

Principi delle indagini respiratorie

Introduzione



Punti chiave

- **L'anamnesi dettagliata dovrebbe essere sempre il primo passo per la diagnosi.**
- **L'esame obiettivo fornisce indizi cruciali per approfondire la diagnosi con procedure più avanzate.**
- **Test di laboratorio microbiologici, istologici e citologici possono diagnosticare ed escludere un gran numero di malattie.**
- **Le prove di funzionalità respiratoria permettono di determinare la gravità, di monitorare la terapia e di fornire indicazioni diagnostiche.**
- **Tutta una serie di tecniche, radiologiche e non, permettono al medico di visualizzare problemi all'interno del torace e possono essere utilizzate come guida per le procedure più invasive.**

Le malattie respiratorie sono di origine molteplice, come è stato riportato in dettaglio nei precedenti capitoli del libro. La diagnosi e i controlli richiedono varie procedure di indagine, che dovrebbero essere applicate secondo una metodica di valutazione progressiva, appropriata ed efficace dal punto di vista dei costi.

Anamnesi

La raccolta attenta dell'anamnesi è sempre il primo passo diagnostico e rappresenta una modalità di approccio essenziale al paziente. Sintomi respiratori specifici comprendono la dispnea, suoni respiratori anomali (come sibili o stridore), raucedine, tosse con o senza produzione di espettorato, emottisi, russamento e dolore toracico. Ciascuno di essi può essere di inizio (acuto o cronico) e gravità differenti, isolato o combinato e talvolta accompagnato da sintomi generali della malattia, come febbre, perdita di peso, edema, sudorazioni notturne, nicturia o sonnolenza diurna.

Per alcuni ambiti patologici possono essere utili questionari specifici; per esempio in caso di malattie allergiche, occupazionali o di sospetta sindrome delle apnee del sonno.

Spesso la raccolta dell'anamnesi permette – o almeno suggerisce – la diagnosi prima degli accertamenti.

“

L'anamnesi accurata è sempre il primo passo diagnostico ed è un approccio essenziale al paziente

”

Esame obiettivo

L'esame obiettivo segue classicamente una sequenza: ispezione, palpazione (sentire con le mani) percussione e auscultazione (ascoltare con lo stetoscopio). L'ispezione può rivelare segni fisici importanti, come cianosi, tipo di respirazione anormale, dita a bacchetta di tamburo, deformità della gabbia toracica, edema, sindrome della vena cava superiore o sindrome di Horner. La percussione può rivelare aree di ottusità (per es. versamento pleurico) o iperrisonanza (per es. pneumotorace) e l'auscultazione può identificare suoni respiratori anormali, come sibili, rantoli, rumori da sfregamento pleurico, segni che sono caratteristici di malattie respiratorie particolari. La anamnesi e l'esame obiettivo provvedono gli indizi essenziali per la possibile malattia respiratoria sottostante, guidando la selezione dei metodi diagnostici appropriati: esami di laboratorio, prove di funzionalità respiratoria, tecniche radiologiche e/o procedure biotiche.

Metodi di laboratorio

Per la diagnosi di malattie respiratorie sono disponibili prove di laboratorio di routine su sangue e urine, numerose prove specifiche su sangue e altri test (tabella 1). L'esame dell'espettorato comprende l'esame batteriologico, la differenziazione cellulare, eosinofili compresi e la misura di vari mediatori dell'infiammazione. I gas o i condensati nell'espirato, come il monossido di carbonio e la frazione di ossido nitrico sono usati come marcatori dell'infiammazione e di altre malattie.

Test di microbiologia

I test di microbiologia hanno un ruolo essenziale nell'indagine diagnostica delle malattie respiratorie infettive causate da virus, batteri, funghi o parassiti. Essi comprendono l'esame dell'espettorato, spontaneo o indotto e di campioni acquisiti da tecniche biotiche invasive (discusse ulteriormente in seguito). Le tecniche batteriologiche standard di microscopia diretta e culturali sono spesso integrate da quelle di biologia molecolare (PCR) per determinare il DNA (o RNA) del microorganismo. Testare la suscettibilità all'agente antimicrobico è molto importante dal punto di vista clinico.

I test sierologici per confermare particolari infezioni comprendono l'identificazione degli antigeni batteriologici o virali rilevanti e la misura di anticorpi specifici, in particolare la dimostrazione della salita del titolo anticorpale. L'individuazione dell'antigene urinario può permettere la diagnosi rapida delle infezioni da pneumococco e legionella.

I virus respiratori possono essere posti in cultura utilizzando differenti materiali, più facilmente utilizzando tamponi nasali o faringei. I test sierologici permettono in generale solo una diagnosi retrospettiva; le immunoglobuline M specifiche possono essere di maggior valore diagnostico.

La diagnosi di laboratorio delle infezioni polmonari fungine è solitamente basata sull'isolamento dell'organismo dalle colture, dall'esame istologico e dai test sierologici, ma anche con la microscopia diretta dopo colorazioni speciali (per es. *Pneumocystis jirovecii*).

Le infezioni polmonari parassitarie possono essere identificate dall'esame microscopico di certi materiali, (per es. feci, sangue), test sierologici o istologici.

Esame istologico e citologico

L'istologia e la citologia giocano un ruolo centrale nella diagnosi di molte malattie respiratorie maligne e benigne, comprese le infezioni. A parte l'esame dell'espettorato, che può venire esaminato citologicamente, i campioni vengono acquisiti utilizzando varie tecniche biottiche (discusse ulteriormente in seguito) e sono inviati per la valutazione istologica e/o citologica.

Malattia	Test
Embolia polmonare	D-dimero
Enfisema ereditario	α_1 -antitripsina
Fibrosi cistica	Test genetici specifici
Cancro del polmone	Marcatori tumorali (per es. CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC)
Mesotelioma maligno	Marcatori Tumorali (mesotelina, osteopontina, fibulina)
Polmonite	Procalcitonina
Infezione tubercolare (latente)	Test cutaneo alla tuberculina, test di rilascio dell'interferone gamma
Dispnea non determinata	NT-proBNP (aumenta nello scompenso cardiaco)
Sarcoidosi	Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)	Anticorpi precipitanti specifici
Asma	Immunoglobuline E totali e specifiche, test cutanei con allergeni
Malattie eosinofile	Eosinofili
Collagenopatie	Test immunologici come il fattore reumatoide
Versamento pleurico	Proteine totali, LDH, glucosio, colesterolo ed altro nel versamento

Tabella 1 – Test di laboratorio specifici per alcune malattie respiratorie. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LDH: lattico deidrogenasi.

Le tecniche istopatologiche convenzionali sono spesso integrate dall'immunoistochimica usando marcatori specifici per la differenziazione di neoplasie gravi, così come il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule e il linfoma maligno. Inoltre i risultati dei test diagnostici molecolari possono avere implicazioni terapeutiche (il "bersaglio" del trattamento) e prognostiche importanti in certi tipi di cancro del polmone non a piccole cellule (per es. se sono presenti mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico, EGFR).

L'esame citopatologico è usato principalmente nella diagnosi di patologie maligne (per es. essudati maligni). La sua applicazione all'esame del liquido di broncolavaggio può essere utile per la diagnosi di alcune malattie interstiziali, come l'alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità), polmonite eosinofila, proteinosi alveolare e l'asbestosi. Infine l'esame autoptico del polmone può fornire informazioni importanti circa la malattia sottostante, ma al giorno d'oggi viene eseguito raramente.

Prove di funzionalità respiratoria

Le prove di funzionalità respiratoria hanno un loro ruolo clinico, le cui caratteristiche principali sono: la diagnosi, la valutazione della gravità, il monitoraggio della terapia e la valutazione della prognosi.

Spirometria

La spirometria (figura 1) è il test di funzionalità respiratoria più importante – misura la capacità vitale (VC) e il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1). Questo permette di discriminare le malattie respiratorie ostruttive e restrittive. Se il volume espiratorio viene misurato con l'integrazione elettrica del flusso delle vie aeree (usando uno pneumotocografo), possono essere registrate anche curve flusso – volume massimali. Questi test sono usati per

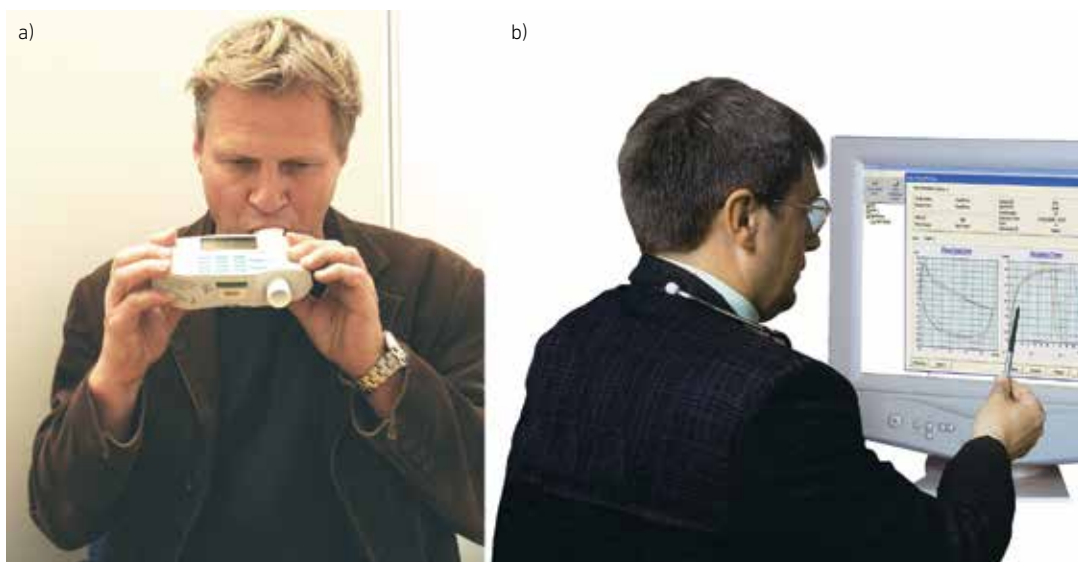


Figura 1 – a) Paziente che esegue la spirometria. b) Interpretazione delle curve spirometriche. Riprodotto da Garbe, 2010.

misurare gli effetti dei farmaci broncodilatatori sulla reversibilità dell'ostruzione ed anche per determinare la risposta ai test di provocazione bronchiale. I misuratori del picco di flusso che misurano il grado di broncocostrizione, fanno parte delle strumentazioni semplici utilizzabili dai pazienti al proprio domicilio.

Capacità polmonare e resistenza delle vie aeree

La capacità polmonare totale può essere determinata usando le tecniche di diluizione dei gas o la pletismografia corporea. Il secondo metodo permette di misurare anche le resistenze delle vie aeree. La tecnica dell'oscillazione forzata, che misura la resistenza totale del sistema respiratorio, ha il vantaggio che il paziente non deve svolgere manovre respiratorie specifiche.

Capacità di diffusione

La capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (conosciuto anche come fattore di trasferimento) viene di solito misurata con il test del respiro singolo e misura la funzione globale del polmone come scambiatore di gas.

Emogasanalisi

L'emogasanalisi arteriosa (ABG) misura la tensione di ossigeno (PaO_2) e quella di anidride carbonica (PaCO_2) nel sangue arterioso ed è uno dei test diagnostici più utili: il sangue può essere campionato direttamente dall'arteria, o se ne può effettuare una stima dal sangue capillare, per esempio, del lobo dell'orecchio riscaldato. La misura della ABG permette la diagnosi di ipossiemia (PaO_2 diminuita) con o senza ipercapnia (PaCO_2 aumentata), un indice sensibile di scambio polmonare dei gas inefficiente, che viene anche utilizzato per definire l'insufficienza respiratoria.

La misura della PaO_2 respirando ossigeno al 100% viene talvolta usata per stimare lo shunt anatomico destro – sinistro. La saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2) rappresenta la percentuale di siti di legame sulla molecola dell'emoglobina occupati dall'ossigeno e offre un metodo non invasivo per stimare l'ossigenazione del sangue arterioso; può essere misurata direttamente da un ossimetro con una sonda attaccata a un dito o al lobo dell'orecchio. La PaCO_2 può anche essere stimata in modo noninvasivo, utilizzando un elettrodo transcutaneo, ma tale sistema non è ancora utilizzato così ampiamente come l'ossimetro. La misura della ABG permette anche di valutare i disordini dell'equilibrio acido-base.

Test da sforzo cardiopolmonare

IL test cardiopolmonare da sforzo (CPET), con la determinazione della ventilazione al minuto, della frequenza cardiaca e respiratoria, il consumo di ossigeno e l'emissione di anidride carbonica, consente una misurazione obiettiva della capacità di sforzo

“
La HRCT ha
migliorato
considerevol-
mente la
diagnosi delle
interstiziopatie
polmonari
diffuse
”

(spiroergometria). I test più semplici impiegano le misurazioni della pressione parziale di ossigeno nel sangue capillare durante l'esercizio su ergometro o durante la prova del cammino limitata dai sintomi, come il "6-min shuttle walk test", con la misurazione della SaO₂ eseguita utilizzando l'ossimetro.

Valutazione della funzionalità dei muscoli respiratori

La funzionalità dei muscoli respiratori viene generalmente valutata misurando le pressioni massimali generate alla bocca durante sforzi inspiratori ed espiratori massimali contro l'occlusione delle vie aeree.

Controllo della ventilazione

I test sul controllo della ventilazione comprendono il metodo della ri-respirazione ipossica e quello della sospensione dell'ipossia. Più semplice, ma meno specifico, è la misura della pressione di occlusione alla bocca.

Diagnosi dei disturbi respiratori del sonno

La diagnosi dei disturbi respiratori del sonno richiede dei test speciali. Quello di riferimento è la polisonnografia, ma sono disponibili prove più semplici per scopi di screening (polisonnografia respiratoria).

Cateterizzazione del cuore destro

La cateterizzazione del cuore destro viene usata per la diagnosi differenziale dell'ipertensione polmonare.

Monitoraggio in terapia intensiva

La gestione dell'insufficienza respiratoria in terapia intensiva richiede, oltre il controllo frequente della ABG, la misurazione di numerosi parametri speciali (per es. volume corrente, pressioni inspiratorie ed espiratorie); questi ultimi, nei pazienti ventilati meccanicamente, vengono spesso misurati automaticamente dal ventilatore.

Tecniche radiologiche

Radiologia del torace

La radiografia del torace (X-ray) è una parte essenziale dell'esame diagnostico (e del monitoraggio) e il primo passo della valutazione radiologica dei pazienti nei quali si sospetti una patologia respiratoria. La radiografia digitale moderna offre un'immagine di alta qualità, con la potenziale riduzione della dose di radiazioni.

Tomografia assiale computerizzata

La tomografia assiale computerizzata (CT) del torace è la seconda modalità radiologica per importanza in medicina respiratoria, permettendo una visualizzazione più dettagliata delle strutture toraciche rispetto alla radiografia. Viene spesso effettuata con mezzo di contrasto endovenoso (in casi sospetti di embolia polmonare, per esempio).

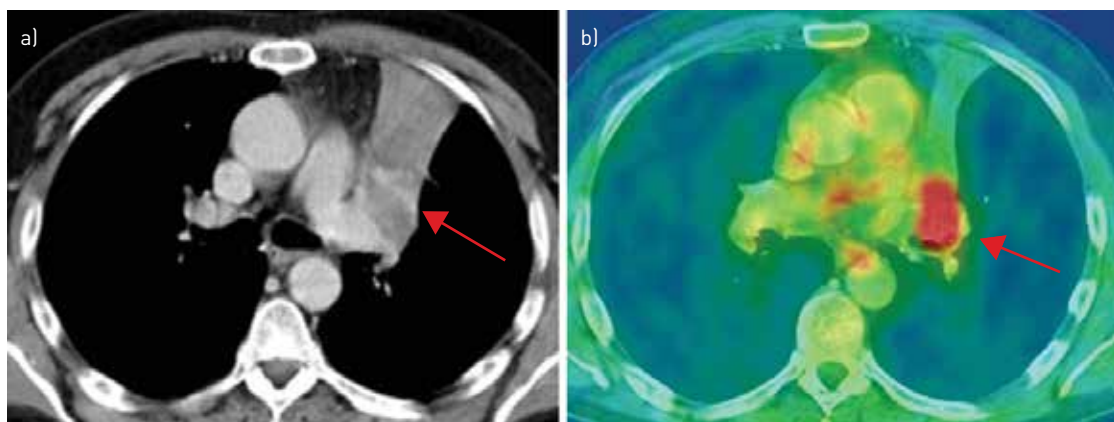


Figura 2 – a) Tomografia assiale computerizzata (CT) che mostra un tumore nella regione mediale (freccia) del polmone sinistro con atelettasia (collasso) post stenotica del lobo superiore sinistro. Riprodotta da De Wever et al., 2011.

La CT è utile per guidare le tecniche di ago aspirazione di lesioni polmonari periferiche. La CT ad alta risoluzione (HRCT) ha migliorato considerevolmente la diagnosi delle interstiziopatie diffuse. La CT a basse dosi viene utilizzata nei controlli seriat per individuare forme precoci di cancro del polmone. Può essere utilizzata per eseguire la broncoscopia virtuale e l'angiografia, che però non sono divenute di routine. La CT, in combinazione con la tomografia a emissione di elettroni (PET) viene impiegata principalmente per la stadiazione del cancro del polmone e altre patologie maligne e per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne (figura 2). La CT/HRCT ha sostituito quasi completamente la broncografia nella diagnosi delle bronchiectasie.

Angiografia polmonare e bronchiale

L'angiografia polmonare e bronchiale (insieme con l'embolizzazione dell'arteria bronchiale, per la terapia dell'emottisi) sono tecniche invasive per evidenziare i vasi e vengono impiegate solo se le tecniche meno invasive (CT con il contrasto/risonanza magnetica nucleare, MRI) siano insufficienti o necessitino di conferma.

Fluoroscopia

La fluoroscopia (una tecnica radiologica che permette di visualizzare direttamente i movimenti respiratori) è utilizzata principalmente per guidare la biopsia delle lesioni polmonari periferiche e per la diagnosi differenziale nel caso di diaframma sopraelevato.

Risonanza magnetica nucleare

La MRI offre il vantaggio di evitare le radiazioni. Le sue principali indicazioni sono la visualizzazione dei grandi vasi e del cuore, ma si rivela anche utile nel caso di sospetta invasione tumorale del mediastino e della parete toracica.

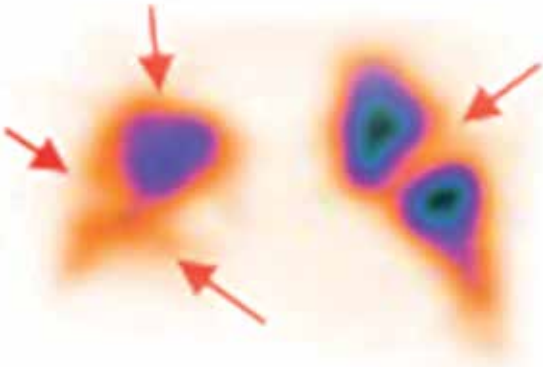


Figura 3 – Scintigrafia perfusionale che mostra aree multiple con perfusione assente (freccette) in un paziente con embolia polmonare. Riprodotto da: BAJC, 2012.

Ecografia a ultrasuoni

L'ecografia è diventata una tecnica radiologica importante. I suoi vantaggi sono l'assenza di radiazioni, il basso costo e la mobilità. Può essere usata nello studio dei versamenti pleurici (può costituire anche una guida per la toracentesi), ma anche negli ispessimenti pleurici, nelle anomalie della gabbia toracica, per la diagnosi di pneumotorace e per la biopsia di lesioni adiacenti alla gabbia toracica. Una sua applicazione speciale è l'ecografia endobronchiale (EBUS), che può essere utilizzata per visualizzare linfonodi mediastinici e lesioni parenchimali polmonari. Il suo impiego più importante è il campionamento di linfonodi nell'ambito della stadiazione del tumore del polmone, ove l'EBUS ha rimpiazzato largamente la mediastinoscopia. L'ecocardiogramma permette il controllo non invasivo dell'ipertensione polmonare, anche se può essere necessaria la cateterizzazione del cuore destro per la diagnosi finale.

Tecniche di medicina nucleare

Le tecniche di medicina nucleare comprendono la scintigrafia ventilatoria e perfusionale, che sono indicate principalmente nella diagnosi di embolia polmonare (figura 3), ma anche per studi sulla funzionalità polmonare regionale, per es. per prevedere la funzionalità respiratoria residua prima dell'esecuzione della chirurgia toracica. La scintigrafia inalatoria può essere usata per studiare la clearance mucociliare.

Tecniche biottiche invasive

L'endoscopia e le tecniche biottiche sono uno strumento essenziale per molte patologie respiratorie, quando gli accertamenti clinici e di laboratorio più semplici non sono stati in grado di fornire la diagnosi. I risultati delle biopsie dipendono pesantemente dalla qualità dell'esame patologico e microbiologico.

Broncoscopia

Il metodo endoscopico più importante in medicina respiratoria è la broncoscopia; per

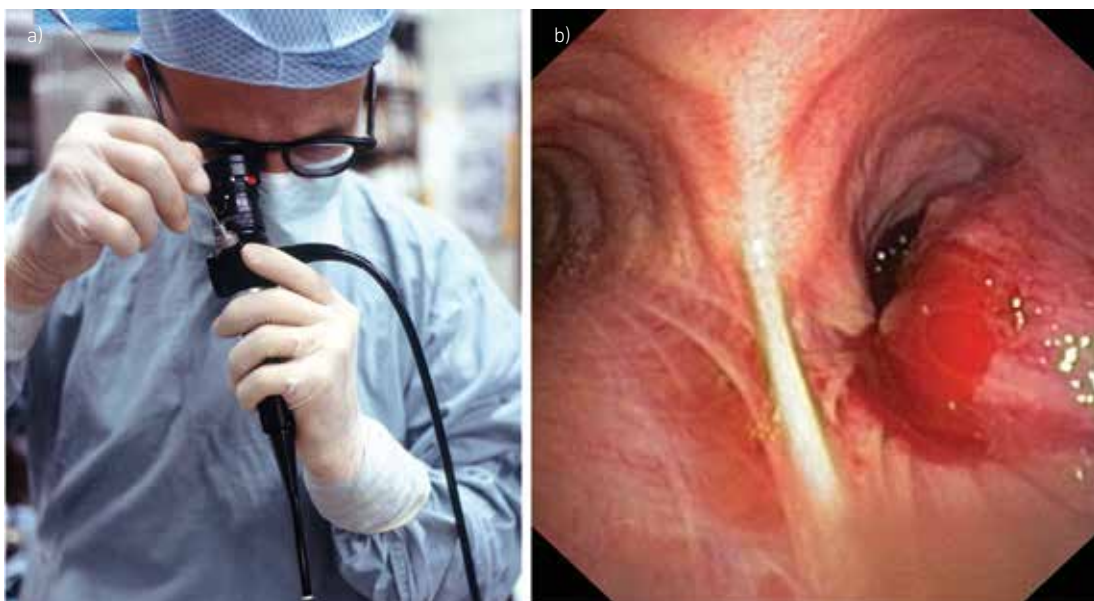


Figura 4 – a) Ago aspirato transbronchiale durante fibrobroncoscopia. b) La fibrobroncoscopia mostra un tumore che ostruisce quasi completamente il bronco principale destro, indicandone l'ineroperabilità a causa della sua localizzazione. Riprodotto da Herth, 2011.

scopi diagnostici viene eseguita quasi esclusivamente con un broncoscopio flessibile in video endoscopia, previa anestesia locale (figura 4). La broncoscopia si associa a pochissime complicazioni.

La procedura permette non solo l'ispezione delle vie aeree, con la raccolta di campioni, ma facilita anche l'ago aspirazione transbronchiale (TBNA) di linfonodi, di materiale da lesioni periferiche con cateteri speciali e "spazzole" o biopsia polmonare transbronchiale (TBLB) con "forcipi", spesso sotto guida di EBUS o fluoroscopia. Una tecnica più elaborata di guida per il broncoscopista verso piccole lesioni è la navigazione elettromagnetica.

Lavaggio broncoalveolare

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) prevede l'instillazione di soluzione fisiologica attraverso il broncoscopio, per raccogliere campioni per indagini di tipo citologico o microbiologico. Viene utilizzato principalmente nelle interstiziopatie polmonari e nelle infezioni delle vie aeree inferiori, dato che permette di raccogliere facilmente materiale dal polmone periferico.

Autofluorescenza e "imaging a banda stretta"

L'autofluorescenza e "l'imaging a banda stretta" possono essere utili nell'identificazione di lesioni precancerose e di tumori in fase precoce localizzati nell'albero bronchiale.

Ago biopsia percutanea

L'ago biopsia percutanea (o transtoracica) è utilizzata principalmente per studiare le lesioni polmonari periferiche quando la broncoscopia sia negativa. È eseguita sotto guida fluoroscopica, o, preferibilmente, CT. Quando le lesioni sono adiacenti alla parete toracica, può essere usata anche la guida degli ultrasuoni.

Toracentesi e pleuroscopia (toracoscopia medica)

La toracentesi (con aspirazione di liquido pleurico o a caduta) è una procedura eseguita frequentemente nei versamenti pleurici, preferibilmente sotto guida ultrasonica, almeno quando il versamento è piccolo. Le procedure biottiche addizionali, come la ago biopsia della pleura o la pleuroscopia (toracoscopia medica), possono rendersi necessarie per confermare o escludere forme maligne o la tubercolosi in caso di versamento.

Metodi chirurgici

I metodi diagnostici chirurgici comprendono la mediastinoscopia e la tecnica della chirurgia toracica video assistita (VATS), minimamente invasiva. La mediastinoscopia viene impiegata per la biopsia di linfonodi mediastinici (se la TBNA è negativa). La VATS ha pressoché completamente sostituito la chirurgia a cielo aperto nella diagnosi delle lesioni intratoraciche (comprese le interstiziopatie), nelle quali l'eziologia rimanga incerta dopo le procedure meno invasive, indicate in precedenza.

Lecture ulteriori



- Bajc M. Potential of hybrid V/P SPECT-low-dose CT in lung diagnostics. *Breathe* 2012; 9: 49–60.
- De Wever W, Coolen J, Verschakelen JA. Imaging techniques in lung cancer. *Breathe* 2011; 7: 338–346.
- Garbe B. Achieving quality spirometry in the office. *Breathe* 2010; 6: 211–219.
- Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, et al., eds. *Respiratory Medicine*. 3rd Edn. Edinburgh, Saunders Elsevier Science, 2003.
- Herth FJF. Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *Breathe* 2011; 7: 324–337.
- Loddenkemper R, Séverin T, Eiselé J-L, et al. HERMES: a European core syllabus in respiratory medicine. *Breathe* 2006; 3: 59–69.
- Mason RJ, Broaddus VC, Martin T, et al. eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th Edn. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010.
- Palange P, Simonds AK, eds. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 1st Edn. Sheffield, European Respiratory Society, 2010.