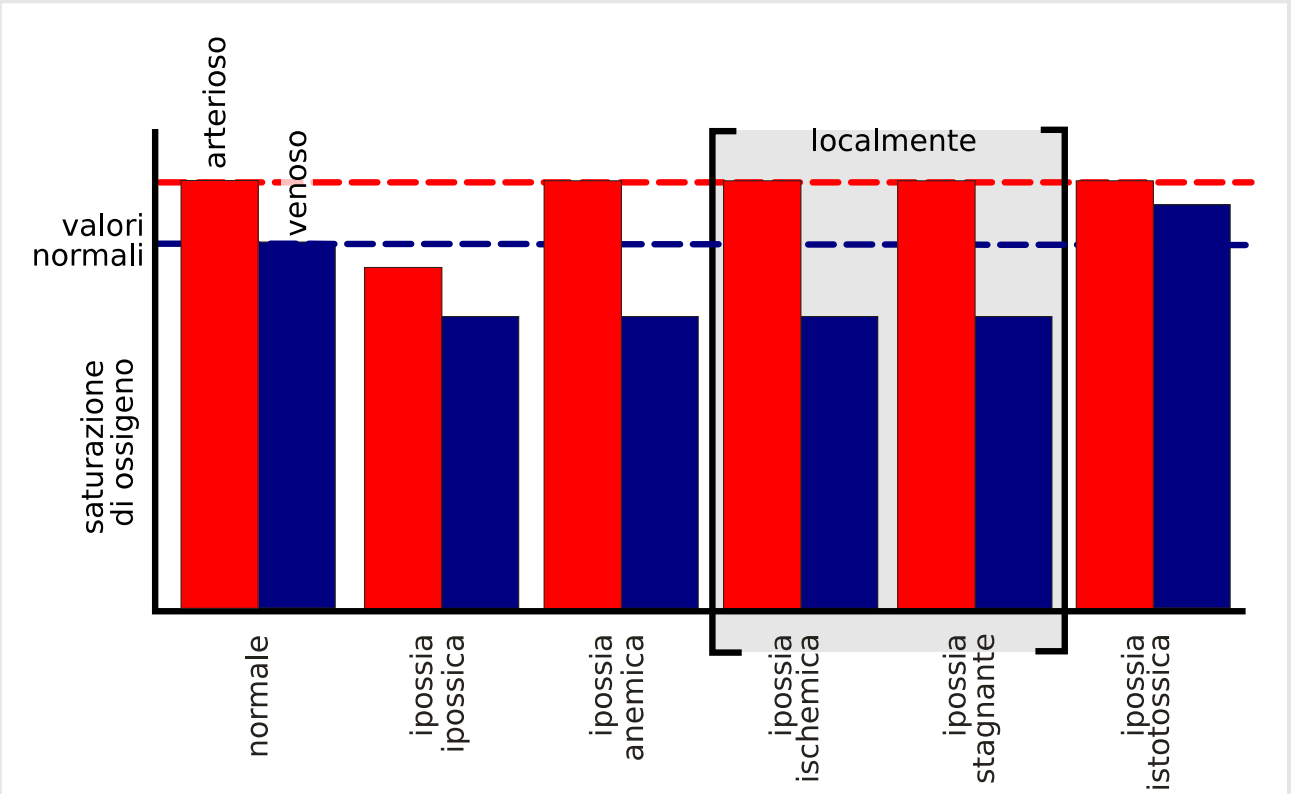


Figura 39.13. Ipossie. La diagnosi differenziale si basa sulla misura della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso e nel sangue venoso

39.7.1. Ipossia ipossica

☞ L'ipossia ipossica dipende da una diminuzione della quantità di ossigeno disponibile

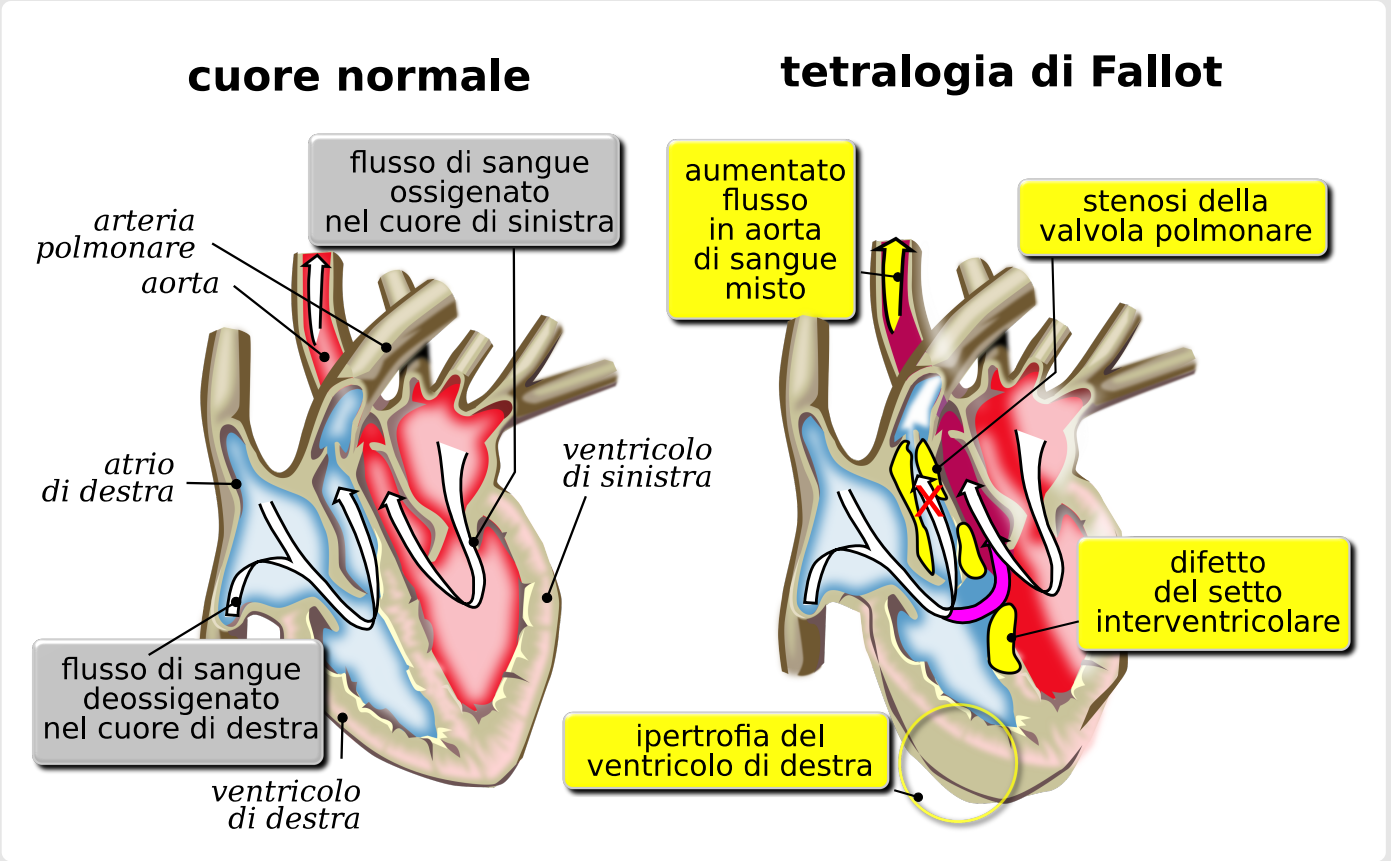
Nell'ipossia ipossica la tensione di O_2 è diminuita sia nel sangue arterioso che in quello venoso

Può essere causata da:

- una diminuzione della pressione parziale dell'O_2
- alterata composizione dell'aria, per diminuzione della pressione atmosferica
- ipo-ventilazione polmonare
- alterazioni della perfusione
- riduzione della superficie respiratoria, per polmoniti, tumori, enfisema, atelettasia, ostruzioni, e per alterazioni della membrana alveolo-capillare
- mescolamento del sangue arterioso con quello venoso (es.: difetti dei setti, pervietà del dotto di Botallo)

Figura 39.14. Tetralogia di Fallot. Liberamente tratto da nhlbi.nih.gov_fallot_tetralogy

- *La tetralogia di Fallot è un difetto multiplo congenito che ha come risultato ultimo una bassa ossigenazione del sangue arterioso in aorta ed un aumentato lavoro del cuore particolarmente di destra: di solito è correggibile con un intervento chirurgico*



39.7.2. Ipossia anemica

☞ L'ipossia anemica dipende da una diminuzione dell'emoglobina

Può essere causata da:

- diminuzione numerica dei globuli rossi
- abbassamento del valore globulare (quantità di emoglobina per globulo rosso)
- trasformazione dell'emoglobina in composti difficilmente dissociabili ed inutilizzabili per le funzioni di trasporto dell'ossigeno: carbomonossi-emoglobina, solfo-emoglobina, meta-emoglobina (contenente ferro trivalente)

Nell'ipossia anemica non è diminuita la tensione di O_2 nel sangue arterioso ma la sua quantità complessiva mentre la pO_2 venosa è assai ridotta

39.7.3. Ipossia ischemica e stagnante

☞ L'ipossia ischemica è quella in cui la quantità di O_2 che si fissa alle emazie è normale, ma l'O_2 non arriva ai tessuti

Può essere causata da:

- ostacolo al flusso arterioso

☞ Nell'ipossia stagnante le arterie sono pervie, ma

- esiste un ostacolo al deflusso venoso, per insufficienza del cuore destro o per causa locale

☞ Sia nell'ipossia ischemica che in quella stagnante la tensione di O_2 nel sangue arterioso è normale, mentre è nettamente diminuita quella nel sangue venoso

39.7.4. Ipossia istotossica

☞ L'ipossia istotossica è quella in cui, per alterazioni cellulari, l'ossigeno che giunge normalmente ai tessuti col sangue non viene utilizzato

Tipici esempi sono:

- intossicazione da cianuro, il quale blocca la citocromo-ossidasi e sopprime la respirazione cellulare
- intossicazione cronica da ossido di carbonio

Nell'ipossia istotossica i valori della tensione di O_2 nel sangue arterioso e venoso tendono a livellarsi, perché non c'è utilizzazione tessutale

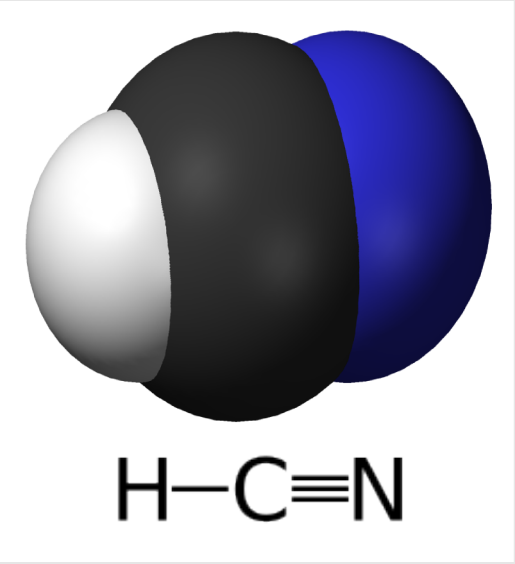


Figura 39.15. Acido cianidrico, struttura

39.8. La cianosi

Definizione

Per cianosi si intende una particolare colorazione bluastra della cute e delle mucose, evidente specialmente in queste ultime, dovuta alla presenza di emoglobina deossigenata

☞ Il colore bluastro è talvolta mascherato dal vario spessore dei tegumenti, per cui può apparire anche violaceo, o grigiastro

La cianosi può essere locale, oppure diffusa a tutti gli organi

☞ Perché si abbia la cianosi, ha importanza la quantità assoluta dell'emoglobina ridotta, e non la sua percentuale rispetto al totale

- esistono forme di anemia in cui vi è nei tessuti un'ipossia marcata e gran parte dell'emoglobina è ridotta, ma la cianosi non si manifesta perché la quantità totale di emoglobina ridotta presente nel sangue capillare è comunque poca in valore assoluto
- nella policitemia rubra, per contro, si ha cianosi nonostante che la quantità di emoglobina ridotta rispetto a quella totale sia relativamente scarsa; infatti l'aumento complessivo dell'emoglobina fa sì che quella ridotta superi il valore assoluto di 5 g/100 mL di sangue, limite per la comparsa della cianosi

39.8.1. Cause di cianosi

☞ Tutte le condizioni che riducono la saturazione dell'emoglobina nei polmoni, sia di origine ventilatoria, che perfusoria, che alveolo-respiratoria portano a cianosi

- i vizi cardiaci congeniti con corto circuito destra-sinistra. Essi stanno alla base della cianosi intensa dei bambini, detta anche morbo ceruleo

Predispongono alla cianosi tutte le cause che portano ad un rallentamento del circolo capillare e facilitano in tal modo l'estrazione massiccia locale dell'O_2.

Tra esse

- gli aumenti della viscosità del sangue
- l'iperemia passiva

39.9. Danni da fumo

☞ Il numero degli agenti potenzialmente dannosi presenti nel fumo di tabacco è molto elevato e la tipologia di danno variegata

Tabella 39.1. Agenti dannosi presenti nel fumo di sigaretta

sostanza	effetto
benzopirene	carcinogenesi
catrame	carcinogenesi
monossido di carbonio (CO)	riduzione del trasporto dell'ossigeno e della sua utilizzazione
fenolo	irritazione e promozione tumorale
formaldeide	tossicità per le cilia ed irritazione
idrocarburi aromatici policiclici	carcinogenesi
nicotina	stimolazione gangliare, depressione, azione promuovente sui tumori
nitrosammine	carcinogenesi
ossidi dell'azoto	tossicità per le cilia ed irritazione

39.9.1. Danni da fumo di tabacco

☞ Il cumulo degli effetti tossici delle molteplici sostanze dannose contenute nel fumo di tabacco sono alla base di molte patologie gravi

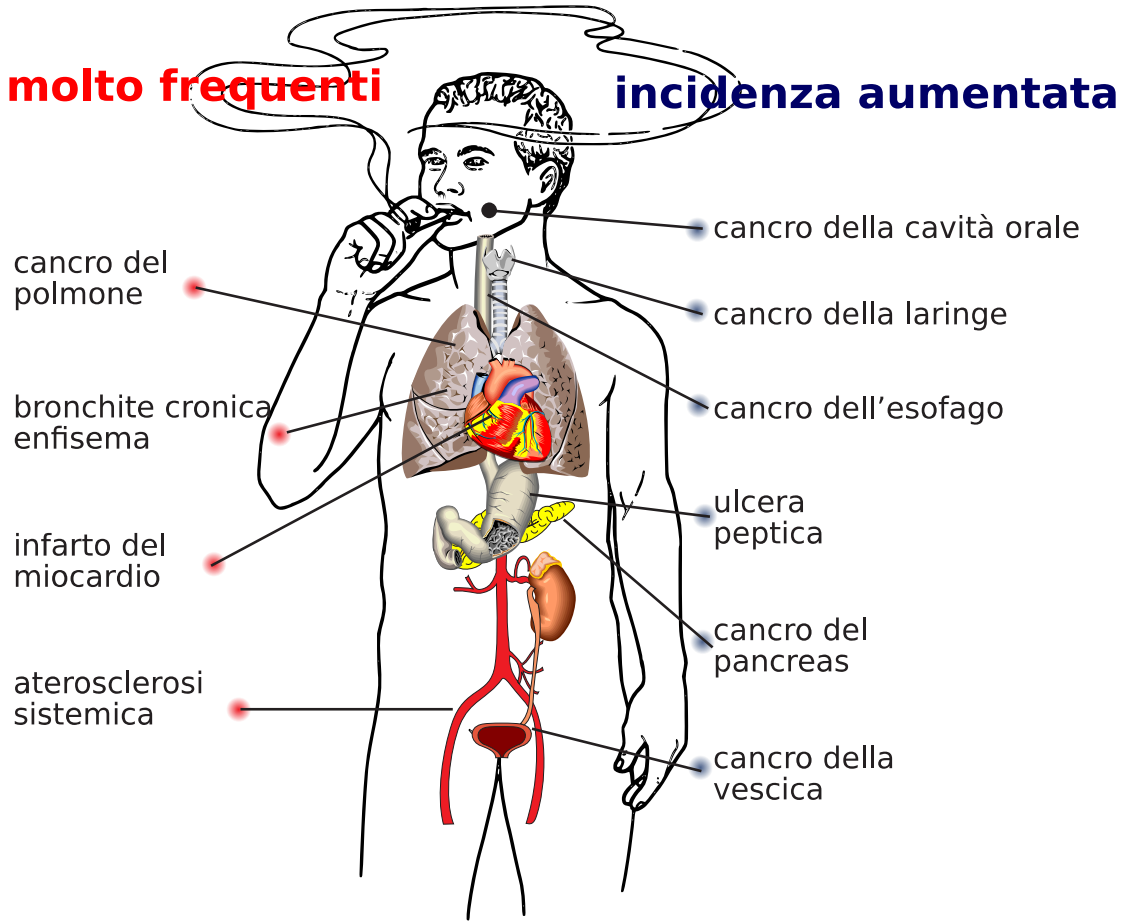


Figura 39.16. Danni da fumo di tabacco.
Liberamente tratto da Cotran (1999)

39.9.2. Patogenesi del danno da fumo

☞ Sostanze attive contenute nel fumo:

- *hanno effetto irritante sulla mucosa tracheo-bronchiale, producendo infiammazione ed aumentata produzione di muco (bronchite)*
- *provocano il richiamo di leucociti nel polmone, con aumentata produzione locale di elastasi e susseguente danno al tessuto polmonare, che conduce ad enfisema*
- *in particolare i catrami ed i loro idrocarburi policiclici sono potenti cancerogeni e promotori tumorali e sono coinvolti nella genesi degli adenocarcinomi che sorgono dall'epitelio bronchiale (carcinomi broncogeni)*
- *provocano accelerata aterosclerosi, ed un aumento della sua conseguenza più grave, l'infarto miocardico. Il meccanismo causale è legato a:*
  - aumentata aggregazione piastrinica
  - diminuita disponibilità di ossigeno per il miocardio (patologia polmonare + CO)
  - aumentata richiesta di ossigeno
  - diminuita soglia di fibrillazione ventricolare

Circa un terzo degli infarti del miocardio possono essere attribuiti al fumo di sigaretta, che è sinergico (moltiplicativo) con ipertensione ed iper-colesterolemia

39.9.3. Fumo, flogosi, immunità nel polmone

☞ Il fumo di sigaretta ha sia attività pro-infiammatoria sia immuno-soppressiva

- gli effetti acuti del fumo su macrofagi e cellule epiteliali promuovono flogosi inducendo il reclutamento di cellule dal microcircolo polmonare. Il fumo riduce i meccanismi innati di difesa che sono mediati da macrofagi, cellule epiteliali, cellule dendritiche (DC) e cellule *natural killer* (NK), aumentando la frequenza, la gravità e la durata delle infezioni.
- il passaggio a patologie legate al fumo più gravi è associato alla ridotta capacità dei macrofagi di uccidere microbi e virus, alla perdita della capacità di rimuovere cellule morte, alla modificazione chimica e degradazione della matrice extra-cellulare, alla variazione nella composizione della popolazione dei linfociti T
- dopo un periodo prolungato di esposizione al fumo di sigaretta, si possono formare aggregati linfoidi di linfociti B e T associati alla produzione di auto-anticorpi con conseguenti patologie autoimmuni
- la perdita di difese mucosali può condurre alla colonizzazione batterica (nel 30% dei casi da fumatori di lunga data), con la conseguente malattia cronica ostruttiva polmonare (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) anche detta broncopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- mutazioni nell'epitelio ed alterazioni del fenotipo dei macrofagi promuovono ulteriori mutazioni e l'induzione di neoplasie maligne (carcinoma *in situ*) che rapidamente si trasforma in carcinoma metastatico

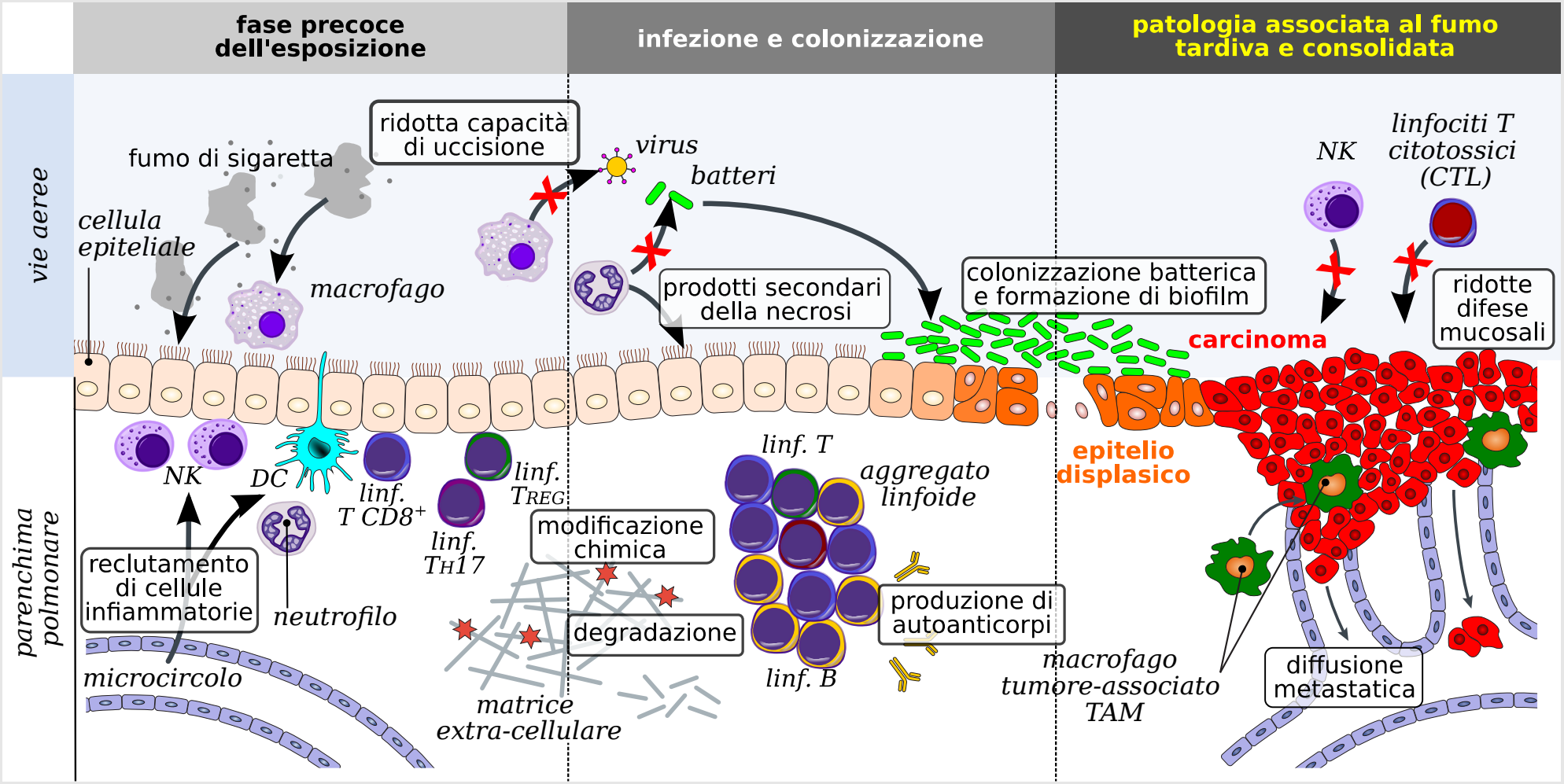


Figura 39.17. Fumo, flogosi, immunità, nel polmone

Liberamente tratto da Stämfli (2009)

CTL: linfocita T citotossico; DC = cellula dendritica; TAM = macrofago tumore associato; NK: cellula natural killer

39.9.4. Fumo, flogosi, immunità, infezioni

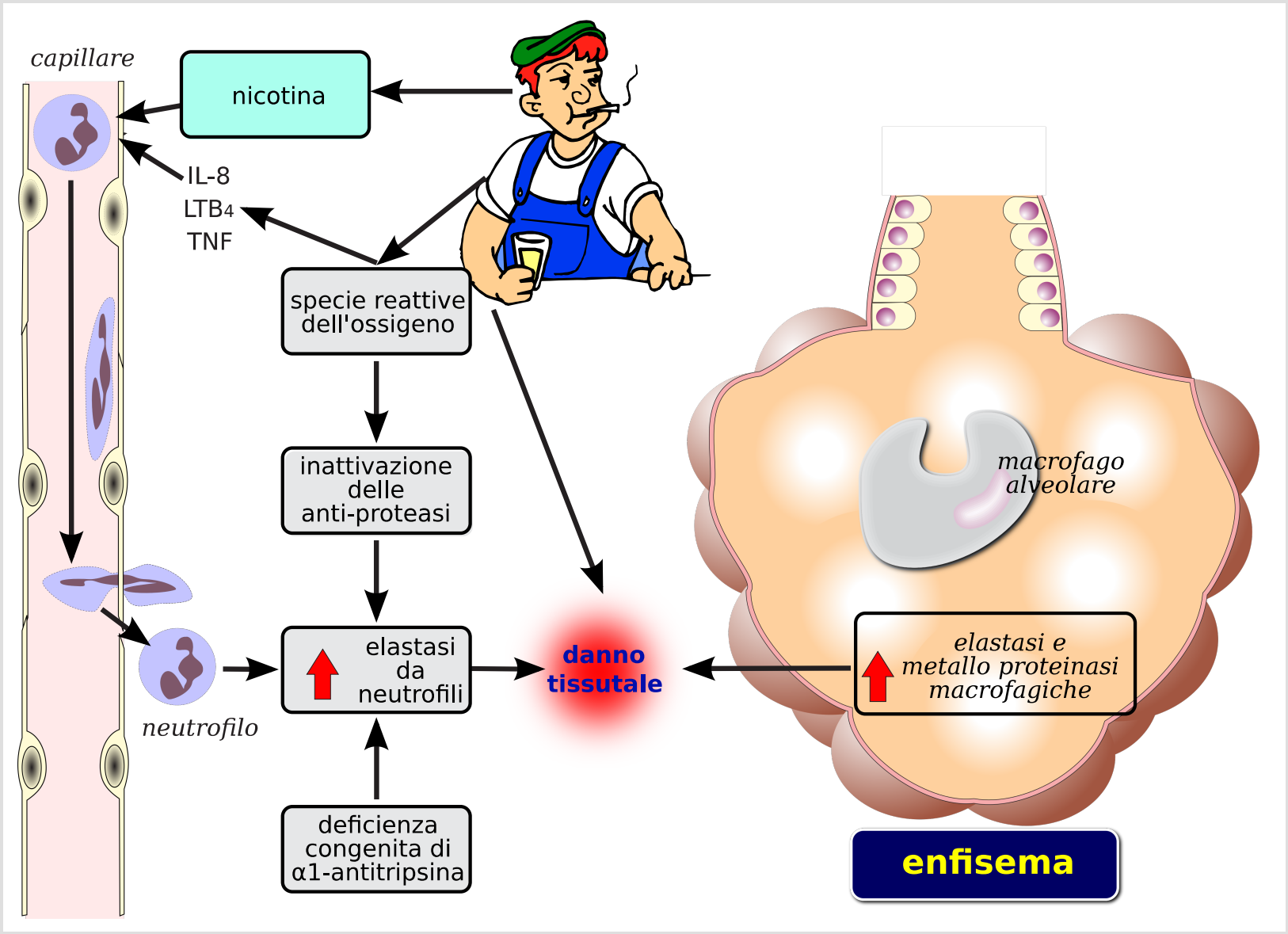


Figura 39.18. Patogenesi dell'enfisema da fumo.

Liberamente tratto da Cotran (1999)

- *Il polmone è un organo che vien continuamente "digerito e ricostituito"*
- *Quando le proteasi che digeriscono le strutture interstiziali hanno un'attività non strettamente correlata con la capacità di ricostruzione si ha una degenerazione della struttura interstiziale con danno morfo-funzionale permanente*
- *La predisposizione genetica all'enfisema è ben nota e correla con un deficit di fattori inibenti le proteasi*

39.9.5. Danni per il feto

- Il fumo materno aumenta i rischi di aborto spontaneo e nascite pre-termine
- I neonati di madri fumatrici durante la gestazione sono di solito sotto peso
- Se la madre smette di fumare prima della gravidanza non ci sono conseguenze per il feto

39.9.6. Persistenza del rischio dopo la cessazione del vizio

Il rischio di morte complessivo dei fumatori di qualunque età è più alto rispetto ai non fumatori

Questo aumento di rischio si riduce dopo cinque anni di astinenza, ma non ritorna uguale ai non fumatori

- in particolare l'aumentato rischio di cancro si riduce progressivamente in 15 anni ma non torna mai ai livelli dei non fumatori
- le patologie legate all'enfisema invece sono irreversibili

39.9.7. Fumo passivo

Anche l'inalazione di fumo prodotto da altri (fumo passivo) porta effetti negativi

Il rischio di cancro dei polmoni in persone non fumatrici che vivono in ambienti fumosi è di circa 1.3 volte superiore ai non fumatori che vivono in un ambiente privo di fumo

Ancora maggiore è l'aumento di rischio di aterosclerosi accelerata, con le sue conseguenze di malattia ischemica coronarica

Bambini che vivono in case in cui i genitori fumano presentano una aumentata incidenza di patologie respiratorie e di asma

L'enfisema, se presente, non regredisce più, anzi ha un andamento tendenzialmente progressivo

39.10. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) Robbins pathologic basis of disease. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Guyton, A.C., Hall, J. E. (2006) Textbook of medical physiology. XI ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) Pathology. II ed. Lippincott, Philadelphia

Stämpfli, M.R., Anderson, G.P. (2009) How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. Nat. Rev. Immunol. 9, 377-384

Ware, L.B., Matthay, M.A. (2000) The acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 342, 1334-1349

Ware, L.B., Matthay, M.A. (2005) Acute pulmonary edema. N. Engl. J. Med. 353, 2788-2796

siti web

nhlbi.nih.gov_fallot_tetralogy *visitato il 10/12/2008* *accessibile il 18/06/2013*

wikipedia.org_Acute_respiratory_distress_syndrome *visitato il 07/11/2011* *accessibile il 18/06/2013*





