

Chronic non-productive cough

A 37-year-old man presents to your office with the complaint of **chronic cough**. The cough began approximately 3 months prior to this appointment, and it has become more annoying to the patient. The cough is **nonproductive** and **worse at night** and **after exercise**. He has had a sedentary lifestyle but recently started an exercise program, including jogging, and says he is having a much harder time with the exertion. He just runs out of breath earlier than he used to previously, and he coughs a great deal. *He has not had any fever, heartburn episodes, blood-tinged sputum, or weight loss.* He denies *nasal congestion* and *headaches*. *He does not smoke* and has no significant medical history. His examination is notable for a blood pressure of 134/78 mm Hg and lungs that are clear to auscultation bilaterally, except for an occasional **expiratory wheeze** on forced expiration. **A chest radiograph is read as normal.**

What is the most likely diagnosis?

How would you confirm the diagnosis?

CFIM n° 35

TOSSE CRONICA NON PRODUTTIVA

Definizione: fenomeno riflesso di natura irritativa, caratterizzato dalla emissione esplosiva della corrente espiratoria, che contribuisce a mantenere libere le vie respiratorie con l'espulsione di escreti e di corpi irritanti.

Si definisce **tosse cronica** una tosse che dura per più di 8 settimane.

Le condizioni più frequenti che determinano tosse cronica sono:

- **Asma**
- **Reflusso gastro-esofageo**
- **Scolo retronasale (post-nasal drip)**
- **ACE-inibitori**
- **Fumo**

A volte è necessario fare approfondimenti diagnostici poiché può essere una manifestazione di patologie gravi:

- **fibrosi polmonare idiopatica**, anche se non è un quadro così frequente;
- **carcinoma polmonare** può presentarsi con tosse secca per irritazione cronica;
- **polmonite a lenta risoluzione**
- **tubercolosi**, può presentarsi con tosse secca non produttiva che perdura per parecchio tempo.

- **scompenso cardiaco**

Caso clinico: tosse cronica non produttiva

37 anni, uomo, si presenta con tosse cronica che dura da 3 mesi. La tosse non è produttiva, e si presenta soprattutto durante la notte e dopo l'esercizio fisico.

Il paziente ha uno stile di vita sedentario, ma recentemente ha cominciato un programma di esercizio fisico che viene ostacolato da questo sintomo: correndo insorge tosse e dispnea da sforzo dovuta all'irritazione delle vie aeree.

Non ha avuto febbre, né episodi pirosi gastrica, né emottisi o escreato striato di sangue (reperto tipico del cancro e della tubercolosi – patologia da non sottovalutare perché più diffusa di quanto si pensi), non denuncia perdita di peso (anche questo è associato a patologie croniche quali cancro e tubercolosi), non ha sinusite né congestione nasale, non ha cefalea, non fuma.

L'EO per il resto è del tutto negativo, all'auscultazione toracica si apprezza "wheezeing" occasionale, cioè sibili espiratori occasionali.

A questo punto è fondamentale eseguire un RX, che vi esclude tutta una serie di patologie gravi che in qualche modo possono sottendere a una tosse secca (neoplasie, tubercolosi, fibrosi polmonare). Per quanto riguarda la polmonite, la tosse cronica non è una presentazione tipica.

Potrebbe anche essere un principio di scompenso, ma all'EO avremmo visto qualcosa di più.

L'RX è negativo. Anche una PCR sarebbe appropriata, sicuramente è un indice molto aspecifico e di solito accompagna quelle patologie che trovano una positività all'RX.

Diverso il discorso sulla procalcitonina (PCT)

La PCT è stata studiata per anni come biomarker di infezione batterica. Ha una buona sensibilità ma specificità minore della PCR. Dopo tanti anni di studi è stato rigettato l'utilizzo della sola procalcitonina come marker di infezione batterica, quindi **non è da usare per la diagnosi secondo linee guida**.

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP. Attualmente la PCT può essere usata nella cosiddetta de-escalation e nella cosiddetta antimicrobial stewardship, ovvero l'ottimizzazione dell'uso di antibiotici. Questo concetto è di altissimo interesse visto che una delle preoccupazioni maggiori della sanità mondiale è lo sviluppo ingravescente delle resistenze batteriche: da un lato dovuto all'utilizzo inappropriato di antibiotici ad ampio spettro e su larga scala che ha indotto le cosiddette multi-drug resistance, dall'altro le industrie del farmaco hanno scarso interesse ad investire sulla ricerca sugli antibiotici perché poco vantaggiosi dal punto di vista economico. Queste due cose insieme hanno determinato la scarsità di nuovi antibiotici a largo spettro.

Si comprende quindi il motivo per cui i principi di stewardship antimicrobica sono presidi di altissima importanza da applicare, tra questi vi sono **l'inizio precoce** e la **corretta durata** della terapia antibiotica.

l'inizio precoce e appropriato: se diagnosticate una sepsi iniziate da subito la terapia antibiotica, ma deve essere effettivamente una sepsi, non potete trattare con antibiotici uno scompenso cardiaco che simula una polmonite. Scompenso cardiaco acuto e polmonite con interessamento sistemico è una delle diagnosi differenziali più delicate, e la PCT non è utile in questo caso.

La durata della terapia: è tanto importante quanto la prescrizione iniziale per quanto riguarda le resistenze. Da linee guida, la PCT la usiamo per gestire l'interruzione della terapia antimicrobica: se facciamo la curva di PCT durante la terapia e vediamo che a un certo punto questa crolla oltre certi valori, a quel punto siamo autorizzati a prendere in considerazione l'interruzione della terapia.

Quindi, in questo momento, la procalcitonina da sola non è abbastanza sensibile e specifica per la diagnosi.

Chronic non-productive cough

A 37-year-old man presents to your office with the complaint of **cough**. The cough began approximately **3 months** prior to this appointment, and it has become more annoying to the patient. **The cough is nonproductive and worse at night and after exercise**. He has had a sedentary lifestyle but recently started an exercise program, including jogging, and says he is having a much harder time with the exertion. He just runs out of breath earlier than he used to previously, and he coughs a great deal. He has not had any fever, blood-tinged sputum, or weight loss. He denies nasal congestion and headaches. He does not smoke and has no significant medical history. His examination is notable for a blood pressure of 134/78 mm Hg and lungs that are clear to auscultation bilaterally, except for an **occasional expiratory wheeze on forced expiration**. **A chest radiograph is read as normal**.

What is the most likely diagnosis? Reactive airway disease (asthma)

How would you confirm the diagnosis? Pulmonary function tests, with methacholine challenge if indicated

Objectives

1. Know the differential diagnosis of chronic cough in adult patients.
2. Learn how to diagnose and treat reactive airway disease (asthma).

CFIM n° 35

Tornando al caso clinico

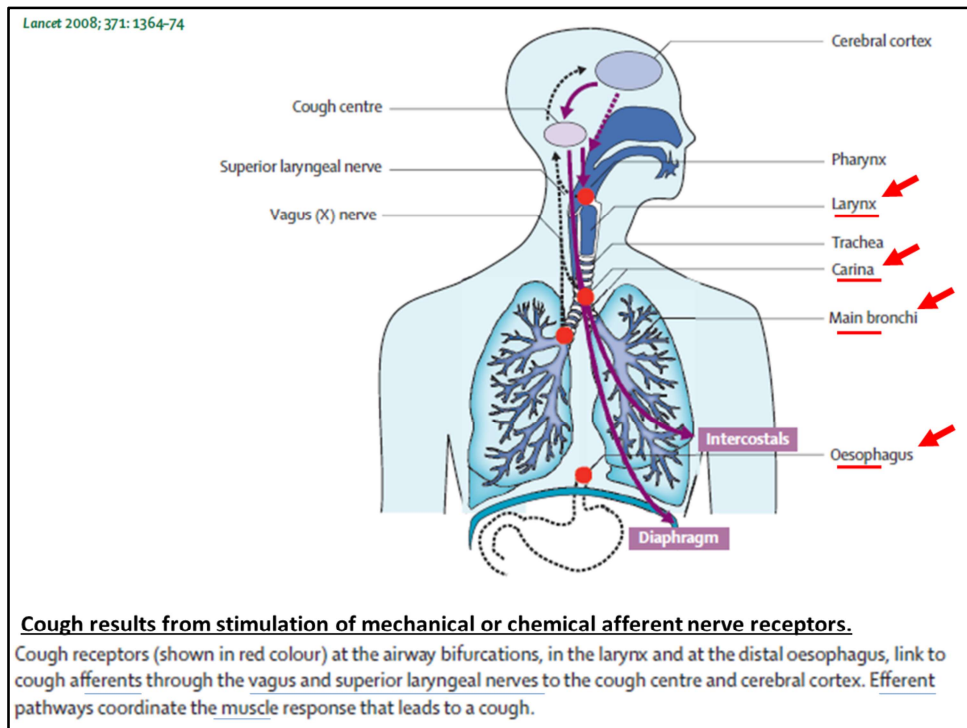
Questo signore non ha altre manifestazioni cliniche oltre la tosse secca notturna e dopo esercizio, soprattutto ha un RX normale.

La diagnosi più probabile è **asma bronchiale**. Per confermarla si fa una spirometria e, se questa è normale, si fa il test di stimolo con la metacolina.

La **spirometria** la vedremo in seguito, è un esame che permette di distinguere un deficit ostruttivo da uno restrittivo: il deficit ostruttivo lo vedete nell'asma e nella bronchite cronica ostruttiva. La differenza chiave tra queste due patologie è che l'**asma** si presenta con attacchi acuti, reversibili clinicamente e anche alla spirometria; inoltre l'attacco d'asma è inducibile in certe situazioni che variano da individuo a individuo (ad esempio allergeni, aria fredda inalata, un certo alimento) e anche nel corso della spirometria abbiamo un test di inducibilità con metacolina.

TEST DI INDUCIBILITA' alla metacolina. Si esegue solo se il FEV1 è superiore al 70% rispetto al valore di riferimento normale per quel paziente. Si può somministrare la metacolina (estere sintetico della colina, che agisce come un agonista non selettivo sui recettori muscarinici nel sistema nervoso parasimpatico) per via aerosolica a dosaggi progressivamente crescenti, secondo protocolli standard. Il test consiste nel registrare il

dosaggio di metacolina che determina una riduzione della FEV1 del 20% rispetto al valore di partenza della spirometria basale (PD20FEV1). Si definisce il grado di broncoreattività **TEST DI REVERSIBILITA'**. La reversibilità del broncospasmo in corso di spirometria si ottiene con il Salbutamolo (β_2 -agonista a breve durata d'azione).



RECETTORI DELLA TOSSE

La tosse è un sintomo che può avere origini abbastanza varie, i recettori della tosse si trovano:

Faringe e laringe: parte alta delle vie respiratorie: il reflusso gastro-esofageo può irritare chimicamente la laringe e l'otorino può fare diagnosi di GERD con la laringoscopia, ma il paziente del caso clinico non ha piroisi gastrica o bruciore retrosternale tipici di questa condizione;

Trachea e bronchi (il carcinoma bronchiale provoca tosse che non è distinguibile da una laringite);

Esofago terminale: quindi la GERD provoca tosse anche con questo meccanismo.

COUGH

- **Acute (less than 3 weeks)** (a) acute upper respiratory infection; (b) congestive heart failure; (c) pneumonia; (d) pertussis; (e) pulmonary embolism. Postinfectious cough lasting 3–8 weeks has also been referred to as **subacute**.
- **Persistent (3–8 weeks) and Chronic (more than 8 weeks)**
Smokers will have a chronic cough, a change in pattern is important (COPD, bronchogenic carcinoma).

Panel 1: Causes of cough

- Acute infections: tracheobronchitis, bronchopneumonia, viral pneumonia, acute-on-chronic bronchitis, pertussis
- Chronic infections: bronchiectasis, tuberculosis, cystic fibrosis
- Airway diseases: asthma, chronic bronchitis, chronic postnasal drip
- Parenchymal diseases: chronic interstitial lung fibrosis, emphysema, sarcoidosis
- Tumours: bronchogenic carcinoma, alveolar cell carcinoma, benign airway tumours, mediastinal tumours
- Foreign bodies
- Irritation of external auditory meatus
- Cardiovascular diseases: left ventricular failure, pulmonary infarction, aortic aneurysm
- Other diseases: reflux oesophagitis, recurrent aspiration, endobronchial sutures
- Drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors

Lancet 2008; 371: 1364-74

Ricordiamo che la tosse si definisce **acuta** se dura meno di 3 settimane, **persistente** se va da 3 a 8 settimane ed è **cronica** se perdura da più di 8 settimane. La tosse da meno di 3 settimane ha o una base infiammatoria o circolatoria (embolia polmonare o scompenso cardiaco) o da corpo estraneo. Una tosse post-infettiva che perdura dopo tre settimane è definita come **subacuta**. Se persiste dopo le tre settimane può avere le cause riportate.

Una distinzione sulla base della durata non è assoluta in quanto dipende dalla facilità/rapidità di accesso alla diagnosi.

Il fumo è causa frequente di tosse cronica: nei fumatori è importante rilevare un cambiamento qualitative e quantitative di questa manifestazione clinica per sospettare le tipiche complicanze: BPCO e carcinoma broncogeno.

COUGH

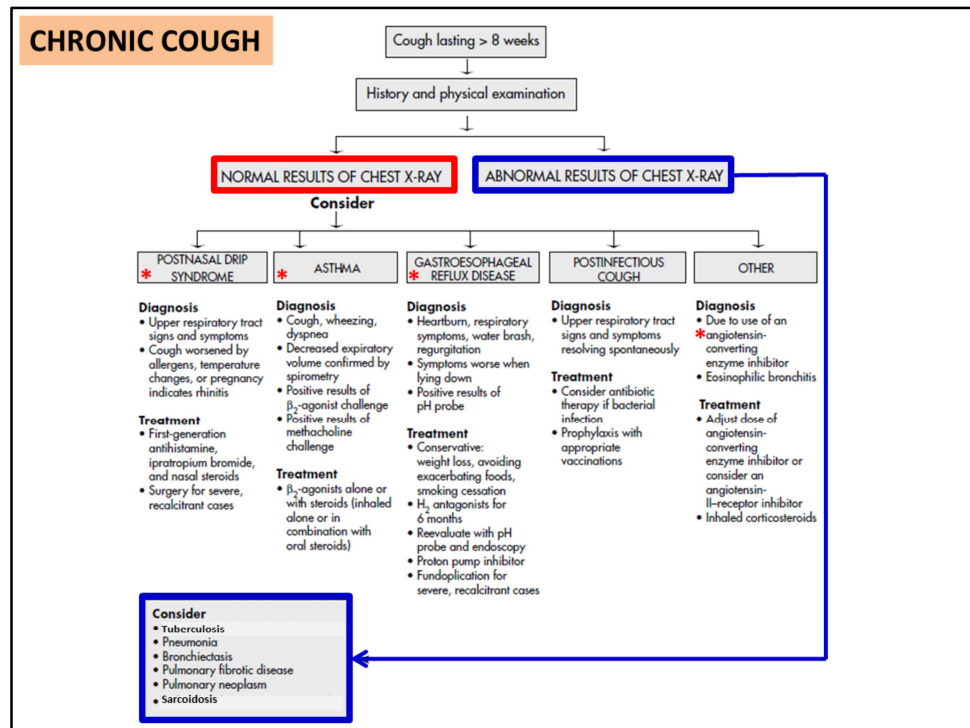


ESSENTIAL INQUIRIES

- ▶ Age, tobacco use history, and duration of cough.
- ▶ Dyspnea (at rest or with exertion).
- ▶ Vital signs (heart rate, respiratory rate, body temperature).
- ▶ Chest examination.
- ▶ Chest radiography when unexplained cough lasts more than 3–6 weeks.

Elementi clinici essenziali per la diagnosi di pazienti con tosse.

- Età
- Fumo (attivo e passivo)
- Durata
- Associazione a dispnea;
- Frequenza cardiaca, respiratoria e temperatura;
- Esame obiettivo del torace
- RX se la tosse è persistente.



ALGORITMO DIAGNOSTICO DELLA TOSSE CRONICA

Se davanti a noi abbiamo una persona che ha tosse secca da più di 8 settimane, la prima cosa da fare è un RX torace (sarebbe meglio una TC, ma l'RX è comunque sufficiente come indagine iniziale), che ci permette di escludere, con una sufficiente sensibilità, le cause più "gravi":

- Tubercolosi
- Polmonite
- Bronchiectasie
- Fibrosi polmonare
- Sarcoidosi
- Neoplasie

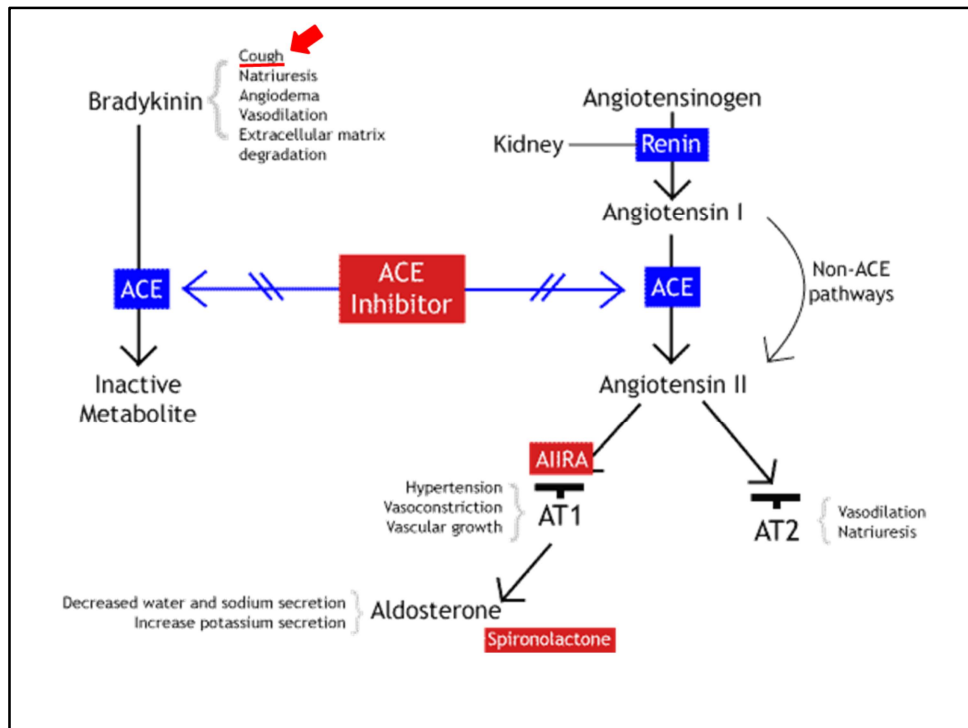
Se il torace è negativo, dovete fare diagnosi differenziale generalmente su queste quattro condizioni:

1. **Asma**: che si presenta con tosse secca anche senza crisi dispnoiche.
2. **GERD**: è frequente.
3. **Postnasal drip syndrome**: lo scolo cronico di muco nella porzione posteriore del faringe, che va ad irritare la laringe e causa la tosse. È una situazione

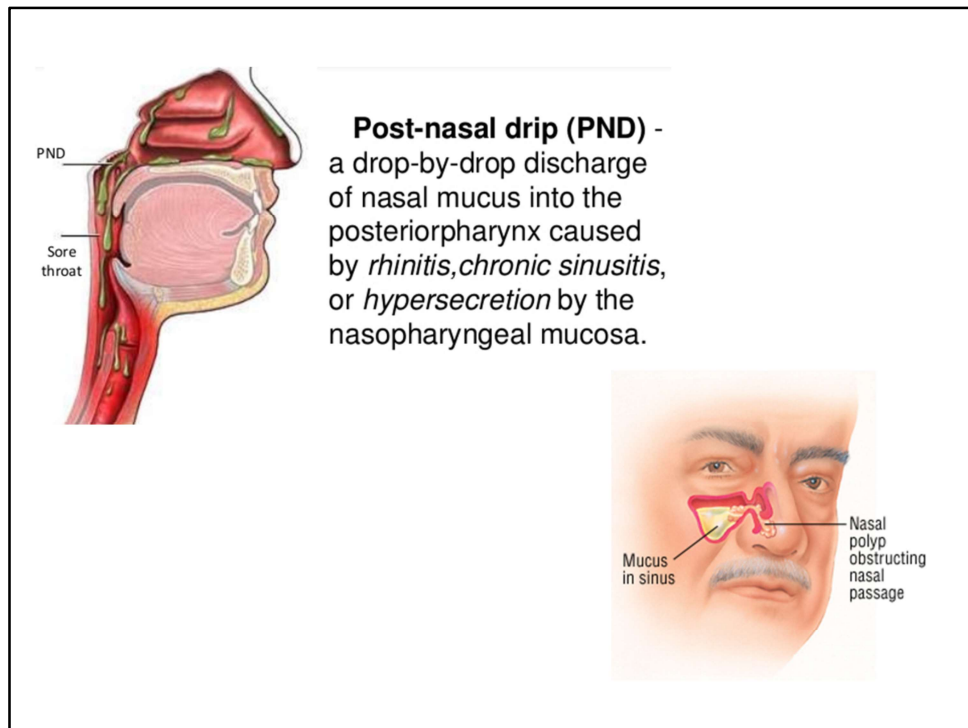
abbastanza frequente, dovuta a una rinosinusite cronica, ad una poliposi, e ad altre patologie di pertinenza ORL.

4. **ACE inibitori:** è una causa spesso trascurata, il meccanismo per cui provoca tosse cronica è noto (vedi diapositiva successiva), e la gestione prevede lo switch da ACEi a Sartano.

Meno frequenti sono la **tosse post-infettiva** e la **bronchite eosinofila**.



Meccanismo della tosse da ACE inibitori: mancata inattivazione della bradichinina



Postnasal drip syndrome: lo scolo cronico di muco nella porzione posteriore del faringe, che va ad irritare la laringe e causa la tosse. È una situazione abbastanza frequente, dovuta a una rinosinusite cronica, ad una poliposi, e ad altre patologie di pertinenza ORL.

È quindi importante chiedere se il paziente soffre o ha sofferto di sinusite. La terapia farmacologica (antistaminici, ipratropio bromuro e steroidi) potrebbe non essere sufficiente in casi di patologia ricorrente è prevista la chirurgia

Gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

GORD is common, and is said to exist when reflux of stomach contents (acid $\pm$ bile)¹ causes troublesome symptoms (≥ 2 heartburn episodes/wk) and/or complications.² If reflux is prolonged, it may cause oesophagitis (fig 1), benign oesophageal stricture, or Barrett's oesophagus (fig 2 and p709; it is pre-malignant). Causes: lower oesophageal sphincter hypotension, hiatus hernia (see below), loss of oesophageal peristaltic function, abdominal obesity, gastric acid hypersecretion, slow gastric emptying, overeating, smoking, alcohol, pregnancy, surgery in achalasia, drugs (tricyclics, anticholinergics, nitrates), systemic sclerosis, *Helicobacter pylori*?^{3,4}

Symptoms *Oesophageal*: Heartburn (burning, retrosternal discomfort after meals, lying, stooping or straining, relieved by antacids); belching; acid brash (acid or bile regurgitation); waterbrash (↑ salivation: "My mouth fills with saliva"); odynophagia (painful swallowing, eg from oesophagitis or ulceration). *Extra-oesophageal*: Nocturnal asthma, chronic cough, laryngitis (hoarseness, throat clearing), sinusitis.⁵

Complications Oesophagitis, ulcers, benign stricture, iron-deficiency. *Metaplasia* → *dysplasia* → *neoplasia*: GORD may induce Barrett's oesophagus (p709; distal oesophageal epithelium undergoes metaplasia from squamous to columnar—this intestinal metaplasia looks velvety, fig 2). 0.6–1.6%/yr of those with low-grade Barrett's progress to oesophageal cancer⁶ (higher if 2 histologists concur: diagnosing low-grade dysplasia is tricky: the Prague criteria should be used).⁷ Length of lesion matters less than histology. Overall risk of adenocarcinoma in GORD is <1 in 1000/yr. *Histology*: Gastric metaplasia: low risk of malignant change. *Intestinal metaplasia*—2-yrly surveillance. *Low-grade dysplasia*—90% get adenocarcinoma within 6yrs. *High-grade dysplasia*: 50% have adenocarcinoma already.

Δ Oesophagitis from corrosives, NSAIDs, herpes, *Candida*; duodenal or gastric ulcers or cancers; non-ulcer dyspepsia; sphincter of Oddi malfunction; cardiac disease.

Symptoms of GERD

Complications of GERD

longitudinal mucosal breaks in severe oesophagitis. Barrett's oesophagus. Benign distal esophageal stricture in Patient with GERD

IL REFLUSSO GASTROESOFAGEO (GERD)

È una malattia molto frequente e può dare manifestazioni cliniche multiformi.

I principali **sintomi** sono esofagei, tipico è il **bruciore retrosternale** che è un dolore profondo, non ben localizzato (a differenza del dolore di origine pleurica) e non si modifica non gli atti respiratori (come il dolore coronarico, con cui va in diagnosi differenziale). Oltre a questo, ci possono essere **meteorismo**, **aumento della salivazione** etc.

Poi ci sono anche sintomi extra-esofagei, quindi la **laringite** perché il succo gastrico va ad irritare la laringe. A prescindere da questo effetto meccanico, c'è una forte associazione con l'asma, è frequente che un paziente che soffre d'asma soffra anche di RGE e viceversa, quindi vanno sempre presi in considerazione entrambi anche per la terapia.

Le **complicanze** della GERD:

- Esofagiti
- Esofago di Barrett, cioè una metaplasia della mucosa esofagea (lesione pre-cancerosa)
- Stenosi cicatriziale

The diagnosis of GERD can be based upon clinical symptoms alone. In patients presenting with any of the clinical manifestations described above, a presumptive diagnosis of GERD can be made. Additional evaluation should be performed in patients with dysphagia or who have suspected esophageal GERD symptoms and have not responded to an empiric trial of twice-daily proton pump inhibitor (PPI) therapy. The goal of additional testing is to confirm the diagnosis of GERD in patients refractory to therapy, to assess for complications of GERD, or to establish alternative diagnoses.

Tests Endoscopy if: symptoms for >4wks; persistent vomiting, GI bleeding/iron deficiency; palpable mass; age >55; dysphagia; symptoms despite treatment; relapsing symptoms; weight ↓. Barium swallow may show hiatus hernia. 24h oesophageal pH monitoring ± manometry help diagnose GORD when endoscopy is normal.

➡ **Treatment Rx** **Encourage:** Raising the bed head ± weight loss; smoking cessation; small, regular meals. "Get to know your own disease, and learn tricks that work for you..." **Avoid:** Hot drinks, alcohol, citrus fruits, tomatoes,⁸ onions, fizzy drinks, spicy foods, coffee, tea, chocolate, and eating <3h before bed. Avoid drugs affecting oesophageal motility (nitrates, anticholinergics, Ca²⁺ channel blockers—relax the lower oesophageal sphincter) or that damage mucosa (NSAIDs, K⁺ salts, bisphosphonates).

➡ **Drugs:** Antacids, eg *magnesium trisilicate mixture* (10mL/8h), or alginates, eg *Gaviscon Advance*[®] (10–20mL/8h po) relieve symptoms. For oesophagitis, try a PPI, eg *lansoprazole* 30mg/24h po.⁹ PPIs are better than H₂ blockers. If unresponsive, try twice-daily PPI. Metoclopramide as mono- or adjunctive therapy is discouraged.¹⁰

➡ **Surgery** (eg laparoscopic) aims to ↑ resting lower oesophageal sphincter pressure. Consider in severe GORD (confirm by pH-monitoring/manometry) if drugs are not working. Atypical symptoms (cough, laryngitis) are less likely to improve with

La **diagnosi** di GERD si può basare anche solo sulla sintomatologia. L'approfondimento diagnostico (con endoscopia, manometria e pHmetria esofagea) si riserva ai casi che non rispondono ad un ciclo di terapia con inibitori di pompa due volte al giorno (vedi sotto) ed è volto a verificare ipotesi alternative o complicanze della GERD.

La **terapia** si basa:

sulla prevenzione delle cause scatenanti:

- La più banale è il non coricarsi subito dopo il pasto per motivi antigravitari.
- Smettere di fumare.
- Evitare i cibi e i farmaci che favoriscono la riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore. I **cibi** sono quelli che leggete nella slide (più la menta), i **farmaci** sono principalmente i nitrati, gli anticolinergici e i Ca-antagonisti. Esistono dei farmaci che dovrebbero essere evitati, perché possono provocare danni a contatto con la mucosa esofagea, e questi sono i FANS e i bifosfonati. Un bifosfonato, va preso lontano dai pasti (appunto per evitare il reflusso), in posizione eretta e con acqua abbondante e non ci si deve coricare dopo perché il contatto del bifosfonato con la mucosa esofagea è particolarmente rischioso.

Sull'uso di farmaci:

- Utilizzare **PPI**, generalmente a dosi massimali, per esempio 30 mg/die di Lansoprazolo per 2/3 settimane fino a 30 mg per due/ die. Le indicazioni ad usare un PPI non sono molte, spesso questi farmaci vengono prescritti in maniera non adeguata, ma il GERD è un'indicazione tassativa.
- Anche gli **alginati** possono essere un buon supporto terapeutico.

La chirurgia trova impiego solo in casi particolari di resistenza all'azione dei farmaci e soprattutto nelle complicanze (per es stenosi)

Hiatus hernia

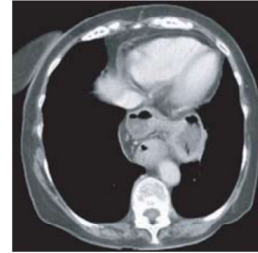
Sliding hiatus hernia (80%) is where the gastro-oesophageal junction slides up into the chest—see fig 3. Acid reflux often happens as the lower oesophageal sphincter becomes less competent in many cases.

Rolling hiatus hernia (20%) is where the gastro-oesophageal junction remains in the abdomen but a bulge of stomach herniates up into the chest alongside the oesophagus—see figs 3 and 4. As the gastro-oesophageal junction remains intact, gross acid reflux is uncommon.

Clinical features Common: 30% of patients >50yrs, especially obese women. 50% have symptomatic gastro-oesophageal reflux.

Imaging Barium swallow is the best diagnostic test; upper GI endoscopy visualizes the mucosa (?oesophagitis) but cannot reliably exclude a hiatus hernia.

Treatment Lose weight. Treat reflux symptoms. Surgery indications: intractable symptoms despite aggressive medical therapy, complications (see opposite). It is advised to repair rolling hiatus hernia prophylactically (even if asymptomatic) as it may strangulate, which needs prompt surgical repair (which has a high mortality and morbidity rate).



CT chest (iv contrast) showing the rolling components of a hiatus hernia anterior to the oesophagus. Between the oesophagus and the vertebral column on the left-hand side is the aorta.

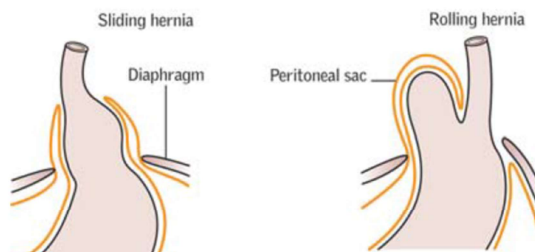


Fig 3. Hiatus hernia—sliding and rolling.

L'ernia iatale da scivolamento può essere una causa di tosse.

Anatomicamente si distingue l'ernia da scivolamento da quella da rotolamento

La prima è più frequente e più facilmente associata alla GERD in quanto lo sfintere esofageo inferiore è dislocato nel torace (a pressione negativa).

Caratteristiche cliniche: molto frequente: il 30% dei pazienti è ultracinquantenne specialmente frequente in donne con obesità. Il 50% di queste sono sintomatiche.

Diagnostica: il pasto baritato è il migliore, mentre la EGDS può eventualmente identificare l'esofagite, ma non l'ernia.

Terapia: perdita di peso, trattamento del reflusso e chirurgia se le due precedenti prescrizioni non funzionano.

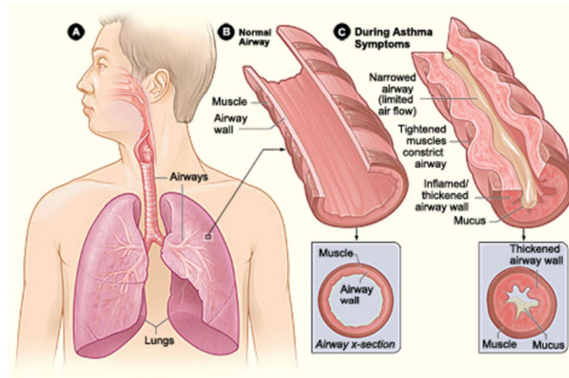
L'ernia da rotolamento va operata per prevenire lo strozzamento del fondo gastrico, che è una emergenza chirurgica.

Asthma²⁷

increased airway sensitivity to a variety of stimuli

Asthma affects 5-8% of the population. It is characterized by recurrent episodes of dyspnoea, cough, and wheeze caused by reversible airways obstruction. Three factors contribute to airway narrowing: bronchial muscle contraction, triggered by a variety of stimuli; mucosal swelling/inflammation, caused by mast cell and basophil degranulation resulting in the release of inflammatory mediators; increased mucus production.

respiro sibilante



Il paziente prima descritto aveva l'asma bronchiale. L'asma bronchiale è una condizione frequente caratterizzata da episodi ricorrenti di dispnea, tosse e wheezing (respiro sibilante -bgemiti e sibili) causata da una ostruzione reversibile delle vie aeree.

Tre elementi determinano il grado di ostruzione:

1. **contrattilità della tonaca muscolare,**
2. **edema della mucosa** generato dall'infiammazione
3. **aumentata secrezione di muco.**

Symptoms Intermittent dyspnoea, wheeze, cough (often nocturnal) and sputum.
Ask specifically about:

Precipitants: Cold air, exercise, emotion, allergens (house dust mite, pollen, fur), infection, smoking and passive smoking,²⁸ pollution, NSAIDs, β -blockers.

Diurnal variation in symptoms or peak flow. Marked morning dipping of peak flow is common and can tip the balance into a serious attack, despite having normal peak flow (fig 1) at other times.

Exercise: Quantify the exercise tolerance.

Disturbed sleep: Quantify as nights per week (a sign of severe asthma).

Acid reflux: 40–60% of those with asthma have reflux; treating it improves spirometry—but not necessarily symptoms.²⁹

Other atopic disease: Eczema, hay fever, allergy, or family history?

The home (especially the bedroom): Pets? Carpet? Feather pillows or duvet? Floor cushions and other 'soft furnishings'?

Job: If symptoms remit at weekends or holidays, work may provide the trigger (15% of cases are work-related—more for paint sprayers, food processors, welders, and animal handlers).³⁰ Ask the patient to measure his peak flow at intervals at work and at home (at the same time of day) to confirm this (see fig 2).

Days per week off work or school.

ANAMNESI: sintomi e anamnesi familiare, fisiologica e patologica prossima, di rilevanza nella diagnosi:

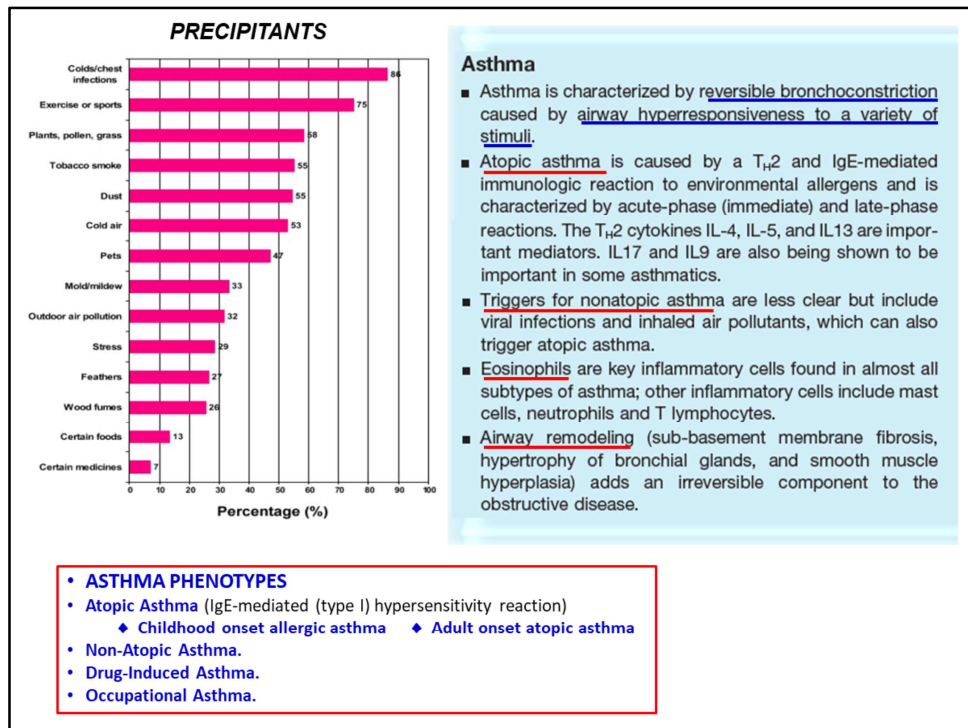
Crisi di dispnea espiratoria intermittente, accompagnata da sibili, tosse (spesso notturna) e produzione di escreato.

Fattori precipitanti: aria fredda, esercizio, emozioni, allergeni (acari della polvere, pollini, forfora di animali da compagnia) infezioni, fumo attivo e passivo, inquinamento, antinfiammatori non steroidei e betabloccanti.

Ci sono variazioni fisiologiche del picco di flusso espiratorio (misuratore di picco di flusso espiratorio, semplice strumento portatile che monitorizza lo stato di broncocostrizione), ridotto al mattino, che può scatenare un attacco di asma a quelle ore per poi tornare a livelli normali durante il resto della giornata.

- **Esercizio:** può essere quantificata l'entità dello sforzo (monitoraggio della gravità e dell'effetto della terapia).
- **Sonno disturbato:** quantificare il numero di attacchi notturni (segno di una condizione più severa).
- **Reflusso:** circa la metà dei soggetti asmatici hanno reflusso, il suo trattamento migliora la spirometria, ma non necessariamente i sintomi.
- **Altre atopie:** eczema, febbre da fieno, allergie, storia famigliare di asma.
- **Abitazione** (specie camere da letto): chiedere se vi sono animali, tappeti, moquette, carte da parati, cuscini di piume, piumini, mobili imbottiti e muffe.
- **Occupazione:** se i sintomi rientrano nei week end o festività. Il 15% dei casi è

occupazionale ed è più frequente per verniciatori, addetti alla lavorazione di cibi, saldatori e addetti a contatto con animali. Si può chiedere di misurare il picco di flusso a diversi intervalli nei giorni lavorativi e festivi. Giorni di scuola persi



FENOTIPI DELL'ASMA

- Asma atopico (reazione di ipersensibilità mediata da IgE (tipo I))
 - Asma atopico a esordio infantile
 - Asma atopico a esordio nell'età adulta
- Asma non atopico.
- Asma indotto da farmaci.
- Asma professionale

L'**asma atopico o allergico** è causato da una reazione immunologica T_H2 e IgE mediata ad agenti ambientali e caratterizzata da una fase acuta ed una tardiva. Le citokine attivate sono IL-4, IL-5 ed IL-13, meno rilevanti ma anche presenti IL-9 e IL-17.

Gli stimoli ed i meccanismi dell'**asma non atopica** sono meno chiari, ma includono virus ed inquinanti ambientali, che possono anche scatenare asma atopico.

Granulociti eosinofili si trovano in quasi tutti i sottotipi di asma oltre a mastociti, neutrofili e Linfociti T.

Il **rimodellamento delle vie aeree**, con ispessimento della membrana basale ipertrofia delle ghiandole e iperplasia delle cellule muscolari possono rendere irreversibile l'ostruzione.

Questions to identify asthma triggers*

Inhalant allergens

Does the patient have symptoms year-round? (If "yes," ask the following questions. If "no," see next set of questions).

Does the patient keep pets indoors? What type?

Does the patient have moisture, dampness, or a moldy odor in any room of his or her home (eg, basement)? (Suggests house dust mites, molds).

Does the patient have mold visible in any part of his or her home? (Suggests molds).

Has the patient seen cockroaches or rodents in his or her home in the past month? (Suggests significant exposure).

Assume exposure to house dust mites unless patient lives in a semiarid region. However, if a patient living in a semiarid region uses a swamp cooler, exposure to house dust mites must still be assumed.

Do symptoms get worse at certain times of the year? (If "yes," ask when symptoms occur).

Early spring? (Trees).

Late spring? (Grasses).

Late summer to autumn? (Weeds).

Summer and fall? (*Alternaria*, *Cladosporium*, mites).

Cold months in temperate climates? (Suggests indoor allergens, such as animal dander).

Tobacco smoke

Does the patient smoke?

Does anyone smoke at home or work?

Does anyone smoke at the child's daycare?

Indoor/outdoor pollutants and irritants

Is a wood burning stove or fireplace used in the patient's home?

Are there unvented stoves or heaters in the patient's home?

Does the patient have contact with other smells or fumes from perfumes, cleaning agents, or sprays?

Have there been recent renovations or painting in the home?

* These questions are examples and do not represent a standardized assessment or diagnostic instrument. The validity and reliability of these questions have not been assessed.

¶ Rare issue in children.

Workplace exposures

Does the patient cough or wheeze during the week but not on weekends when away from work?

Do the patient's eyes and nasal passages get irritated soon after arriving at work?

Do coworkers have similar symptoms?

What substances are used in the patient's worksite? (Assess for sensitizers).

Rhinitis

Does the patient have constant or seasonal nasal congestion, runny nose, and/or postnasal drip?

Gastroesophageal reflux disease (GERD)

Does the patient have heartburn?

Does food sometimes come up into the patient's throat?

Has the patient had coughing, wheezing, or shortness of breath at night in the past four weeks?

Does the infant vomit, followed by cough or have wheezy cough at night? Are symptoms worse after feeding?

Sulfite sensitivity¶

Does the patient have wheezing, coughing, or shortness of breath after eating shrimp, dried fruit, or processed potatoes or after drinking beer or wine?

Medication sensitivities and contraindications

What medications does the patient use now (prescription and nonprescription)?

Does the patient use eye drops? What type?

Does the patient use any medications that contain beta-blockers or angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors?

Does the patient ever take aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)?

Has the patient ever had symptoms of asthma after starting or taking any of these medications?

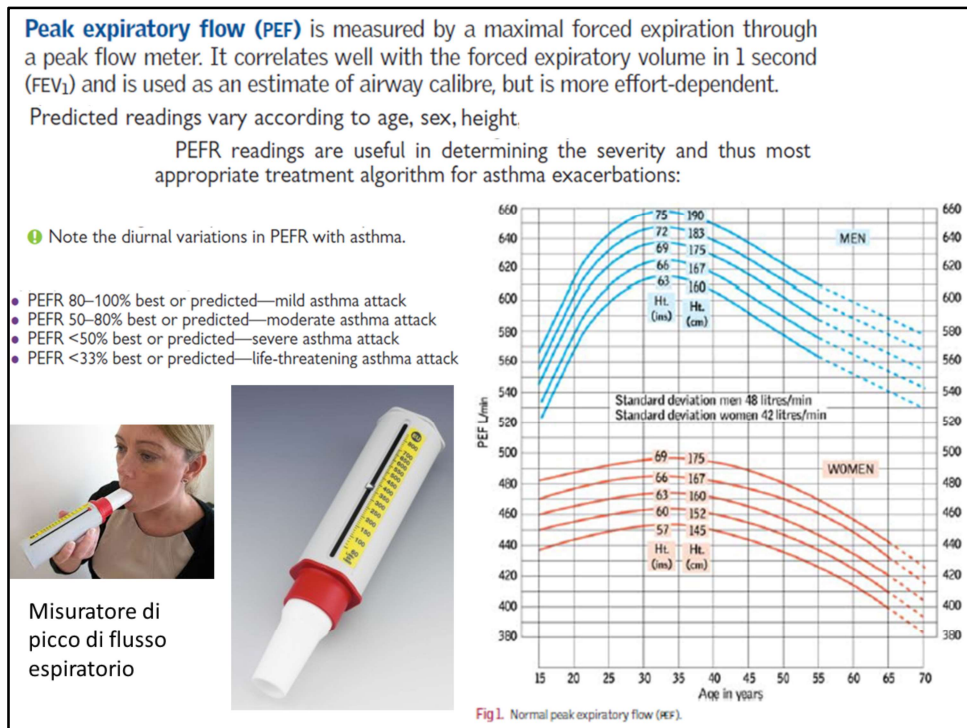
L'anamnesi deve toccare alcuni punti:

I sintomi sono presenti tutto l'anno?

Se sì, chiedere di animali, umidità, muffa, scarafaggi e roditori.

Se no, chiedere in quale stagione è particolarmente accentuata la sintomatologia.

Chiedere del fumo, di polveri o inquinamento indoor o outdoor, esposizioni lavorative, riniti, GERD, sensibilità ai solfiti (molluschi o crostacei, frutt secca, birra o vino) e quali farmaci prende (ACE-inibitori, aspirina o altri FANS).



Esiste uno strumento, il **misuratore di picco di flusso espiratorio**, che permette di eseguire una valutazione oggettiva dell'intensità dell'ostruzione delle vie aeree, della broncocostrizione, durante un attacco, e ogni paziente asmatico è invitato a portarlo con sé.

Non è uno spirometro (apparecchio molto più complesso); semplicemente bisogna soffiarci dentro con forza e si ottiene una curva che valuta il picco di flusso in L/min.

Ovviamente la capacità di flusso espiratorio massimale è dipendente dal sesso e dall'età, per cui ci sono dei nomogrammi di questo tipo che indicano la normalità per uomini e donne e per età e corporatura.

Una valutazione obiettiva si ottiene con lo strumento per la valutazione del PEF che rende obiettive le valutazioni cliniche sopra riportate e offre una stratificazione prognostica del paziente: i cutoff sono 80%, 50% e 33% per distinguere rispettivamente una crisi di asma lieve, moderata, severa o potenzialmente mortale.

Signs Tachypnoea; audible wheeze; hyperinflated chest; hyperresonant percussion note; air entry ↓; widespread, polyphonic wheeze. Severe attack: inability to complete sentences; pulse >110bpm; respiratory rate >25/min; PEF 33–50% predicted. Life-threatening attack: silent chest; confusion; exhaustion; cyanosis ($P_aO_2 < 8$ kPa but P_aCO_2 4.6–6.0, $SpO_2 < 92\%$); bradycardia; PEF <33% predicted. Near fatal: ↑ P_aCO_2 .

- PEF 80–100% best or predicted—mild asthma attack
- PEF 50–80% best or predicted—moderate asthma attack
- PEF <50% best or predicted—severe asthma attack
- PEF <33% best or predicted—life-threatening asthma attack



< 60 mm Hg < 45 mm Hg

Type 1 respiratory failure is defined as $P_aO_2 < 8$ kPa and $P_aCO_2 < 6.0$ kPa.

Type 2 respiratory failure is defined as $P_aO_2 < 8$ kPa and $P_aCO_2 > 6.0$ kPa.

< 60 mm Hg > 45 mm Hg

SEGN E SINTOMI

Una delle cose più importanti, di fronte ad un attacco d'asma, è quantificarne la gravità. Ciò è possibile sulla base clinica e strumentale.

Un attacco d'asma di **intensità lieve-moderata** è caratterizzato da:

Wheezing polifonico quindi rumori secchi e diffusi (sibili, gemiti, fischi o ronchi in base al calibro dei bronchi).

È possibile rilevare un **torace espanso** (in senso anteroposteriore) e **iperfonetico alla percussione** (anche se questo non è sempre vero).

Una cosa estremamente importante è **parlare** con il paziente: se non riesce a parlare o a completare le frasi è ovvio che siamo arrivati ad un livello superiore di dispnea.

Ci può essere anche un coinvolgimento sistemico, quindi **tachicardia** >110 bpm, e **tachipnea** >25 arm

All'EGA: il paziente cerca di iperventilare, quindi c'è **un'ipossiemia** di grado variabile, ma per l'iperventilazione la **pCO₂** tende ad essere **bassa** o **normale**.

Quando l'attacco d'asma progredisce e diviene **grave**:

All'auscultazione il **torace** si fa via via più **silente**: non arriva più aria quindi si

riducono i rumori aggiunti, ma non ricompare il murmure;

Il paziente comincia ad essere **confuso** e diviene **cianotico**;

All'emogasanalisi (EGA) il paziente che non può iperventilare per eliminare la CO₂ dimostra un'**ipercapnia**. A questo punto serve l'intervento del rianimatore per l'intubazione e l'inizio della ventilazione meccanica. Si distingue una insufficienza respiratoria di tipo 1 se la riduzione della PaO₂ è inferiore a 60mm/Hg e la PaCO₂ è inferiore a 45 mm/Hg (mantenuta a quel livello perché la iperventilazione favorisce la eliminazione di CO₂ rispetto all'ossigenazione) e di tipo 2 quando la PaCO₂ sale oltre i 45mm/Hg, indice di una riduzione degli scambi che è minacciosa per la sopravvivenza.

Una valutazione obiettiva si ottiene con lo strumento per la valutazione del PEF che rende obiettive le valutazioni cliniche sopra riportate e offre una stratificazione prognostica del paziente: i cutoff sono 80%, 50% e 33% per distinguere rispettivamente una crisi di asma lieve, moderata, severa o potenzialmente mortale.

Tests Acute attack: PEF, sputum culture, FBC, U&E, CRP, blood cultures. ABG analysis usually shows a normal or slightly $\downarrow P_aO_2$ but $\downarrow P_aCO_2$ (hyperventilation). If P_aO_2 is normal but the patient is hyperventilating, watch carefully and repeat the ABG a little later. $\blacktriangleright$ If P_aCO_2 is normal or raised, transfer to high-dependency unit or ITU for ventilation, as this signifies failing respiratory effort. CXR (to exclude infection or pneumothorax). Chronic asthma: PEF monitoring (p156): a diurnal variation of $>20\%$ on ≥ 3 d a wk for 2 wks. Spirometry: obstructive defect ($\downarrow FEV_1/FVC$, $\uparrow RV$ p156); usually $\geq 15\%$ improvement in FEV_1 following β_2 agonists or steroid trial. CXR: hyperinflation. Skin-prick tests may help to identify allergens. Histamine or methacholine challenge. Aspergillus serology.

Test di laboratorio nella diagnostica dell'asma.

Nell'attacco acuto

Valutazione del picco di flusso

Cultura dell'escreato, emocromo (full blood count), urea ed elettroliti, PCR, emocolture.

L'EGA di solito è normale, o al massimo mostra una lieve riduzione della PO_2 con una riduzione o al massimo una normalità della PCO_2 . Il problema insorge quando la PCO_2 si eleva: questo indica una insufficienza respiratoria grave che richiede intubazione perché la capacità dei muscoli respiratori si sta esaurendo.

A questo punto è utile un RX del torace per escludere un pneumotorace.

Nell'asma cronico

Monitoraggio del picco di flusso espiratorio (sono a rischio variazioni $>20\%$ in più di 3 giorni la settimana per 2 settimane).

Spirometria: difetto ostruttivo che migliora di più del 15% dopo beta agonisti o steroidi. Radiografia del torace: iperespansione.

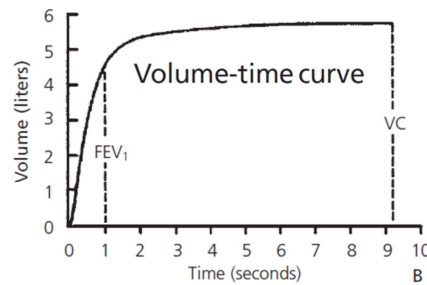
Prick test cutanei possono identificare gli allergeni.

Test di provocazione aspecifici mediante inalazione di istamina o metacolina.

Sierologia per aspergillosi.

Spirometry measures functional lung volumes.

Forced expiratory volume in 1s (FEV_1) and forced vital capacity (FVC) are measured from a full forced expiration into a spirometer (Vitalograph®); exhalation continues until no more breath can be exhaled. FEV_1 is less effort-dependent than PEF. The FEV_1/FVC ratio gives a good estimate of the severity of airflow obstruction; normal ratio is 75-80%. See BOX.



Predicted FEV_1 (Caucasian σ ; litres, $\neq$ level in other races) ¹																σ	
Height cm																	
σ Age (yr)																	
25	2.9	3.2	3.4	3.7	4.0	4.2	4.3	4.7	5.0	5.3	2.6	2.7	2.9	3.0	3.1	3.3	3.4
30	2.8	3.1	3.3	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.1	2.5	2.6	2.8	2.9	3.0	3.2	3.3
40	2.5	2.8	3.0	3.3	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	2.3	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2
50	2.2	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	4.6	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.7	2.9
60	2.0	2.2	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	1.7	2.0	2.1	2.3	2.4	2.5	2.7
70	1.7	2.0	2.2	2.5	2.7	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	1.6	1.8	1.9	2.1	2.2	2.3	2.5
80	1.4	1.7	2.0	2.2	2.5	2.7	3.0	3.3	3.5	3.8	1.4	1.6	1.7	1.9	2.0	2.1	2.2

Data from www.nationalasthma.org.au/publications/spiro/appc.html#Mean

DIAGNOSI - LA SPIROMETRIA

La spirometria misura i volumi polmonari funzionali, ossia quelli che indicano le capacità di scambio dei gas nel soggetto.

Si misurano dapprima i **volumi dinamici**, tra cui i più importanti sono la Capacità Vitale Massimale (o Forzata - FVC) ed il Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV_1).

Per misurare la FVC si invita il paziente a respirare a fondo e a vuotare completamente il contenuto aereo del polmone nello spirometro.

Per il FEV_1 si invita il paziente ad espirare in maniera massimale nello spirometro, viene calcolato qual è il volume in 1 secondo, e progressivamente viene misurata la FVC.

Su questi due parametri si gioca tutta la diagnostica dell'insufficienza respiratoria di tipo ostruttivo.

La FEV_1 , in litri, deve essere confrontata con delle tabelle in base a età, sesso, altezza.

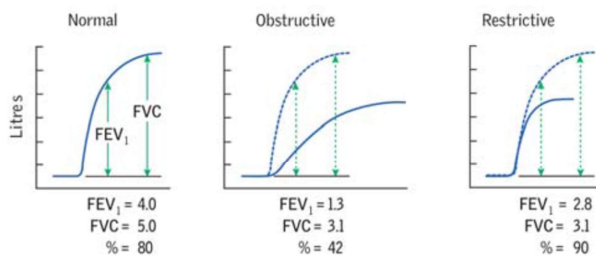
L'altro parametro importante è FEV_1/FVC : se $<75\%$ osserviamo un difetto ostruttivo.

La curva tempo/volume a sinistra è quella normale, si individuano la FEV_1 e la FVC, si fa il rapporto e per essere normale deve essere $>75-80\%$.

Spirometry

Obstructive defect (eg asthma, COPD) FEV_1 is reduced more than the FVC, and the FEV_1/FVC ratio is $<75\%$.

Restrictive defect (eg lung fibrosis) FVC is $\downarrow$ and the FEV_1/FVC ratio is $\leftrightarrow$ or $\uparrow$. Other causes: sarcoidosis; pneumoconiosis, interstitial pneumonias; connective tissue diseases; pleural effusion; obesity; kyphoscoliosis; neuromuscular problems.



The gas transfer coefficient (K_{CO}) represents the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) corrected for alveolar volume. It is calculated by measuring carbon monoxide uptake from a single inspiration in a standard time (usually 10s) and lung volume by helium dilution. Low in emphysema and interstitial lung disease, high in alveolar haemorrhage.²

SPIROMETRIA

Nei **difetti ostruttivi** (asma e bronchite cronica ostruttiva) vediamo che entrambi questi parametri possono essere ridotti, ma in particolare FEV_1/FVC .

Nei **difetti restrittivi** (versamento pleurico, fibrosi polmonare idiopatica, un difetto della gabbia toracica nella sua espansibilità o motilità, malattie del connettivo, polmoniti interstiziali, tutto ciò che occupa spazio) invece FEV_1/FVC è normale, ma manca una parte di polmone funzionante quindi avremo una riduzione della FVC.

La **misurazione dei volumi polmonari** (per esempio mediante diluizione dell'elio) completa la spirometria. Le misurazioni comuni includono la capacità polmonare totale (TLC), la capacità residua funzionale (FRC) e il volume residuo (RV). La riduzione dei volumi polmonari suggerisce una malattia restrittiva se accompagnata da un rapporto FEV_1 / FVC normale o aumentato. L'aumento dei volumi polmonari suggerisce iperinflazione statica dovuta a patologie ostruttive delle vie aeree se accompagnata da un rapporto FEV_1 / FVC ridotto.

La **misurazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO)** valuta lo scambio di gas. Un DLCO ridotto accompagnato da una malattia restrittiva suggerisce una malattia polmonare intrinseca, mentre un DLCO normale accompagnato da una

malattia restrittiva suggerisce una causa non polmonare di restrizione. Un DLCO notevolmente diminuito accompagnato da una malattia ostruttiva delle vie aeree suggerisce un enfisema. Un DLCO ridotto con volumi polmonari normali suggerisce possibili malattie vascolari polmonari.

Differential diagnosis Pulmonary oedema ('cardiac asthma'); COPD (may co-exist); large airway obstruction (eg foreign body, tumour); SVC obstruction (wheeze/dyspnoea not episodic); pneumothorax; PE; bronchiectasis; obliterative bronchiolitis (suspect in elderly).

Associated diseases Acid reflux; polyarteritis nodosa (PAN, p558); Churg-Strauss syndrome (p710); ABPA (p168). Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

Natural history Most childhood asthmatics (see OHCS p164) either grow out of asthma in adolescence or suffer much less as adults. A significant number of people develop chronic asthma late in life.

Mortality ~1000 asthma deaths in the UK in 2009, 50% were >65yrs old.

Diagnosi differenziale

L'asma richiede una diagnosi differenziale con:

- Edema polmonare (c.d. asma cardiaco);
- COPD (con la quale può coesistere);
- Ostruzione delle vie aeree (neoplasia, corpo estraneo);
- Sindrome della vena cava superiore (presenza di fischi nell'asma e dispnea continua nella vena cava superiore);
- Pneumotorace;
- Embolia polmonare;
- Bronchiectasie;
- Bronchiolite obliterante (tipica dell'anziano, ma anche del trapiantato di midollo o cuore/polmone, o di chi ha inalato vapori tossici)

Malattie associate: malattia da reflusso, panarterite nodosa, sindrome di Churg Strauss, broncopneumopatia allergica da Aspergillo.

La storia naturale è quella di una risoluzione con la crescita o comunque con una attenuazione dei sintomi. Tuttavia, una parte significativa i pazienti sviluppa asma cronico in età avanzata.

La mortalità per asma è di circa 1000 eventi in gran Bretagna nel 2009, di cui 50% è ultrasessantacinquenne.

Breathlessness: emergency presentations

There may not be time to ask or the patient may not be able to give you a history in acute breathlessness, this in itself can be a helpful sign (inability to complete sentences in one breath = severe breathlessness, inability to speak/impaired conscious level = life threatening). Collateral history of known respiratory disease, anaphylaxis or other history can be extremely helpful but do not delay. Assess the patient for the following:

Chest clear?

- Pulmonary embolism (p828)
- Hyperventilation
- Metabolic acidosis, eg diabetic ketoacidosis (DKA)
- Anaemia
- Drugs, eg salicylates
- Shock (may cause 'air hunger', p804)
- Pneumocystis jirovecii pneumonia
- CNS causes

Others

- Pneumothorax—pain, increased resonance, tracheal deviation (if tension pneumothorax)
- Pleural effusion—'stony dullness'

Stridor? (Upper airway obstruction)

- Foreign body or tumour
- Acute epiglottitis (younger patients)
- Anaphylaxis
- Trauma, eg laryngeal fracture

Wheezing?

- Asthma (p820)
- COPD (p822)
- Heart failure (p812)
- Anaphylaxis (p806)

Crepitations?

- Heart failure
- Pneumonia
- Bronchiectasis
- Fibrosis

Dispnea: presentazione in emergenza.

Non c'è tempo per una storia e talora la incapacità di raccoglierla è di per se un segno della gravità della situazione perché l'incapacità di finire una frase è un segno di severità, mentre l'incapacità di parlare e la riduzione dello stato di coscienza sono segni di rischio per la sopravvivenza. Una anamnesi patologica prossima di patologia respiratoria può essere utile, ma non essenziale.

Va innanzitutto auscultato il paziente:

Polmone «pulito»

Embolia polmonare, Iperventilazione, Acidosi metabolica (ad es. chetoacidosi diabetica), Anemia, Intossicazione da farmaci (tipicamente salicilati), Shock, Polmonite da pneumocystis carinii, patologie del sistema nervoso centrale.

Stridore (ostruzione delle alte vie aeree)

Corpo estraneo o neoplasia, Epiglottite, Anafilassi, Frattura traumatica della laringe

Fischi e sibili (rumori secchi delle basse vie respiratorie)

Asma, COPD, scompenso cardiaco, anafilassi

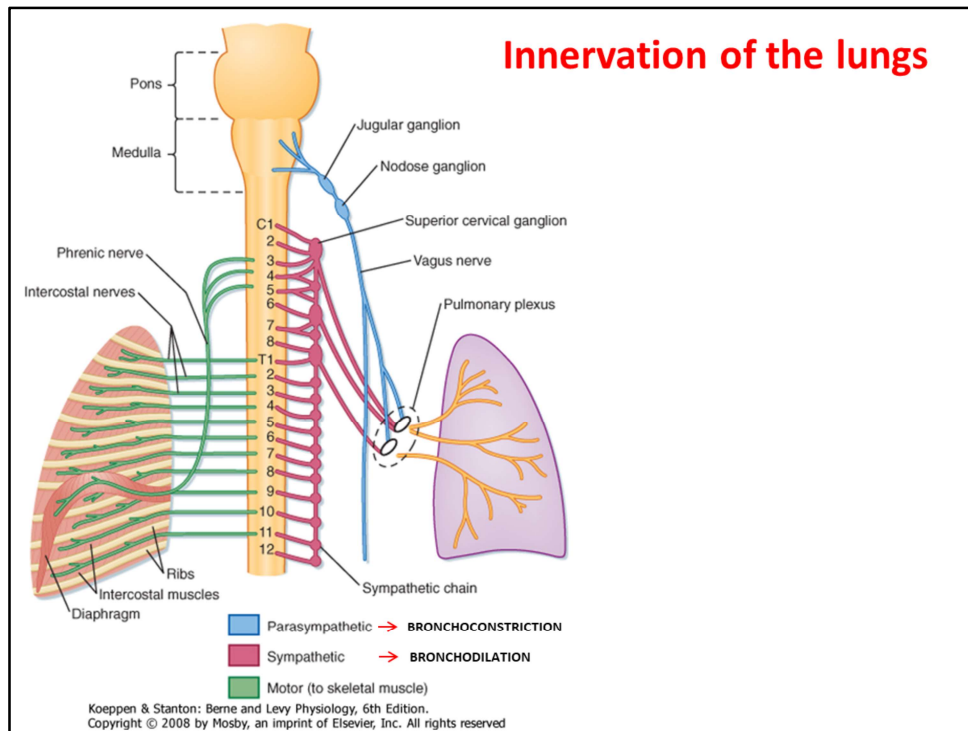
Crepitii

Scompenso cardiaco, Polmonite, bronchiectasie, fibrosi

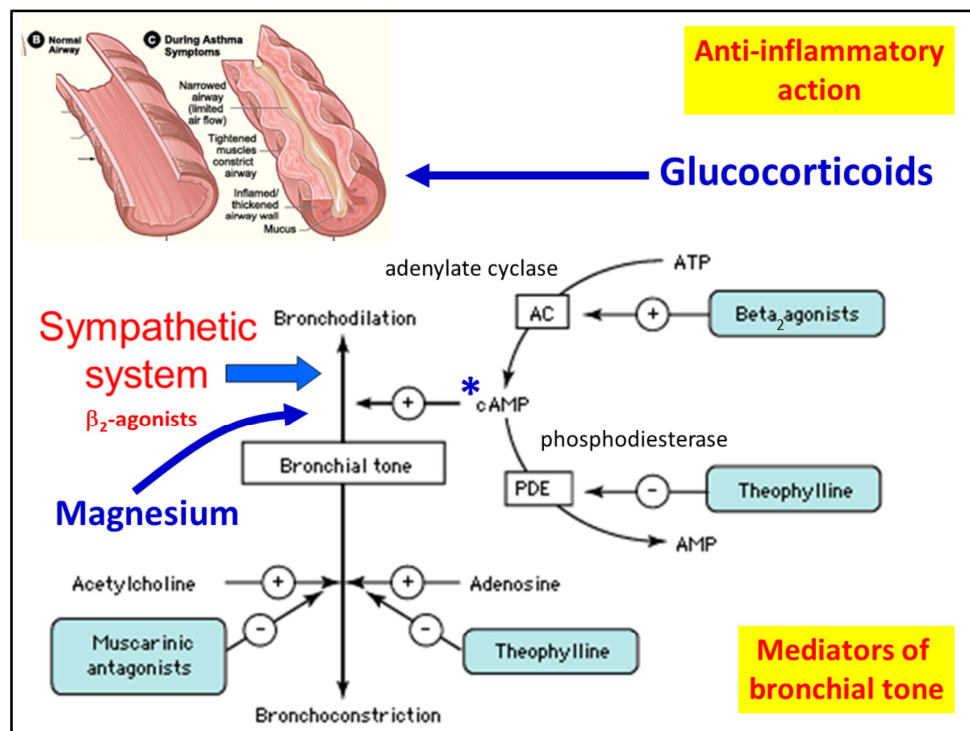
Altro

Pneumotorace, (dolore, iperfonesi, deviazione tracheale)

versamento pleurico (ottusità basale)



Questo è uno schema dell'innervazione del polmone.



TERAPIA

Il tono della muscolatura bronchiolare è regolato dal sistema nervoso autonomo, simpatico e parasimpatico.

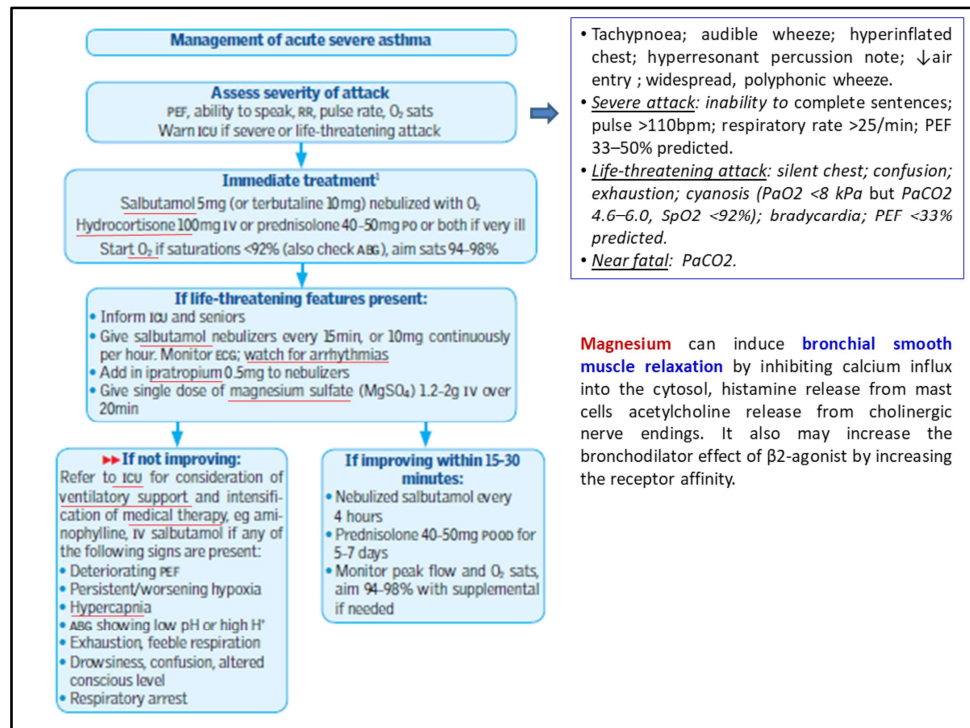
- **recettori β_2 delle catecolamine** presenti sulle membrane delle cellule muscolari bronchiolari, quando vengono attivati determinano una azione diretta broncodilatatrice.
- **recettori muscarinici per l'acetilcolina** quando attivati determinano broncoconstrizione. Inibitori della fosfodiesterasi
- **livello di AMP ciclico (cAMP)** regola in modo inverso il tono della muscolatura bronchiolare: la sintesi di cAMP è determinata dall'enzima adenilato ciclasi mentre la sua degradazione è determinata dall'enzima fosfodiesterasi.

Farmaci broncodilatatori:

- **Agonisti dei recettori β_2 delle catecolamine**
- **Antagonisti dei recettori muscarinici (anticolinergici)**
- **Inibitori della fosfodiesterasi:** determinano broncodilatazione in maniera indiretta aumentando il livello di cAMP tramite l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi. La teofillina, farmaco storico e molto efficace, è ora poco utilizzato per l'azione aritmogena. Ricordiamo questo meccanismo d'azione non tanto per supportare l'uso della Teofillina, quanto per richiamare la

farmacodinamica degli analoghi che sono già in commercio.

- **Magnesio solfato:** azione broncodilatatrice diretta quando somministrati EV
- **Glucocorticoidi:** azione sull'edema della mucosa bronchiale e sulle secrezioni



Trattamento dell'attacco acuto di asma

Valutare la severità (PEF, capacità di completare le frasi, atti respiratori al minuto, frequenza cardiaca, saturazione e allertare la terapia intensiva)

Trattamento immediato

Salbutamolo 5mg (o terbutalòina 10mg) nebulizzati con ossigeno

Idrocortisone 100 mg IV o **prednisolone** 40/50mg per os o entrambi in casi molto gravi

O₂ terapia se la saturazione è sotto il 92% con lo scopo di riportarla entro il 94-98%

Se indici prognostici negativi

Informare terapia intensiva

Salbutamolo ogni 15' o in continuo a 10mg/ora sotto monitoraggio ecg per comparsa di aritmie

Ipratropio 0.5 mg nel nebulizzatore

Solfato di magnesio (1,2-2 grammi endovena in 20')

Antagonisti muscarinici: dall'altra parte abbiamo il sistema parasimpatico che, quando attivato, determina broncocostrizione, e i farmaci per opporsi a questo meccanismo sono gli antagonisti del recettore muscarinico. Oltre all'ipratropio riportato nella slide, in clinica viene molto utilizzato il **Tiotropio**, (antagonista a breve durata del recettore muscarinico) combinato col Salbutamolo in un preparato aerosol (Breva).

Occorre ricordare che gli antagonisti del recettore muscarinico sono meno efficaci nell'asma rispetto alla bronchite cronica ostruttiva: se la terapia della bronchite cronica ostruttiva si avvale dell'associazione tra β_2 agonisti e antagonista del recettore muscarinico, l'anticolinergico si usa poco nell'asma.

Magnesio: un farmaco importante nell'attacco acuto d'asma grave è il Magnesio. L'ipermagnesiemia causa rilassamento delle fibre muscolari lisce, per cui l'infusione di magnesio causa broncodilatazione. Va diluito in fisiologica o glucosata al 5%. Effetti collaterali: a dosi molto più elevate (10-14 g) possono comparire aritmie e va usato con cautela nell'insufficienza renale grave.

Se migliora entro 15-30 minuti

Salbutamolo ogni 4 ore + **prednisone** 40-50mg/die orali monosomministrazione per 5/7 giorni e monitoraggio **O2** (range 94/98%)

Se non migliora (peggioramento PEF ossigenazione ipercapnia acidosi o alcalosi, esaurimento della forza dei muscoli respiratori, sonnolenza, confusione, perdita di coscienza e arresto respiratorio)

Terapia intensiva (ventilazione meccanica) + aminofillina (inibitore delle fosfodiesterasi) e/o **salbutamolo** endovena (rischio di aritmie).

Management of chronic asthma²⁷

Behaviour Help to quit smoking (p87). Avoid precipitants. Check inhaler technique. Teach use of a peak flow meter to monitor PEF twice a day. Educate to enable self-management by altering their medication in the light of symptoms or PEF. Give specific advice about what to do in an emergency; provide a written action plan. Consider teaching relaxed breathing to avoid dysfunctional breathing³¹ (Papworth method).¹

1 Integrated breathing and relaxation training (Papworth method) is psychological *and* physical: patients learn to drop their shoulders, relax their abdomen, and breathe calmly and appropriately.

Trattamento dell'asma cronica.

- Norme comportamentali
- Cessazione del fumo;
- Evitare agenti scatenanti
- Controllare la tecnica di utilizzo dell'inalatore

Istruire:

- all'utilizzo del misuratore di picco di flusso espiratorio (da usare due volte al giorno)
- al cambio di terapia in funzione del PEF o dei sintomi
- sul da farsi in caso di emergenza, anche mediante un protocollo scritto
- sulle tecniche respiratorie

British Thoracic Society guidelines²⁷ Start at the step most appropriate to severity; moving up if needed, or down if control is good for >3 months. Rescue courses of prednisolone may be used at any time.

SABA **Step 1** Occasional short-acting inhaled β_2 -agonist as required for symptom relief. If used more than once daily, or night-time symptoms, go to Step 2.

sd IS **Step 2** Add standard-dose inhaled steroid, eg beclometasone 200-800 μ g/day, or start at the dose appropriate for disease severity, and titrate as required.

LABA **Step 3** Add long-acting β_2 -agonist (eg salmeterol 50 μ g/12h by inhaler). If benefit—but still inadequate control—continue and ~~tdose~~ dose of beclometasone to 800 μ g/day. If no effect of long-acting β_2 -agonist stop it. Review diagnosis. Leukotriene receptor antagonist or oral theophylline may be tried.

hd IS **Step 4** Consider trials of: beclometasone up to 2000 μ g/day; modified-release oral theophylline; modified-release oral β_2 -agonist; oral leukotriene receptor antagonist (see below), in conjunction with previous therapy. Modified-release β_2 agonist tablets.

rg OS **Step 5** Add regular oral prednisolone (1 dose daily, at the lowest possible dose). Continue with high-dose inhaled steroids. Refer to asthma clinic.

Terapia farmacologica dell'asma cronico

Terminologia:

SABA: Short Acting β_2 Agonist;

LABA: Long Acting β_2 Agonist;

SAMA: Short Acting Muscarinic Antagonist;

LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonist.

I SAMA e i LAMA non sono usati per la terapia cronica dell'asma, ma per quella della bronchite cronica ostruttiva.

STEP 1. usare un **SABA al bisogno**, come il Salbutamolo, quando richiesto per risolvere i sintomi.

STEP 2. (quando l'attacco si presenta più di una volta al giorno o succede di notte) aggiungere, al **Salbutamolo al bisogno**, una dose continua di **glucocorticoidi per via inalatoria** (beclometasone). Se il salbutamolo è quello che risolve l'attacco, il glucocorticoide lo previene e ci vuole un certo tempo affinché svolga la sua attività antinfiammatoria. Si inizia con una dose da valutare in base alla gravità e poi si modula la posologia.

STEP 3. Se questo non basta, si introduce un **LABA su base cronica**, per esempio il Salmeterolo, accompagnato a dosi croniche di glucocorticoidi, per esempio beclometasone.

Ci sono altri farmaci che possono essere usati, come gli antagonisti del recettore dei leucotrieni o la teofillina che viene usata molto poco.

I passi successivi, una volta che avete usato il LABA, è **aumentare le dosi di steroide**, e passare dalla via inalatoria a quella orale quando la situazione è molto grave.

STEP 4. Considerare un ciclo di **beclometasone inalatorio a dosi elevate** fino a 2mg/die, teofillina orale con eventuale aggiunta di **antagonisti dei leucotrieni**.

STEP 5. Aggiungere **prednisone orale** alla dose più bassa possibile e inviare il paziente in ambiente specialistico.

Drugs β_2 -adrenoceptor agonists relax bronchial smooth muscle (↑cAMP), acting within minutes. Salbutamol is best given by inhalation (aerosol, powder, nebulizer), but may also be given PO or IV. SE: tachyarrhythmias, ↓K⁺, tremor, anxiety. Long-acting inhaled β_2 -agonist (eg salmeterol, formoterol) can help nocturnal symptoms and reduce morning dips. They may be an alternative to steroid dose when symptoms are uncontrolled; doubts remain over whether they are associated with an increase in adverse events.³² SE: as salbutamol, paradoxical bronchospasm.³³

Corticosteroids are best inhaled to minimize systemic effects, eg beclometasone via spacer (or powder), but may be given PO or IV. They act over days to ↓bronchial mucosal inflammation. Rinse mouth after inhaled steroids to prevent oral candidiasis. Oral steroids are used acutely (high-dose, short courses, eg prednisolone 40mg/24h po for 7d) and longer term in lower dose (eg 5-10mg/24h) if control is not optimal on inhalers. Warn about SEs: p371.

Agonisti Beta 2. Rilasciano la muscolatura aumentando il livello di cAMP entro minuti. La via preferenziale di somministrazione del salbutamolo è quella inalatoria (aerosol, polvere, nebulizzatore) ma anche orale o endovena. Effetti collaterali sono tachiaritmie, ipopotassiemia, tremori ansia. I LABA inalatori (salmeterolo e formoterolo) possono aiutare nelle crisi notturne e prevenire i cali mattutini della ventilazione. Possono essere un'alternativa all'aumento delle dosi di steroide quando i sintomi non sono controllati. Un effetto collaterale è il broncospasmo paradossso per irritazione meccanica della mucosa bronchiale.

Corticosteroidi. Beclometasone è meglio tollerato per via inalatoria (inalatore o polvere) ma può anche essere utilizzato oralmente o per via endovenosa. Richiede giorni per ridurre lo stato infiammatorio della mucosa. Bisogna ricordare di far sciacquare la bocca dopo l'utilizzo per evitare la candidosi orale.

Per via orale possono essere utilizzati in acuto (prednisolone 40 mg/24h per 7 giorni) o in cronico a dosi più basse (5-10 mg/die) se non si ottiene un controllo adeguato con le forme inalatorie.

Aminophylline (metabolized to theophylline) acts by inhibiting phosphodiesterase, thus ↓bronchoconstriction by $\downarrow$ cAMP levels. Try as prophylaxis, at night, PO, to prevent morning dipping. Stick with one brand name (bioavailability variable). Also useful as an adjunct if inhaled therapy is inadequate. In acute severe asthma, it may be given IV. It has a narrow therapeutic ratio, causing arrhythmias, GI upset, and fits in the toxic range. Check theophylline levels (p766), and do ECG monitoring and check plasma levels after 24h if IV therapy is used.

Anticholinergics (eg ipratropium, tiotropium) may ↓muscle spasm synergistically with β_2 -agonists but are not recommended in current guidelines for chronic asthma. They may be of more benefit in COPD.

Cromogliclate May be used as prophylaxis in mild and exercise-induced asthma (always inhaled), especially in children. It may precipitate asthma.

Leukotriene receptor antagonists (eg oral montelukast, zafirlukast) block the effects of cysteinyl leukotrienes in the airways by antagonizing the CystLT₁ receptor.

Anti-IgE monoclonal antibody Omalizumab³⁴ may be of use in highly selected patients with persistent allergic asthma. Given as a subcutaneous injection every 2-4 wks depending on dose. Specialists only.

L'**Aminofillina** agisce aumentando il livello di AMP ciclico e riducendo la broncocostrizione. La formulazione orale può essere profilattica per gli attacchi notturni. Può essere somministrata per via endovenosa nell'attacco severo. Ha una **finestra terapeutica stretta**, causando aritmie, disturbi gastrointestinali a convulsioni in caso di sovradosaggio. Si dovrebbe dosare, insieme all'esecuzione di un ECG se somministrata endovena per più di 24 ore.

Anticolinergici (Ipratropio Tiotropio). Agiscono sinergicamente con i beta agonisti ma le linee guida non li includono nella terapia dell'asma cronico Sono invece utilizzati nella COPD.

Cromoglicato. Inibitore della degranolazione dei mastociti può essere considerato come nell'asma lieve e indotta da esercizio particolarmente in età pediatrica. Talora può agire stimolano l'asma.

Antagonisti recettoriali dei leucotrieni. (Montelukast, Zafirlukast) Bloccano, con meccanismo competitivo sul recettore, l'azione dei leucotrieni sulla mucosa bronchiale.

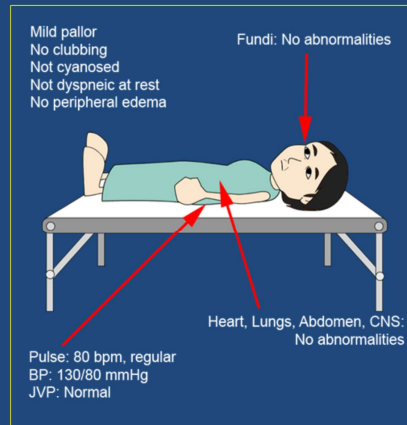
Anticorpi anti IgE (Omalizumab). Solo su pazienti altamente selezionati. Solo a disposizione di specialisti.

35.1 A patient with known asthma undergoing therapy with inhaled corticosteroid and intermittent (short-acting) β_2-agonist presents with complaints of nocturnal awakenings secondary to cough and occasional wheezing. This episode occurs three to four times per week. Pulmonary function tests in the past have shown mild obstructive lung disease. Which of the following is the best next step? A. Oral steroids B. Leukotriene inhibitors C. Long-acting β_2-agonists D. Theophylline E. Antireflux therapy 35.2 Which of the following is most accurate? A. Cough caused by captopril may resolve with switching to enalapril. B. Initial treatment of a chronic cough should include codeine or a similar opiate derivative to suppress the cough. C. Cough caused by reflux can be effectively ruled out by a negative history of heartburn or dyspepsia. D. More than one condition often is responsible for causing a chronic cough in a given patient. 35.3 A 22-year-old African American woman presents with fatigue, arthralgias, and a nagging dry cough for the past 6 weeks, but no shortness of breath. On physical examination, her lungs are clear to auscultation, and she has bilateral pretibial tender erythematous raised nodules. Which of the following is your best next step? A. Chest radiograph B. High-resolution CT C. Empiric treatment for postnasal drip D. Antinuclear antibody E. Initiation of antituberculosis therapy 35.4 An obese 50-year-old man with a history of asthma returns with complaints of occasional dyspepsia and nocturnal cough. He wakes up in the morning with a sour taste in his mouth. His current medications include inhaled corticosteroid and a short-acting β_2-agonist. Which of the following should be your next step? A. 24-Hour esophageal pH monitoring B. Chest radiograph C. Initiation of omeprazole D. Short course of oral corticosteroids E. Initiation of allergy desensitization	35.1 C. Long-acting β_2-agonists are helpful in this situation. The asthma would be classified as moderate persistent, and the recommended treatment is long-acting β_2-agonists, such as salmeterol, which are particularly helpful with nocturnal symptoms. 35.2 D. Often more than one condition is responsible for causing a chronic cough in a given patient. Cough from ACE inhibitors is class dependent, and change to another class of antihypertensives is more appropriate. The etiology of chronic cough should be determined prior to suppression of the cough because treatment of the underlying condition is the most effective approach. The GERD may present with the sole manifestation of cough, or it may present "silently." 35.3 A. The patient has clinical features suggestive of sarcoidosis given the new cough, arthralgias, and description of erythema nodosum. The initial, most cost-effective study is a chest radiograph. Hilar lymphadenopathy with or without interstitial infiltrates would solidify a diagnosis of sarcoidosis. A high-resolution CT may be ordered if the patient has interstitial lung disease, but it is not the first study of choice. Postnasal drip does not explain the patient's other symptoms. An antinuclear antibody would not necessarily identify the cause of the cough or provide a diagnosis. 35.4 C. The dyspepsia and the sour taste suggest GERD. Aside from acid suppression, other recommendations include dietary modifications and weight reduction. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring is indicated only if the medication does not help.
---	---

Test per valutazione della preparazione Nella colonna di sinistra i quesiti e in quella di destra le risposte.

Cough Cough

A 37 year old lady presents with mild dyspnea and an intermittent, non-productive cough for 3 months. There was no history of wheezing, nocturnal aggravation of the cough, orthopnea, or paroxysmal nocturnal dyspnea. While there is no history of fever, or loss of weight, she noticed a transient, painful erythematous rash over her shins for the last six months. Her medical and surgical histories are unremarkable. She does not smoke, and has no family history of lung disease



Altre cause di tosse secca: la SARCROIDOSI

Caso clinico

Si presenta una donna di 37 anni con **episodi intermittenti di lieve dispnea e tosse non produttiva** da 3 mesi. Non c'è aggravamento notturno della tosse, ortopnea, né della dispnea, non c'è febbre, non c'è calo ponderale. L'unica cosa che ha notato è un **rash cutaneo eritematoso, a placche, doloroso nella regione tibiale**. Non fuma e non ha familiarità per patologie polmonari.

Quindi **l'associazione tra tosse cronica non produttiva e lievi crisi dispnoiche, con questa eruzione eritematosa a placche richiama la sarcoidosi**, che è una situazione abbastanza frequente. Il prossimo passo è una radiografia diretta del torace, in cui ci aspettiamo di vedere dei noduli peri-ilari.

La discriminante tra sarcoidosi grave e non grave è la presenza di granulomi a livello **parenchimale, che hanno un significato prognostico negativo**. Se invece la malattia è localizzata in regione ilare, ai linfonodi peri-ilari, la malattia nella maggior parte dei casi è benigna, a prescindere dalla presenza di segni sistemici”.

Sarcoidosis

Cough Cough

A 37 year old lady presents with mild dyspnea and an intermittent, non-productive cough for 3 months. There was no history of wheezing, nocturnal aggravation of the cough, orthopnea, or paroxysmal nocturnal dyspnea. While there is no history of fever, or loss of weight, she noticed a transient, painful erythematous rash over her shins for the last six months. Her medical and surgical histories are unremarkable. She does not smoke, and has no family history of lung disease

Select Relevant Investigations

♦ Chest X-Ray

The chest X-ray reveals bilateral hilar lymphadenopathy with diffuse reticulonodular shadowing.

♦ Complete Blood Count

WBC/DC: 5,000/mm³ (4,600-11,000) N: 68% L: 25%
Hb: 10.2 g/dL (11-18) Platelets: 300,000/mm³ (150,000-400,000) Blood film: Normochromic normocytic anemia.

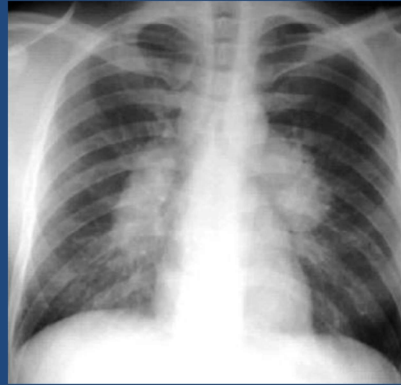
♦ Serum ACE levels

Serum Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) levels: 202 U/l (normal: 9 - 67)

♦ Transbronchial biopsy

The biopsy reveals multiple granulomas consisting of epithelioid cells with Langhans type giant cells in the center and a scanty rim of lymphocytes.

There is no evidence of caseation. Stains for Acid-Fast Bacilli (AFB) and fungi are negative.



Select Relevant Management

♦ Antibiotics

♦ **Steroids**

♦ Methotrexate

♦ Beta Agonists

In questo caso clinico, all’RX torace, si vede una linfadenopatia ilare bilaterale e dei diffusi **addensamenti reticolo-nodulari parenchimali**. Si devono distinguere gli addensamenti alveolari, tipici della polmonite e dello scompenso cardiaco, dagli addensamenti interstiziali, tipici della fibrosi polmonare primitiva e della sarcoidosi, che possono essere lineari o reticolari e che possono parzialmente interessare anche gli alveoli quando sono avanzati.

A questo punto facciamo una TC e vediamo un’immagine a favo (o ground glass): vuol dire che negli alveoli c’è ancora un parziale contenuto d’aria (se avessimo un’immagine dovuta ad una neoplasia l’aria non ci sarebbe più). Questo è una tipica manifestazione di interstiziopatia, e la sarcoidosi è una di queste situazioni. Sfortunatamente questa signora, oltre alla linfadenopatia bilaterale, ha anche degli addensamenti reticolo-nodulari diffusi che sono sintomo di interessamento parenchimale.

Il laboratorio indica una anemia normocromica e normocitica, un aumento del valore di enzima di conversione dell’angiotensinogeno).

La biopsia transbronchiale rivela granulomi multipli con cellule epitelioidi e cellule giganti con pochi linfociti ai bordi. No caseificazione. Le colorazioni per TBC e funghi sono negative.

La terapia di scelta è quella cortisonica.

Diagnosis and Reasoning

The patient who presents with a chronic cough (i.e. over 8 weeks) is a common clinical presentation.

Most such episodes are caused by upper airway cough syndrome (also known as postnasal drip syndrome), gastroesophageal reflux disease, or asthma, either alone, or in combination.

However a wide array of infectious, inflammatory, neoplastic, and drug-induced conditions can also present in this manner; thus, a careful evaluation of all such patients is mandatory.

In this specific patient's case, our diagnostic logic is considerably aided by the history of a transient rash over the shins; this is very likely erythema nodosum.

When considered along with the respiratory and constitutional symptoms, and evidence of anemia, this is strongly worrisome of a sinister cause.

Note also the presence of bilateral hilar adenopathy and interstitial shadowing on the chest x-ray.

When combined with the clinical findings above, this is suggestive of either Sarcoidosis, Tuberculosis, interstitial lung disease, or lymphoma; the possibility of pneumocystis jiroveci pneumonia (secondary to underlying HIV) should also be kept in mind.

Estimation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) levels are a suitable (and non-invasive) next step; note that the elevated levels seen here point us towards a diagnosis of Sarcoidosis, although Tuberculosis still remains a possibility.

La tosse secca è molto frequente e può avere molte cause. Pertanto si impone una diagnosi accurata

In questo caso specifico aiuta la presenza di eritema nodoso nell'area pretibiale, che indica una prognosi peggiore, specie se associato a sintomi generali e l'anemia. La combinazione sei segni radiologici e clinici potrebbe far pensare a sarcoidosi, ma anche a tubercolosi, malattia polmonare interstiziale o interstiziopatia, o linfoma, se HIV positivo, si può considerare la polmonite da Pneumocistis Jiroveci.

Un altro marker che ha una certa specificità (90%), anche se bassa sensibilità (41%), è la misurazione dei livelli plasmatici dell'enzima di conversione dell'angiotensina (**ACE**), che se aumentati sono abbastanza specifici per sarcoidosi, ma non sono sempre aumentati.

Conclusive diagnosis requires a **biopsy**; this is best performed via a transbronchial approach, with fibreoptic visualisation.

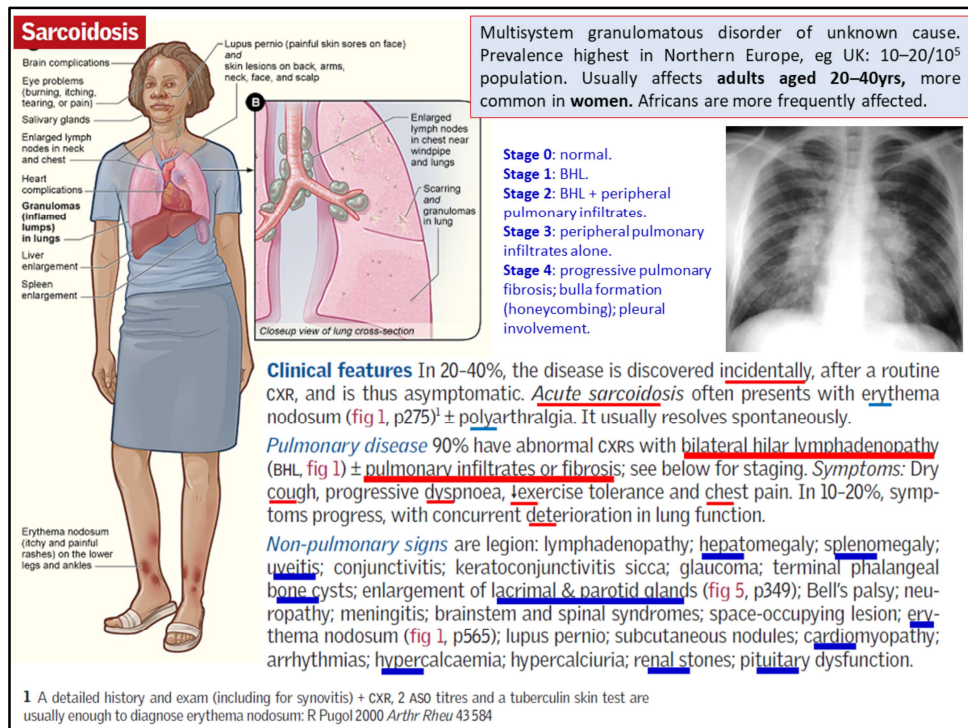
Note that the biopsy reveals noncaseating granulomas with naked epithelioid cells (i.e. only a few lymphoid cells at the periphery); this is virtually confirmatory of **Sarcoidosis**.

Systemic corticosteroids are the first-line treatment of Sarcoidosis; given the symptoms and radiological changes present in this patient, they should be commenced.

Stronger agents, such as **methotrexate**, are not suitable for the initial management, but may be considered as second line treatments.

Beta agonists are effective treatment in asthma, but have no place in the management of this patient. **Antibiotics** are of no benefit, given the absence of an active infection.

La diagnosi si pone con la biopsia che dimostra granulomi non caseificati con cellule epitelioidi e pochi linfociti. La terapia consiste nella prescrizione di cortisonici sistemici mentre il metotrexate può essere considerato come una trattamento di seconda scelta o per casi più impegnativi.



La sarcoidosi è caratterizzata da granulomi presenti virtualmente in tutti i parenchimi, e sicuramente i tessuti più frequentemente interessati sono quelli polmonari, con linfonodi peri-ilari e parenchima polmonare. La prevalenza è più alta nella popolazione nordeuropea (10-20/10000 abitanti) di sesso femminile dai 20 ai 40 anni.

Asintomatica nel 20-40% dei casi, con una sarcoidosi acuta chiamata Sindrome di Löfgren (eritema nodoso più poliartralgia, forma a risoluzione spontanea, vide infra). Le localizzazioni sono polmonari: linfadenopatia ilare bilaterale (LIB) + infiltrati polmonari o fibrosi. I sintomi consistono nella tosse secca, dispnea progressiva, ridotta tolleranza allo sforzo. Nel 10-20% dei casi la progressione della malattia induce un progressivo peggioramento dei sintomi.

Esiste anche una miriade di localizzazioni non polmonari, e tra i segni di laboratorio vi è l'ipercalcemia.

La stadiazione consiste di 4 stadi in cui il primo indica solo la LIB, il secondo il LIB + gli infiltrati polmonari, il terzo solo gli infiltrati ed il quarto la fibrosi polmonare progressiva, fino al coinvolgimento pleurico. La terapia non è necessaria nel primo stadio.

	Prevalence (%)	Symptoms	Investigations
Skin ¹⁰	~15	Papules, nodules, plaques, scar sarcoidosis, lupus pernio, subcutaneous sarcoidosis	Biopsy (except for in lupus pernio)
Peripheral lymphadenopathy ¹²	10-20	Mostly cervical or supraclavicular; inguinal, axillary, epitrochlear, or submandibular lymph node sites also possible; painless and mobile	Biopsy
Eye ^{13,18}	10-30	Anterior, intermediate, or posterior uveitis; retinal vascular change; conjunctival nodules; lacrimal gland enlargement	Systematic ophthalmologist examination, slit-lamp examination, fluorescein angiography
Liver ¹⁰	20-30	Often symptom-free; abnormal liver function tests in 20-30% of patients; hepatomegaly; rarely hepatic insufficiency, chronic intrahepatic cholestasis, or portal hypertension	Systematic liver function tests, abdominal echography and CT, biopsy recommended if moderate or severe abnormalities on liver tests
Spleen ⁷	~10	Splenomegaly; rarely, pain or pancytopenia; very rarely, splenic rupture	Echography and CT
Heart ^{10,11,12}	2-5	Atrioventricular or bundle branch block; ventricular tachycardia or fibrillation; congestive heart failure; pericarditis; impairment of sympathetic nerve activity; sudden death	Systematic electrocardiography, echocardiography, 24 h Holter monitoring, concentration of brain natriuretic peptide and pro-brain natriuretic peptide, MRI, perfusion scintigraphy, ¹⁸ F-FDG PET, imaging of sympathetic innervation, biopsy is rarely done
Nervous system ^{13,15}	~5	Facial nerve palsy, optic neuritis, leptomeningitis, diabetes insipidus, hypopituitarism, seizures, cognitive dysfunction, deficits, hydrocephalus, psychiatric manifestations, spinal cord disease, polyneuropathy, small-fibre neuropathy	CSF investigation, MRI, hormonal dose, electromyography, temperature-threshold testing; biopsy is rarely done
Kidney ¹⁶	0.5-2	Rare symptoms; increased creatinemia sometimes associated with hypercalcaemia; nephrocalcinosis; kidney stones	Systematic renal tests, biopsy analysis
Parotitis ¹	4%	Symmetrical parotid swelling, Heerfordt's syndrome when associated with uveitis, fever, and facial palsy	--
Nose ¹⁷	0.5-6	Nasal stuffiness, nasal bleeding, crusting, anosmia	Sinus CT, rhinoscopy, biopsy
Larynx ¹⁷	0.5-1	Hoarseness, breathlessness, stridor, dysphagia	Laryngoscopy, biopsy
Bones ⁹	<5	Often asymptomatic; hands and feet classically most involved, also large bones and axial skeleton	Radiography, MRI, ¹⁸ F-FDG PET, sometimes biopsy is done
Skeletal muscles ¹⁷	1	Proximal muscle weakness, amyotrophy, myalgia, intramuscular nodules	Creatine phosphokinase test, MRI, ¹⁸ F-FDG PET, electromyography, biopsy
Genitourinary tract ^{11,17}	--	All organs can be involved, including breast, uterus, epididymis, and testicle	Biopsy
Gastrointestinal tract ¹	1	Most often symptom-free, but the oesophagus, stomach, small intestine, and colon can be involved	Endoscopy, biopsy

CSF=cerebrospinal fluid, ¹⁸F-FDG=¹⁸F-fluorodeoxyglucose.

Table 1: Extrapulmonary localisations of sarcoidosis

Queste sono le possibili localizzazioni extrapolmonari della sarcoidosi, con la frequenza, i sintomi e la procedura per la diagnosi.

Löfgren syndrome



Hilar lymphadenopathy

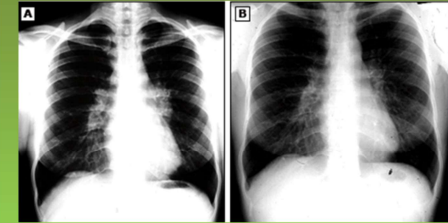


Acute polyarthritis
(usually ankles)



Erythema nodosum

A classic and **acute form** of presentation is Löfgren syndrome, characterized by the presence of erythema nodosum, polyarthralgia, and bilateral hilar adenopathy. It usually has a **good prognosis** with **complete resolution** within 2 years of presentation.



Sarcoidosis

Young woman with acute onset of erythema nodosum and no respiratory complaints. Left: The chest radiograph shows bilateral hilar adenopathy (Stage I). Right: A follow-up chest radiograph on no therapy is normal.

La **sindrome di Löfgren**, è considerata una sarcoidosi in forma acuta, benigna, caratterizzata dall'associazione di questa **linfadenopatia ilare**, non parenchimale, con l'**eritema nodoso** che è la lesione che abbiamo visto prima e delle localizzazioni **articolari**.

È tipicamente benigna e ha una prognosi buona, con completa risoluzione a due anni dalla presentazione senza terapia.

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva di questa malattia si fa con l'**istologia**: non esistono altri modi per fare diagnosi definitiva, e in questo caso è stata fatta una biopsia trans-bronchiale che ha evidenziato questi granulomi multipli tipici della sarcoidosi.

Causes of BHL (bilateral hilar lymphadenopathy)

Sarcoidosis
Infection, eg TB, mycoplasma
Malignancy, eg lymphoma, carcinoma, mediastinal tumours
Organic dust disease, eg silicosis, berylliosis
Extrinsic allergic alveolitis
Histocytosis X

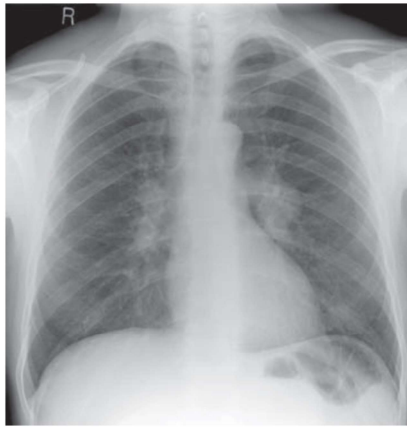


Fig 1. PA chest radiograph showing bilateral hilar lymphadenopathy. The important differentials for this appearance are: sarcoidosis, TB, lymphoma, pneumoconiosis and metastatic disease. This patient has sarcoidosis but there are no other stigmata (such as the presence of infiltrates, fibrosis and honeycombing) on this image.

La sarcoidosi entra in diagnosi differenziale con le linfadenopatie ilari, tra cui le più importanti sono le **neoplasie** ed i granulomi di origine **tuberculare** (soprattutto per l'iter terapeutico). Poiché la terapia standard per la sarcoidosi è la somministrazione di glucocorticoidi, e somministrarli a un paziente con tubercolosi è assolutamente da evitare, è importante fare una diagnosi differenziale tra granulomi tubercolari e sarcoidotici. Quindi anche dopo la eventuale positività dell'ACE che suggerisce la diagnosi di sarcoidosi, la diagnosi di tubercolosi rimane una possibilità ed una biopsia è necessaria.

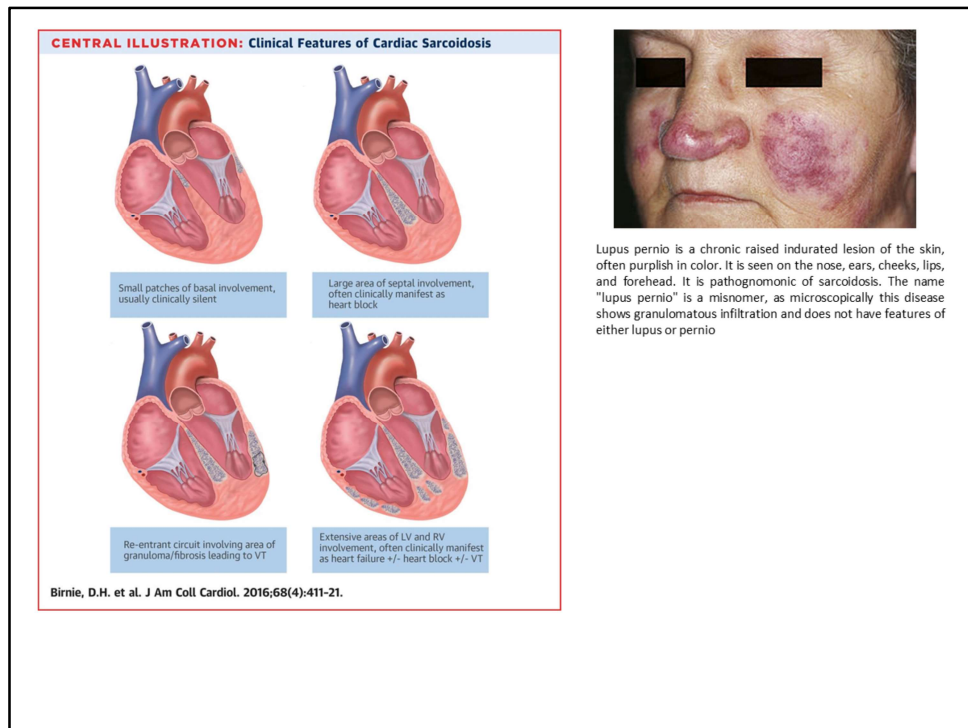
	Prevalence (%)	Symptoms	Investigations
Skin ⁴⁶	~15	Papules, nodules, plaques, scar sarcoidosis, lupus pernio, subcutaneous sarcoidosis	Biopsy (except for in lupus pernio)
Peripheral lymphadenopathy ¹²	10-20	Mostly cervical or supraclavicular; inguinal, axillary, epitrochlear, or submandibular lymph node sites also possible; painless and mobile	Biopsy
Eye ^{48,49}	10-30	Anterior, intermediate, or posterior uveitis; retinal vascular change; conjunctival nodules; lacrimal gland enlargement	Systematic ophthalmologist examination, slit-lamp examination, fluorescein angiography
Liver ⁴⁰	20-30	Often symptom-free; abnormal liver function tests in 20-30% of patients; hepatomegaly; rarely hepatic insufficiency, chronic intrahepatic cholestasis, or portal hypertension	Systematic liver function tests, abdominal echography and CT, biopsy recommended if moderate or severe abnormalities on liver tests
Spleen ⁹	~10	Splenomegaly; rarely, pain or pancytopenia; very rarely, splenic rupture	Echography and CT
Heart ^{40,41,42}	2-5	Atrioventricular or bundle branch block; ventricular tachycardia or fibrillation; congestive heart failure; pericarditis; impairment of sympathetic nerve activity; sudden death	Systematic electrocardiography, echocardiography, 24 h Holter monitoring, concentration of brain natriuretic peptide and pro-brain natriuretic peptide, MRI, perfusion scintigraphy, ¹⁸ F-FDG PET, imaging of sympathetic innervation, biopsy is rarely done
Nervous system ^{43,45}	~5	Facial nerve palsy, optic neuritis, leptomeningitis, diabetes insipidus, hypopituitarism, seizures, cognitive dysfunction, deficits, hydrocephalus, psychiatric manifestations, spinal cord disease, polyneuropathy, small-fibre neuropathy	CSF investigation, MRI, hormonal dose, electromyography, temperature-threshold testing; biopsy is rarely done
Kidney ⁴⁶	0.5-2	Rare symptoms; increased creatininemia sometimes associated with hypercalcaemia; nephrocalcinosis; kidney stones	Systematic renal tests, biopsy analysis
Parotitis ¹	4%	Symmetrical parotid swelling, Heerfordt's syndrome when associated with uveitis, fever, and facial palsy	--
Nose ²	0.5-6	Nasal stuffiness, nasal bleeding, crusting, anosmia	Sinus CT, rhinoscopy, biopsy
Larynx ²	0.5-1	Hoarseness, breathlessness, stridor, dysphagia	Laryngoscopy, biopsy
Bones ⁹	<5	Often asymptomatic; hands and feet classically most involved, also large bones and axial skeleton	Radiography, MRI, ¹⁸ F-FDG PET, sometimes biopsy is done
Skeletal muscles ⁴⁰	1	Proximal muscle weakness, amyotrophy, myalgia, intramuscular nodules	Creatine phosphokinase test, MRI, ¹⁸ F-FDG PET, electromyography, biopsy
Genitourinary tract ^{1,9}	--	All organs can be involved, including breast, uterus, epididymis, and testicle	Biopsy
Gastrointestinal tract ¹	1	Most often symptom-free, but the oesophagus, stomach, small intestine, and colon can be involved	Endoscopy, biopsy

CSF=cerebrospinal fluid. ¹⁸F-FDG=¹⁸F-fluorodeoxyglucose.

Table 1: Extrapulmonary localisations of sarcoidosis

THE LANCET SEMINAR | VOLUME 383, ISSUE 9923, P1155-1167, MARCH 29, 2014

Tornando alle manifestazioni extra polmonari della sarcoidosi... (slide doppia)



Localizzazione cardiaca e cutanea, della sarcoidosi. La prima coinvolge il setto interventricolare dapprima con i soli granulomi, poi con localizzazioni più estese che inducono difetti della conduzione (BAV), in seguito si possono vedere anche circuiti di rientro che portano a tachicardia ventricolare. Infine, per lesioni più estese, si possono avere combinazioni di scompenso cardiaco, tachicardia ventricolare e blocchi di conduzione.

Il lupus pernio (gelone) è patognomonic della sarcoidosi e consiste di una lesione cronica infiltrativa rilevata (nodulare) di naso, orecchie, guance, labbra e fronte spesso di colore purpureo.

Tests Blood: tESR, lymphopenia, LFT↑, serum ACE↑ in ~60% (non-specific), tCa²⁺, timmunoglobulins. **24h urine:** Ca²⁺↑. **Tuberculin skin test** is -ve in two-thirds; CXR is abnormal in 90%. **Stage 0:** normal. **Stage 1:** BHL. **Stage 2:** BHL + peripheral pulmonary infiltrates. **Stage 3:** peripheral pulmonary infiltrates alone. **Stage 4:** progressive pulmonary fibrosis; bulla formation (honeycombing); pleural involvement. **ECG** may show arrhythmias or bundle branch block. **Lung function tests** may be normal or show reduced lung volumes, impaired gas transfer, and a restrictive ventilatory defect. **Tissue biopsy** (lung, liver, lymph nodes, skin nodules, or lacrimal glands) is diagnostic and shows non-caseating granulomata. **Kveim tests** are now obsolete.

Bronchoalveolar lavage (BAL) shows tlymphocytes in active disease; tneutrophils with pulmonary fibrosis.

Ultrasound may show nephrocalcinosis or hepatosplenomegaly.

Bone X-rays show 'punched out' lesions in terminal phalanges.

CT/MRI may be useful in assessing severity of pulmonary disease or diagnosing neurosarcoidosis. **Ophthalmology assessment** (slit lamp examination, fluorescein angiography) is indicated in ocular disease.

2 ACE is also ↑ in: hyperthyroidism, Gaucher's, silicosis, TB, hypersensitivity pneumonitis, asbestosis, pneumocystosis.⁵⁸ ACE levels may help monitor sarcoidosis activity. ↑ACE levels in CSF help diagnose CNS sarcoidosis (when serum ACE may be normal).⁵⁸ ACE is *lower* in: Caucasians; and anorexia.⁵⁷

Il quadro ematochimico può mostrare diverse anomalie, nessuna delle quali però consente una diagnosi, vista la bassa specificità.

La radiografia indirizza il sospetto clinico e consente la stadiazione.

Le prove di funzionalità respiratoria indicano una insufficienza ventilatoria restrittiva.

La biopsia è l'unico elemento diagnostico.

Il BAL mostra aumento dei linfociti nella fase attiva della malattia e neutrofili in quella di fibrosi.

Ecografia: eventuale nefrocalcinosi o epatosplenomegalia.

Radiografia ossea: lesioni osteolitiche ad aspetto perforante nelle falangi terminali di mani e piedi.

CT o MRI per la diffusione della sarcoidosi polmonare o neurologica

Management^{53,54} ▶ Patients with BHL alone don't need treatment as most recover spontaneously. *Acute sarcoidosis*: Bed rest, NSAIDs.

Indications for corticosteroids:

- Parenchymal lung disease (symptomatic, static, or progressive)
- Uveitis
- Hypercalcaemia
- Neurological or cardiac involvement.

Prednisolone (40mg/24h) po for 4-6 wks, then ↓dose over 1yr according to clinical status. A few patients relapse and may need a further course or long-term therapy.

Other therapy: In severe illness, IV methylprednisolone or immunosuppressants (methotrexate, hydroxychloroquine, ciclosporin, cyclophosphamide) may be needed. Anti-TNFα therapy may be tried in refractory cases, or lung transplantation.

Prognosis 60% of patients with thoracic sarcoidosis resolve over 2yrs. 20% respond to steroid therapy; in the rest, improvement is unlikely despite therapy.²

TERAPIA

Quando è in **stadio I** e c'è la linfadenopatia ilare da sola non si fa terapia e c'è una buona probabilità di una guarigione spontanea.

In tutti gli altri casi la base della terapia è il **corticosteroide** per via sistemica a dosi antinfiammatorie. Si intende, facendo l'esempio del prednisolone (n.c. Deltacortene in commercio con formulazione da 5 o 25 mg) quelle da **25 mg (da 25 a 75 mg/die)**. Quelle da 5mg invece sono semplicemente dosi sostitutive: il nostro organismo produce circa 5-7,5mg di prednisone equivalente e se un paziente ha l'Addison riceve 5 mg o 5 mg + mezza al giorno, e queste dosi non hanno un potere antiinfiammatorio clinicamente rilevante.

Il protocollo comprende un ciclo di **4/6 settimane** di prednisolone a dosi intorno ai 40mg, con riduzione progressiva delle dosi in funzione dei sintomi del paziente. Alcuni pazienti ricadono e si deve riconsiderare un nuovo ciclo o una terapia a lungo termine. Altri farmaci possono essere considerati nei casi più gravi.

Prognosi:

60% guarisce in due anni, 20% risponde alla terapia (sintomatico, ma non curativo), il resto non migliora nonostante la terapia.

Interstitial lung disease (ILD)¹⁸

This is the generic term used to describe a number of conditions that primarily affect the lung parenchyma in a diffuse manner. They are characterized by chronic inflammation and/or progressive interstitial fibrosis, and share a number of clinical and pathological features. See Box and fig 1.

Clinical features Dyspnoea on exertion; non-productive paroxysmal cough; abnormal breath sounds; abnormal CXR or high resolution CT; restrictive pulmonary spirometry with ↓DLCO (p158).

Pathological features Fibrosis and remodelling of the interstitium; chronic inflammation; hyperplasia of type II epithelial cells or type II pneumocytes.

Classification The ILDs can be broadly grouped into three categories:

Those with known cause, eg

- Occupational/environmental, eg asbestosis, berylliosis, silicosis, cotton worker's lung (byssinosis)
- Drugs, eg nitrofurantoin, bleomycin, amiodarone, sulfasalazine, busulfan
- Hypersensitivity reactions, eg extrinsic allergic alveolitis
- Infections, eg TB, fungi, viral
- Gastro-oesophageal reflux

Those associated with systemic disorders, eg

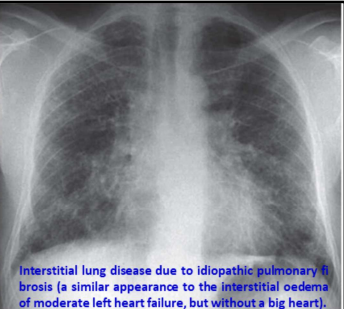
- Sarcoidosis
- Rheumatoid arthritis
- SLE, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome
- Ulcerative colitis, renal tubular acidosis, autoimmune thyroid disease

Idiopathic, eg

- Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF, p190)
- Cryptogenic organizing pneumonia
- Lymphocytic interstitial pneumonia

Causes of fibrotic shadowing on a CXR

Upper zone	Mid zone	Lower zone
• TB	• Progressive massive fibrosis (PMF)	• Idiopathic pulmonary fibrosis
• Extrinsic allergic alveolitis		• Asbestosis
• Ankylosing spondylitis		
• Radiotherapy		
• Sarcoidosis, histoplasmosis		



Interstitial lung disease due to idiopathic pulmonary fibrosis (a similar appearance to the interstitial oedema of moderate left heart failure, but without a big heart).

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

This is a type of idiopathic interstitial pneumonia. Inflammatory cell infiltrate and pulmonary fibrosis of unknown cause (also known as cryptogenic fibrosing alveolitis). The commonest cause of interstitial lung disease.

Symptoms Dry cough; exertional dyspnoea; malaise; weight loss; arthralgia.

Signs Cyanosis; finger clubbing; fine end-inspiratory crepitations.

Complications Respiratory failure; increased risk of lung cancer.

Tests Blood: ABG (P_{iO_2} ; if severe P_{iCO_2}); CRP; immunoglobulins; ANA (30% +ve), rheumatoid factor (10% +ve). CXR (Fig 1) Lung volume; bilateral lower zone reticulonodular shadows; honeycomb lung (advanced disease). CT shows similar changes to the CXR but is more sensitive and is an essential tool for diagnosis. Spirometry: Restrictive (p156); transfer factor. BAL (bronchoalveolar lavage) may indicate activity of alveolitis: lymphocytosis (good response/prognosis) or neutrophils and eosinophils (poor response/prognosis). ^{67}Ga -DTPA scan: (diethylene-triamine-penta-acetic acid) may reflect disease activity¹⁹. Lung biopsy may be needed for diagnosis. The histological changes observed on biopsy are referred to as *usual interstitial pneumonia* (UIP).

Management Best supportive care: oxygen, pulmonary rehabilitation, opiates, palliative care input. It is strongly recommended that high-dose steroids are NOT used except where the diagnosis of IPF is in doubt. All patients should be considered for current clinical trials or lung transplantation.¹⁸

Prognosis 50% 5yr survival rate (range 1-20yrs).

Malattia interstiziale cronica.

Sono patologie accomunate da **addensamenti parenchimali polmonari di tipo interstiziale, lineare o reticolare ma non alveolare**. Il quadro TC è il cosiddetto vetro smerigliato (ground glass): in questo caso dobbiamo pensare a un processo patologico che interessa interstizio e alveoli, ma non a partenza alveolare. Le prove di funzionalità respiratoria indicano un **difetto di tipo restrittivo**. Tipicamente, la sarcoidosi è uno di questi.

Queste sono le tre categorie di **cause**:

Con causa nota: cause occupazionali come asbestosi e silicosi ecc., alcuni farmaci (per esempio amiodarone), alcune infezioni croniche;

Associata a patologia sistemica: interessamento polmonare di malattie del connettivo (Lupus, AR ecc.) e della sarcoidosi sono frequenti.

Idiopatica: c'è poi questa patologia che deve essere sempre presa in considerazione, in quanto ha sopravvivenza a 5 anni del 50%, quindi con una prognosi molto severa, che è la **fibrosi polmonare idiopatica**. Questo quadro (in figura) ha talora un quadro simile ad un edema interstiziale di origine cardiaca (Rx e crepitii all'auscultazione), ma con un cuore non alterato.

Poiché il quadro polmonare può essere anche l'unica espressione di malattia del connettivo, il riscontro di questo quadro richiede anche una valutazione di tipo immuno/reumatologico.

La fibrosi polmonare avanzata è una potenziale indicazione al **trapianto di polmone**.

Talora, la prevalente localizzazione della fibrosi polmonare può essere suggerire la sua origine. Campi polmonari superiori (tubercolosi, sarcoidosi) o inferiori (asbestosi, fibrosi idiopatica).

GROUND GLASS OPACITIES

- common nonspecific finding
- decreased air content without totally obliterating the alveoli
- increased lung opacity not sufficient to obscure pulmonary vessels



Early



Dense

DDx

- Alveolitis or interstitial pneumonitis
 - Hypersensitivity pneumonitis
 - IPF
 - Sarcoidosis
- Pulmonary edema
- Resolving pneumonia/hemorrhage

Opacità a vetro smerigliato

Reperto comune indicante un ridotto contenuto aereo senza obliterazione degli alveoli, con aumentata opacità polmonare non sufficiente a nascondere i vasi polmonari

Diagnosi differenziale:

alveolite o polmonite interstiziale (polmonite da ipersensibilità, fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi)
edema polmonare
polmonite (o emorragia) in risoluzione