

## Cursul I

### ASTMUL BRONȘIC

Rezumat. Definiție. Prevalență și etiologie. Patogenie. Factori de risc. Anatomie patologică. Fiziopatologie. Clinica astmului. Diagnostic pozitiv. Diagnostic diferențial.

#### Dr. Olimpia NICOLAESCU

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

șef de secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (București)

**REZUMAT.** Astmul este o importantă cauză de incapacitate de muncă, de deces și de costuri economice. Incidența sa este în creștere peste tot în lume, cu un număr de bolnavi estimat la 300 de milioane. Se cunoaște astăzi faptul că astmul este o boală inflamatorie cronică în care sunt implicate o serie de celule și de mediatori. Cele mai importante celule implicate sunt celulele dendritice și celulele Th2 CD4 care acționează prin producerea de citokine. Eliberarea repetată a acestor citokine alterează structura și funcția căilor aeriene. Modificările structurale, caracterizate ca “remodelare”, sunt recunoscute actual ca potențial ireversibile.

Abordarea diagnosticului, a monitorizării și a tratamentului astmului s-a modificat ca răspuns al recunoașterii sale ca inflamație cronică punctată de exacerbări intermitente. Terapiile de care dispunem sunt eficiente în controlul astmului, cu condiția deplinei angajări a pacientului în îngrijirea sa.

Înainte de apariția unei terapii curative, numai asocierea dintre medicația anti-inflamatorie și cea bronhodilatatoare, cuplată cu măsuri de reducere a expunerii poate reduce costurile bolii pentru indivizii afectați. Corect aplicate, aceste măsuri pot reduce costurile și consecințele pentru societate în ansamblul ei. Înainte însă de a lua cele mai eficiente și economice măsuri de prevenire a astmului, trebuie să înțelegem mai bine cum interferă genotipul și factorii de mediu la inițierea și progresia acestei boli.

## DEFINIȚIE

Astmul bronșic este o boală **inflamatorie** cronică a căilor aeriene caracterizată prin creșterea răspunsului tractului respirator la o multitudine de stimuli.

Se caracterizează din punct de vedere fiziologic prin îngustarea căilor aeriene cu limitarea debitului aerian iar clinic prin dispnee paroxistică, tuse și wheezing, în special noaptea sau dimineața devreme, care **se pot remite** spontan sau ca rezultat al terapiei.

Este o boală **episodică** cu exacerbări acute, de regulă de scurtă durată (minute, ore), ce alternează cu perioade asimptomatice, în care pacientul pare complet recuperat.

## PREVALENȚĂ ȘI ETIOLOGIE

Astmul bronșic este una dintre cele mai frecvente boli cronice afectând  $\approx 300$  de milioane de oameni. Prevalența sa în țările dezvoltate a crescut în ultimii 30 de ani, ajungând actual la valori de  $\approx 10-15\%$  la adulți și  $\approx 15\%$  la copii. În România prevalența este de 5-7%. Creșterea incidenței astmului este asociată creșterii prevalenței atopiei și a altor boli alergice, fapt ce conduce la ideea că o bună parte dintre astmatici au o predispoziție genetică. Cei mai mulți pacienți din țările dezvoltate sunt atopici, cu o sensibilizare alergică la praful de casă a cărui componentă principală este *Dermatophagoides pteronyssinus*. Astmul apare astfel ca o boală heterogenă din punct de vedere etiologic în care factorii genetici (atopia) și factorii de mediu precum virusurile, alergenii, expunerea profesională contribuie la inițierea și perpetuarea bolii. Evoluția astmului este influențată și de efectele tutunului asupra plămânului; drept urmare, istoria naturală a bolii este mai dificil de precizat la adult.

Astmul bronșic se întâlnește la toate vârstele, predominant la cele tinere: aproape jumătate din cazuri se diagnostichează înainte de 10 ani, cu un maxim la 3 ani. Raportul bărbați/femei este de 2/1 în copilărie și se egalizează în jurul vârstei de 30 de ani. Urmărind prin studii de lungă durată copiii astmatici până la vârsta de 40 de ani s-a constatat că unii dintre aceștia devin asimptomatici la adolescență dar boala poate reveni la vârsta de adult, în special la cei cu simptome persistente și astm sever. Adulții cu astm, în special cei cu debut la maturitate, rar devin asimptomatici.

Decesele prin astm sunt rare și au scăzut în țările dezvoltate în ultimele decenii. Creșterea mortalității prin astm înregistrată în unele țări la nivelul anilor 1960 a fost asociată cu creșterea utilizării excesive a  $\beta_2$ -agoniștilor cu durată scurtă de acțiune. Pe de altă parte există acum dovezi convingătoare că extinderea utilizării corticosteroizilor inhalatori la bolnavii cu astm bronșic persistent a dus la scăderea numărului de decese. În concluzie, riscurile majore de deces prin astm sunt reprezentate de controlul deficitar al bolii cu utilizarea frecventă a bronhodilatatoarelor inhalatorii, lipsa corticoterapiei inhalatorii și repetatele internări în spital în stare critică.

## PATOGENIE

Astmul bronșic apare ca urmare a **persistenței inflamației subacute** la nivelul căilor aeriene. Chiar și la bolnavii asimptomatici, căile aeriene pot fi edemațiate și infiltrate cu eozinofile, neutrofile și limfocite, cu sau fără creșterea conținutului de collagen al membranei bazale epiteliale. Inflamația se reduce în urma tratamentului cu corticosteroizi inhalatori.

Particularitățile fiziologice și clinice ale astmului bronșic derivă din interacțiunea dintre celulele inflamatorii locale, cele care infiltrează epitelul căilor aeriene și mediatorii inflamației.

Celulele inflamatorii care intervin în patogenia astmului bronșic sunt **celulele mastocitare, macrofagele și celulele dendritice, eozinofilele, limfocitele T-CD4, celulele structurale** (celulele epiteliale ale

mucoasei respiratorii, fibroblaștii, fibrele musculare netede bronșice) și **neutrofilele**. Fiecare dintre aceste tipuri de celule pot să contribuie cu mediatori și citokine pentru a iniția și amplifica atât răspunsul inflamator acut cât și modificările patologice pe termen lung.

Deși s-a acordat cea mai mare atenție modificărilor inflamatorii acute prezente în astm, nu trebuie pierdut din vedere faptul că astmul se caracterizează de fapt prin inflamație cronică, în care fenomenele inflamatorii persistă ani de zile la cea mai mare parte dintre pacienți.

Numeroși mediatori implicați în astm (histamina, leucotrienele, prostanoizii, PAF-ul, chininele, endotelinele, oxidul nitric, citokinele, chemokinele, factorii de creștere, etc), pot fi făcuți responsabili, prin efectele lor, de simptomatologia și evoluția astmului. Mediatori precum histamina, prostaglandinele, cistenil-leucotrienele produc contracția mușchilor netezi, cresc secreția de mucus la nivelul căilor aeriene și atrag alte celule inflamatorii. Deoarece fiecare mediator are numeroase efecte care se intrică, rolul individual al fiecăruia în fiziopatologia astmului este încă neclar.

## FACTORI DE RISC

Factorii de risc pentru astm pot fi clasificați în **factori legați de gazdă**, care protejează sau predispun individul la astm, și **factori de mediu**, care influențează susceptibilitatea de a dezvolta astm la indivizii predispuși, precipită exacerbarile de astm și/sau persistența simptomelor.

### 1. Factori legați de gazdă

Predispoziția genetică. Nu există nicio îndoială asupra faptului că astmul bronșic are o puternică componentă familială; statistic incidența familială a bolii oscilează între 40-65% la alergici, față de 7-27% la martorii non-alergici. Se știe astăzi că astmul este o boală poligenică și că severitatea sa este determinată genetic. Au fost descrise gene implicate în atopie, creșterea nivelului de IgE și hiperreflectivitatea bronșică.

Atopia reprezintă factorul major de risc pentru astm, indivizii non-atopici având un risc scăzut de a dezvolta această boală. Se definește ca producția determinată genetic a unei cantități crescute de IgE, ca răspuns la contactul cu alergenii din mediu, fenomen controlat de limfocitele T și B. Epiteliul căilor aeriene și submucoasa conțin celule dendritice care captează și procesează antigenul. După transformarea lui imunogenă, aceste celule prezintă antigenul astfel prelucrat celulelor Th0 (virgine sau naive) și în prezența IL-4 aceste celule se transformă în limfocite Th2. Limfocitele Th2 determină limfocitele B să producă IgE. Odată sintetizate și eliberate de limfocitele B, IgE circulă în sânge până când se atașează de receptorii cu afinitate înaltă ai mastocitelor și de cei cu afinitate joasă ai bazofilelor. Manifestările clinice ale atopiei sunt: dermatita atopică, rinita alergică, conjunctivita alergică, alergiile alimentare, astmul bronșic alergic.

Hiperreflectivitatea căilor aeriene este răspunsul bronhoconstrictor exagerat, determinat genetic, al unor indivizi la diverși stimuli fizici, chimici sau imunologici. O genă care guvernează hiperreflectivitatea bronșică este localizată lângă locusul major care reglează nivelul seric al IgE pe cromozomul 5q.

Sexul. Prevalența astmului la copii este mai mare la băieți decât la fete. Mai multe fete decât băieți dezvoltă astm în cursul pubertății, ajungând ca prevalența astmului la adult să fie mai mare la femei decât la bărbați. Astmul la aspirină este mai frecvent la femei.

## 2. Factori de mediu intern și extern („triggeri”)

Sunt de două tipuri: **inductori** (induc inflamația bronșică) - alergeni, iritanți chimici, agenți farmacologici, infecții virale, dieta, fumatul și **incitatori** (precipită obstrucția acută) - exercițiul fizic, aerul rece, stresul, factorii hormonal, refluxul gastro-esofagian.

Alergenii (casnici, de mediu). Alergenele în astmul bronșic sunt de regulă pneumalergene (alergene aeropurtate), cele mai importante dintre ele fiind: polenurile, sporiile unor ciuperci, acarienii din praful de casă, părul și scuamele unor animale (pisica, hamsterii, hrana peștilor din acvarii, animalele de laborator, etc.) și mucegaiurile. Praful de casă este un amestec de antigene dintre care se detașează ca importanță pulberile de acarieni (*Dermatophagoides pteronyssimus*). Pentru a induce o stare de sensibilizare acești alergeni trebuie să fie suficient de abundenți pentru o perioadă considerabilă de timp. Odată sensibilizarea produsă, pacientul poate prezenta un răspuns acut la câteva minute de la contactul cu antigenul.

Astmul alergic este cel mai adesea sezonier și se întâlnește în special la copii și la adulții tineri. Expunerea la antigen produce o reacție imediată tipică în care obstrucția căilor aeriene se produce în câteva minute și apoi se remite. Pentru 30-50% dintre bolnavi, un al doilea episod de bronhoconstricție, așa numita reacție tardivă, apare cu 6-10 ore mai târziu. Mecanismul prin care un alergen inhalat provoacă un episod acut de astm depinde de interacția antigen-anticorp ce are loc la suprafața mastocitelor pulmonare, având drept consecință generarea și eliberarea mediatorilor hipersensibilității imediate.

Stimuli farmacologici. Drogurile mai frecvent implicate în inducerea episoadelor acute de astm sunt: aspirina, coloranții, antagoniștii  $\beta$ -adrenergici, inhibitorii angiotensin-convertazei, agenții sulfitei.

Mecanismul prin care *aspirina* provoacă bronhospasmul este reprezentat de un defect genetic de ciclooxigenază tip 1 cu orientarea metabolismului acidului arahidonic pe calea lipooxigenazei, fapt ce declanșează o producție crescută de cistenil-leukotriene. Acestea activează celulele mastocitare, activare ce are drept consecință creșterea bronhoconstricției. Și alte droguri anti-inflamatorii nesteroidiene inhibă ciclooxigenaza: indometacina, fenoprofenul, naproxenul, zomepirac sodium, ibuprofenul, acidul mefenamic, fenilbutazona, generând aceleași efecte. Astmul la aspirină se poate asocia cu: urticarie, edem Quincke, colaps vascular, rinite persistente alergice, polipoză nazală. Reacțiile adverse la aspirină pot fi inhibitate prin utilizarea inhibitorilor de leukotriene sau antagoniștii ai receptorilor.

Antagoniștii  $\beta$ -adrenergici produc de regulă obstrucția căilor aeriene la astmatici, precum și la persoanele cu hiperreactivitate bronșică, motiv pentru care trebuie evitate la aceste persoane. Chiar și utilizarea locală a  $\beta$ -blocanților în ochi pentru tratamentul glaucomului poate agrava astmul.

Inhibitorii enzimei de conversie se contraindică teoretic la astmatici deoarece inhibă metabolizarea kininelor, care sunt bronhoconstrictive. Totuși, ei provoacă rar agravarea astmului, iar tusea caracteristică pe care o pot induce nu este mai frecventă decât la non-astmatici.

Agentele sulfitei, larg utilizați în industria alimentară și farmaceutică ca agenți conservanți și dezinfectanți, pot să producă bronhospasm la indivizii sensibilizați. Expunerea urmează de regulă ingestiei de mâncăruri și băuturi care conțin acești compuși: salate, fructe proaspete, cartofi, pește, vin. Au fost raportate exacerbări ale astmului și după utilizarea altor preparate ce conțin compuși sulfitei: soluții topice oftalmice, glucocorticoizi intravenoși și unele soluții cu substanțe bronhodilatatoare ce se administrează prin inhalare.

Poluarea atmosferică este dependentă de regulă de climat, care prin variațiile de temperatură, umiditate, presiune atmosferică, permite concentrarea poluanților atmosferici și a antigenelor. În centrele puternic industrializate și intens populate există o concentrație mai mare a poluanților și antigenelor datorită unor inversiuni termice și a altor factori ce produc mase stagnante de aer. Poluanții atmosferici cei mai frecvent incriminați în producerea bronhospasmului sunt: ozonul, bixidul de azot și cel de sulf.

Creșterea concentrației sezoniere de antigene aerogene cum este polenul conduce la creșterea numărului de spitalizări la astmatici și a deceselor.

Astmul bronșic profesional reprezintă o importantă problemă de sănătate publică și crizele de dispnee expiratorie pot să apară ca urmare a utilizării unui mare număr de compuși folosiți în variate ramuri industriale. Aproximativ 300 de substanțe au fost asociate astmului bronșic profesional, ele putând fi clasificate în 2 grupe: compuși cu greutate moleculară mare care induc astmul prin mecanisme imunologice, și compuși cu greutate moleculară mică ce servesc ca haptene sau care pot elibera substanțe bronhoconstrictive. Cei mai importanți compuși ce fac parte din prima grupă sunt: prafurile vegetale sau de lemn (stejar, cedru, grâu, făină, boabe de cafea verde, semințe de ricin, etc.), agenți farmacologici (antibiotice, piperazină, cimetidină, etc), enzime biologice (detergenți, enzime pancreatice și *Bacillus subtilis*), prafuri, seruri și secreții animale și ale insectelor (ex: animale de laborator, pui, raci, creveți, stridii, muște, albine și molii). Din grupa compușilor cu greutate moleculară mică cel mai frecvent implicați în producerea bronhospasmului sunt: sărurile metalice (platină, crom, vanadium și nichel), produsele chimice și plastice (toluen-diizocianatul, anhidrida acidului ftalic, anhidrida trimelitică, persulfatii, etilendiamina, para-fenilendiamina, azidocarbonamidele, variați coloranți, formaldehida).

Din punct de vedere clinic astmul bronșic profesional are o evoluție ciclică. Bolnavii au o stare bună când ajung la lucru, simptomele apar la sfârșitul programului, progresează după părăsirea locului de muncă și apoi regresează. În concedii și în weekend-uri pacienții au o stare bună.

Infecțiile. Virusurile respiratorii sunt factorul etiologic major al exacerbărilor acute. Virusurile implicate sunt: pentru copiii mici - virusul sincițial respirator și parainfluenza, iar pentru adulți și copii mari – rinovirusurile și virusul influenza. Mecanismele prin care aceste virusuri produc exacerbările nu sunt complet cunoscute. S-a observat însă un răspuns inflamator crescut la nivelul căilor aeriene, manifestat prin creșterea numărului de neutrofile și eozinofile. Producția tipului I de interferon la nivelul celulelor epiteliale bronșice ale astmaticilor este redusă, fapt ce are drept urmare creșterea susceptibilității la infecțiile virale și un răspuns inflamator mai important.

Dieta are un rol controversat. S-a observat că dietele sărace în antioxidanți precum vitaminele C și A, magneziu, seleniu, lipide omega-3-polinesaturate (ulei de pește) precum și dietele cu un conținut crescut de sodiu și lipide omega-6-polinesaturate sunt asociate cu un risc crescut de astm. Aceste observații nu au fost confirmate și de studii experimentale. Obezitatea este de asemenea un important factor independent de risc pentru astm, în special la femei, printr-un mecanism necunoscut însă.

Fumatul accelerează declinul funcțiilor pulmonare la bolnavul astmatic, crește severitatea astmului, face pacienții mai puțin responsivi la tratamentul cu corticoizi inhalatori și sistemici și reduce șansele bolnavului de a putea fi controlat cu terapia uzuală.

Efortul fizic. Severitatea bronhospasmului este determinată de nivelul realizat al ventilației și de temperatura și umiditatea aerului inspirat: cu cât mai ridicată este ventilația și mai scăzută temperatura aerului, cu atât mai important este bronhospasmul. Drept urmare, în aceleași condiții de inspirație, alergatul produce crize mai severe decât plimbatul, datorită costului mai crescut al ventilației. Aerul rece incită bronhospasmul, în timp ce inhalarea de aer cald și umed îl diminuează. În consecință, activități sportive cum ar fi hocheiul, patinajul, skiul (ventilație mare în aer rece) sunt mult mai incitante pentru astm decât înotul într-o piscină acoperită și încălzită (ventilație relativ scăzută în aer umed). Mecanismul este legat de hiperemia termică și de congestia microvasculaturii din peretele bronșic. Bronhospasmul poate fi prevenit prin administrarea prealabilă a unui  $\beta$ 2-agonist și/sau antileukotriene, sau mai bine, printr-un tratament regulat cu corticoizi inhalatori, care reduc celulele mastocitare necesare acestui tip de răspuns.

Stresul emoțional poate să conducă la exacerbări ale astmului, atât la copii cât și la adulți. Exprimarea unor stări emoționale extreme (râsul, țipătul, furia, spaima) pot provoca hiperventilație cu hipocapnie,

cea ce cauzează bronhospasm. Atacurile de panică, rare dar nu excepționale la pacientul astmatic, pot produce efecte similare. Cu toate acestea, este important de reținut că astmul bronșic nu este o boală psihosomatică, iar rolul care se atribuie stresului este de multe ori exagerat și excesiv.

Factorii hormonal. Unele femei prezintă înrăutățirea premenstruală a astmului, severă de multe ori. Mecanismele par a fi legate de scăderea progesteronului, fapt ce are drept consecință ameliorarea clinică în astfel de situații în urma tratamentului cu doze mari de progesteron sau de factori stimulatori ai gonadotrofinelor. Tireotxicoza și hipotiroidismul pot de asemenea înrăutăți astmul, deși nici în acest situații mecanismul nu este complet elucidat.

Refluxul gastroesofagian este frecvent la astmatici și este exacerbă ca urmare a tratamentului cu bronhodilatatoare. În timp ce refluxul acid poate reprezenta un trigger pentru reflexul de bronhoconstricție, produce rar simptome la astmatici, motiv pentru care terapia anti-reflux nici nu este benefică, nici nu se indică.

## ANATOMIE PATOLOGICĂ

Aspectul anatomo-patologic a fost descris în principal la pacienții decedați în stare de rău astmatic; se consideră însă că patologia cazurilor nefatale este similară.

La macroscopie plămânul apare hiperinflătat, cu mici zone de atelectazie și cu numeroase dopuri gelatinoase, aderente, ce obstruează bronhiile.

Prin examen microscopic se evidențiază: îngroșarea pronunțată a membranei bazale a epitelului bronșic, edem și infiltrat inflamator în peretele bronșic cu predominanța eozinofilelor care formează 5-50% din celulele inflamatorii, hiperplazia celulelor mucipare și a glandelor submucoase, hipertrofia mușchilor netezi bronșici, ca urmare a unei bronhoconstricții prelungite. Hiperplazia celulelor mucipare ale epitelului bronșic (goblet) și a glandelor submucoase conduce la acumularea de mucus în lumenul bronșic. Mucusul, structurat macroscopic ca dopuri gelatinoase conține fragmente de epiteliu exfoliat, constituite sub forma spiralelor Curschmann, numeroase eozinofile și cristale Charcot-Leyden (colecție de cristaloizi rezultați din membrana eozinofilelor).

Aceste modificări patologice se întâlnesc la nivelul tuturor căilor aeriene, nu însă și la nivelul parenchimului pulmonar; predominanța inflamației la nivelul căilor aeriene mici se întâlnește în special la bolnavii cu astm bronșic sever. Modificările patologice sunt aceleași la toate formele de astm: atopic, non-atopic, indus de aspirină, la copil sau la adult.

## FIZIOPATOLOGIE

Markerul fiziopatologic de astm îl reprezintă reducerea diametrului căilor aeriene, generat deoptrivă de contracția musculaturii netede, congestie vasculară, edem al peretelui bronșic și hipersecreție. Astfel încât, deși astmul bronșic este în principal o boală a căilor aeriene, toate funcțiile pulmonare sunt compromise în cursul unei crize de astm.

Creșterea rezistenței căilor aeriene este paralelă cu severitatea tabloului clinic și este însoțită de mărirea, în aceeași măsură, a travaliului ventilator rezistiv.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) și raportul VEMSx100/CV, debitele expiratorii maxime instantanee și debitele expiratorii medii sunt micșorate, reflectând încetinirea curgerii aerului prin conductele stenozate. Când bolnavul se prezintă la camera de gardă în criză, acești parametri sunt de regulă sub 40% din valoarea prezisă.

Plămânii unui bolnav aflat în criză de astm bronșic sunt hiperinflați, modificare tradusă la explorarea funcției pulmonare prin creșterea nu numai a volumului rezidual (VR) și a capacității reziduale funcționale (CRF), dar și a capacității pulmonare totale (CPT). În formele acute VR poate atinge 400% față de normal în timp ce CRF se dublează. Mai mult, în formele severe, mărimea VR poate depăși uneori valoarea CPT din perioada asimptomatică.

Creșterea travaliului ventilator apare ca urmare a creșterii rezistenței căilor aeriene și reprezintă o cauză importantă a instalării insuficienței pulmonare.

Reculul elastic este normal la astmaticii tineri în criză, când hiperinflația nu este severă, dar prezintă reduceri, uneori importante, asociate frecvent cu creșteri mari ale VR la bolnavii mai în vârstă.

Hipoxia este prezentă de regulă în cursul crizelor, dar insuficiența respiratorie este observată numai la 10-15% dintre bolnavi. Cei mai mulți astmatici au hipocapnie cu alcaloză respiratorie. Când la un astmatic în criză severă, PaCO<sub>2</sub>, inițial subnormală, revine la normal, trebuie avută în vedere posibilitatea instalării hipoventilației alveolare asociată cu un nivel sever al obstrucției; la fel și pentru acidoza metabolică.

La bolnavii cu forme severe de astm bronșic se evidențiază electrocardiografic semne de hipertensiune pulmonară și de hipertrofie ventriculară dreaptă.

## CLINICA ASTMULUI

În forma sa cea mai tipică, astmul este o boală **episodică** în care toate cele trei elemente ale triadei: dispnee, tuse, wheezing, coexistă.

Dispneea este de tip bradipnee expiratorie, cu expirație prelungită, siflantă și inspirație scurtă, puțin eficace, frecvent nocturnă, trezind bolnavul din somn.

Tusea are caracter spasmodic. Uscată inițial, la sfârșitul crizei devine productivă: spută groasă, aderentă, ades sub formă de mulaje bronșice (spirale Curschmann) și la examinarea microscopică cu conținut de eozinofile și de cristale Charcot-Leyden.

Wheezingul însoțește de regulă tusea și dispneea, este perceput în ambele faze ale respirației iar în situații de extremă severitate (dopuri de mucus extensive cu iminența sufocării) poate să dispară.

La examenul obiectiv se evidențiază: semne de hiperinflație, creșterea diametrului toracic antero-posterior, hipersonoritate, raluri sibilante. În cazul crizelor severe și prelungite murmurul vezicular nu se mai percepe (*silențium respirator* - semn de mare gravitate).

Semnele de alarmă ale astmului acut grav (starea de rău astmatic) sunt: constituirea progresivă, în câteva zile, crizele se repetă și devin din ce în ce mai intense, sunt rezistente la terapia obișnuită, tahipnee > 30/min, tahicardie > 120/min, cianoza perioronazală. Se adaugă la acestea: utilizarea mușchilor respiratorii accesorii (contractie permanentă a sternocleidomastoidienilor), pulsul paradoxal (descriș de Küssmaul), modificări ale gazele sanguine, cu hipoxie în jur de 60 mmHg, încă nu apare hipercapnia, dar PaCO<sub>2</sub> normală semnifică deja debutul hipoventilației alveolare.

În faza a doua de gravitate apar: epuizarea respiratorie, tulburări de conștiență, agitație, transpirații, silențium respirator, bradicardie, hipercapnia este patentă, cu scăderea pH-ului (acidoză respiratorie).

Factorii declanșatori cel mai des incriminați în astmul acut grav sunt: expunerea masivă la alergeni, oprirea intempestivă a corticoterapiei de lungă durată, ingestia de aspirină sau sulfiți la persoane cu intoleranță la aceste medicamente, perioada premenstruală, infecțiile virale, agresiunile psihice.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin demonstrarea reversibilității obstrucției căilor aeriene. Reversibilitatea este definită ca o creștere cu cel puțin 15% a VEMS după 2 pufuri cu  $\beta_2$ -agonist cu durată scurtă de acțiune. Dacă spirometria este normală, diagnosticul poate fi demonstrat prin teste de provocare cu histamină, metacolină sau hiperventilație în aer rece. Odată diagnosticul confirmat, pacientul este supravegheat măsurând debitul expirator maxim de vârf (PEF) acasă și VEMS în laboratorul de explorări funcționale.

Debitul expirator maxim de vârf reprezintă valoarea maximă a fluxului atinsă în cursul expirației complete și forțate, foarte curând după începutul ei; volumul pulmonar la care se obține PEF este apropiat de CPT. La volum pulmonar mare fluxul expirator este dependent de efortul ventilator depus și este cu atât mai mare cu cât contracția mușchilor ventilatori este mai intensă; de aceea valoarea sa este susceptibilă de variații mari la același individ.

*Testele cutanate* pozitive la diferiți alergeni nu corelează cu evenimentele intrapulmonare și, în plus, pot fi pozitive și la subiecții sănătoși.

*Eozinofilia sanguină și în spută*, precum și *măsurarea nivelului de IgE* au un mic beneficiu în practica clinică.

*Examenul radiologic*, fără modificări notabile de regulă, este util pentru diagnosticul complicațiilor: pneumotoraxul, pneumomediastinul, atelectazia reversibilă prin dopuri de mucus.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diferențierea astmului de alte boli ce se manifestă prin dispnee și wheezing nu este dificilă, mai ales când bolnavul este văzut în cursul unui episod acut. Datele fizice și simptomele prezentate mai sus, precum și existența unor crize periodice sunt destul de caracteristice. Contribuie la diagnostic istoricul familial sau personal de boală alergică (eczemă, rinită, urticarie). O manifestare extrem de caracteristică o reprezintă trezirea din somn cu dispnee și/sau wheezing. Prezența acestui fenomen este atât de frecventă încât absența sa ridică serioase dubii de diagnostic. La fel de caracteristică este și perceperea de raluri bronșice, sibilante și ronflante, a doua zi dimineața, după producerea unei astfel de crize nocturne.

*Obstrucția căilor aeriene superioare prin tumori sau edem laringian* poate fi ocazional confundată cu astmul. Dispneea este însă de tip inspirator, este însoțită de stridor și de înăsprirea sunetelor respiratorii la nivelul traheii, în timp ce wheezingul lipsește. Examenul laringo- și bronhosopic precizează diagnosticul.

*Disfuncțiile glotice* se manifestă prin îngustarea glotei atât în cursul inspirației, cât și al expirației, fapt ce conduce la crize episodice de obstrucție aeriană severă, cu retenție de CO<sub>2</sub>. Diagnosticul este precizat numai dacă glota este examinată în timpul crizelor, un examen normal efectuat în perioada asimptomatică nu îl exclude.

*Bolile endobronșice* (aspirația de corp străin, cancerul, stenoza bronșică) pot fi suspicinate clinic la un bolnav ce prezintă tuse paroxistică, wheezing persistent și localizat într-o arie a toracelui. Se confirmă prin examen bronhosopic.

Numai ocazional *insuficiența ventriculară stângă acută* mimează astmul, deoarece prezența ralurilor umede la ambele baze, ritmul de galop, sputa striată cu sânge precum și alte semne de insuficiență cardiacă precizează diagnosticul corect.

Episoade recurente de bronhospasm pot să apară uneori în *tumorile carcinoide, tromboembolismul pulmonar și bronșita cronică*. În bronșita cronică nu există perioade complet asimptomatice, prezența

sputei este semnul de bază, în timp ce dispneea și wheezingul se suprapun numai uneori. Embolia recurentă poate fi uneori greu de separat de astm, cu atât mai dificil cu cât acești bolnavi pot prezenta dispnee expiratorie și modificări scintigrafice superpozabile celor din astm. În aceste situații, numai angiografia stabilește diagnosticul corect.

*Pneumonia cu eozinofile* se asociază frecvent cu astmul și se caracterizează prin eozinofilie periferică. Bronhospasmul este adeseori o manifestare a *vasculitelor sistemice* cu determinări pulmonare.