

Cursul III

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Rezumat. Definiții. Epidemiologie. Factori de risc. Patogenie. Anatomie patologică. Fiziopatologie. Diagnostic pozitiv.

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. Bronhopenumopatia obstructivă cronică (BPOC) este azi a patra cauză de deces în Statele Unite și în Europa și cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate respiratorie. Inflamația cronică ce rezultă în urma expunerii la fumatul de țigarete, precum și la alte tipuri de expuneri, conduce la leziunile ce caracterizează boala. Acestea constau în obstrucția căilor aeriene mici și distrugerea parenchimului pulmonar, modificări ce conduc în final la limitarea fluxului aerian.

Dispneea, tusea cronică și/sau producția de spută, prezența unor factori de risc, în special a fumatului de țigarete, trebuie să atragă atenția clinicianului asupra acestei boli, al cărei diagnostic precoce nu este dificil, necesitând doar o simplă spirometrie. Stadializarea pre-terapeutică a bolii se bazează pe analizarea simptomelor, a gradului de limitare a fluxului aerian (utilizând spirometria), a riscului de exacerbare și a comorbidităților.

Partea cea mai importantă a tratamentului o reprezintă renunțatul la fumatul de țigarete, fapt ce poate conduce la încetinirea procesului de diminuare a funcțiilor pulmonare și la ameliorarea simptomelor. Medicația bronhodilatatoare reprezintă prima linie de tratament. Glucocorticoizii inhalatori pot ameliora funcția pulmonară și pot să reducă frecvența exacerbarilor. Oxigenoterapia de lungă durată prelungește viața și poate să îmbunătățească capacitatea de efort a pacienților. Un răspuns clinic ideal se obține în urma unei reabilitări coordonate.

DEFINIȚIE

În anul 2001, *Inițiativa Globală pentru Bolile Pulmonare Obstructive Cronice (GOLD)* a lansat primul său raport, *Strategia globală pentru diagnosticul, tratamentul și profilaxia BPOC*, bazat pe datele de patogenie existente la acel moment. Într-o perioadă de 10 ani multe dintre aceste date s-au schimbat, inclusiv definiția bolii, astfel încât GOLD a lansat în noiembrie 2011 al doilea raport, cel după care ne ghidăm în prezent.

BPOC este o afecțiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, ce se caracterizează prin limitarea persistentă a fluxului de aer, de regulă progresivă și asociată cu o intensificare a răspunsului inflamator la nivelul căilor aeriene și parenchimului pulmonar la o serie de particule toxice și gaze. Exacerbările și comorbiditățile contribuie la desăvârșirea tabloului clinic pentru o parte dintre pacienți.

Limitarea fluxului de aer este cauzată pe de o parte de boala căilor aeriene mici (bronșiolita obliterantă) și pe de altă de distrucția parenchimului pulmonar (emfizemul), contribuția celor două componente fiind diferită de la individ la individ.

Definițiile precedente ale BPOC, ce separau „emfizemul” de „bronșita cronică” nu mai intră în caracterizarea actuală a bolii conform GOLD. Emfizemul este un termen anatomo-patologic, utilizat cel mai adesea incorect în practica clinică, și care descrie numai una dintre modificările structurale prezente la bolnavii cu BPOC. Bronșita cronică, sau prezența tusei productive cel puțin 3 luni timp de 2 ani consecutiv, este de regulă o afecțiune independentă, care poate să preceadă sau să urmeze limitării fluxului aerian, contribuind la agravarea acestuia. În acest sens, bronșita cronică poate fi prezentă și la bolnavii cu spirometrie normală.

EPIDEMIOLOGIE

BPOC este a patra cauză de deces atât în America cât și în Europa și singura din primele 10 cauze de deces pentru care mortalitatea este încă în creștere. GOLD estimează că BPOC, care reprezenta în 1990 a șasea cauză de deces, la nivelul anilor 2020 va ajunge a treia cauză de deces. Are o frecvență mai mare la bărbați decât la femei precum și o prevalență mai mare la persoanele cu un nivel socio-economic mai scăzut și cu greutate scăzută la naștere. Prevalența bolii a crescut în ultimii ani la adulții tineri și la femei, ajungând în acest moment la 2,5% din populația peste 30 de ani. Este o boală mult mai costisitoare decât astmul, consumând peste jumătate din bugetul alocat bolilor respiratorii în Uniunea Europeană. În România 4,6% dintre bărbații și 2,3% dintre femeile peste 40 de ani sunt afectați de BPOC, procentele fiind mai ridicate la fumători. România ocupă locul trei în Europa ca rată a mortalității, după Ungaria și Irlanda, cu 60 de decese la 100000 de locuitori.

FACTORI DE RISC

Fumatul. Fumatul rămâne și azi de departe cel mai important factor de risc pentru BPOC peste tot în lume. Fumătorii de țigarete prezintă o prevalență mai mare a simptomelor respiratorii și a modificărilor pulmonare funcționale, o rată mai mare de declin a VEMS-ului cu vârsta, precum și o mortalitate mai ridicată prin BPOC decât nefumătorii. Astfel, la persoanele sănătoase, valoarea maximă a VEMS este în jurul vârstei de 25 de ani, după care scade linear cca 35 ml/an. Scăderea anuală a VEMS la bolnavii cu BPOC este de 100-130 ml/an la fumători și de 50-80 ml la ex-fumători și nefumători. Expunerea pasivă la fumatul de țigarete reprezintă de asemenea un factor de risc pentru BPOC, ca urmare a creșterii cantității de gaze și particule inhalate.

Expunerea copiilor la fumatul maternal conduce la o semnificativă reducere a dezvoltării plămânului. *In utero*, expunerea la tabac a fătului contribuie de asemenea la o importantă reducere a funcțiilor pulmonare postnatal.

Astmul/Hiperreflectivitatea bronșică. Tendința la bronhoconstricție ca răspuns la o varietate de stimuli exogeni, este una dintre caracteristicile definitorii ale astmului. Totuși, și unii pacienți cu BPOC prezintă acest tip de răspuns, fapt ce face ca separarea clinică dintre astm și BPOC să nu fie deloc ușoară, cu atât mai mult cu cât și cca 20% dintre astmatici dezvoltă în timp o bronhoobstrucție ireversibilă. Patogenia limitării fluxului de aer la nivelul căilor aeriene este însă diferită la astmaticii nefumători față de fumătorii non-astmatici, sugerând faptul că cele două entități patologice sunt diferite, chiar dacă se prezintă cu reduceri similare ale funcției pulmonare. Hiperreflectivitatea bronșică reprezintă în acest context, la bolnavii cu BPOC, un factor de risc independent pentru declinul funcțiilor pulmonare.

Infecțiile respiratorii. Infecțiile respiratorii în copilărie sunt apreciate ca un potențial factor predispozant pentru eventuala apariție a BPOC-ului. Impactul infecțiilor la adult asupra declinului funcțiilor pulmonare este controversat, ele nu sunt probabil responsabile de inițierea bolii, dar au un rol semnificativ în menținerea și în producerea exacerbărilor. Infecția HIV accelerează evoluția emfizemului la fumători. Tuberculoza este în același timp un factor de risc, un diagnostic diferențial, și o potențială comorbiditate pentru bolnavii cu BPOC.

Expunerea profesională. Unele ocupații specifice incluzând expunerea la praf, pulberi, vapori, iritanți, gaze cum ar fi: praful de cărbune, siliciu, cadmiu, dejecte animale, expunere la solvenți, precum și munca în industria bumbacului și a materialelor de construcție, constituie factori de risc pentru bronhoobstrucția cronică. Acestui tip de expunere, subapreciată o vreme, i se atribuie astăzi 10-20% dintre cazuri.

Poluarea atmosferică și casnică. Este mai mare în urban decât în rural. Sursele de poluare pot fi: produși de combustie (petrol, gaz, kerosen, cărbune, lemn), materiale de construcție (mobilier din produși de lemn presat, izolarile de azbest), covoarele ude sau umede, produși de curățire sau de întreținere, sisteme de încălzire, răcire sau umidificare, surse ca radonul, pesticidele sau aerul poluat din exterior.

Factorii genetici. În ciuda unei puternice asocieri etiologice între fumat și BPOC, numai 15-20% dintre fumători prezintă o scădere a VEMS care să poată fi considerată în cadrul BPOC. Acest fapt sugerează că susceptibilitatea la efectele fumatului este determinată genetic. Până în momentul de față însă, deficitul de α_1 AT, constituie singurul factor de risc genetic identificat în mod cert, deși există studii în desfășurare care încearcă să determine și să probeze și alte modificări genetice posibil implicate.

α_1 AT este cel mai puternic inhibitor pentru elastaza produsă de PMN, dar nu și pentru cea produsă de macrofage. Nivelul seric normal al α_1 AT este de 20-48 $\mu\text{mol/l}$. La adult este sintetizată în ficat; în ciroza hepatică, nivelul ei circulant scade până la valori de 2,5-7 $\mu\text{mol/l}$, conducând la deficiență de α_1 AT. Asigură 90% din capacitatea de inhibiție proteazică a serului. Deficitul de α_1 AT este răspunzător de 2% din cazurile cu emfizem pulmonar. Rară înainte de 25 de ani, boala apare de regulă în jurul vârstei de 40 de ani, fumatul fiind un cofactor precipitant important.

PATOGENIE

Scăderea fluxului aerian, modificarea fiziologică majoră din BPOC, este urmarea atât a obstrucției căilor aeriene mici, cât și a emfizemului. Mecanismele care conduc la acumularea de collagen în jurul căilor aeriene precum și la creșterea activității collagenazei, nu sunt încă pe deplin elucidate.

Inflamația. Inflamația din BPOC se deosebește de cea din astm atât prin tipul de celule implicate, cât și prin mediatorii eliberați de acestea. BPOC se caracterizează printr-o creștere a numărului de macrofage, neutrofile și limfocite T (CD8 > CD4) în diferite părți ale plămânului.

Macrofagele sunt prezente în căile aeriene mari și mici, precum și în parenchimul pulmonar. Lavajul bronhoalveolar recoltat de la fumători conține de aproape 5 ori mai multe macrofage decât la nefumători, reprezentând > 95% din numărul total de celule. La pacienții cu emfizem se localizează în zona peretelui alveolar distrus. Eliberează mediatori cum ar fi: factorul de necroză al tumorilor (TNF- α), interleukina 8 (IL-8) și leukotriena B4 (LTB4) care induc inflamația neutrofilică. Eliberează de asemenea și câteva enzime elastolitice. Elastaza macrofagică este implicată în patogenia emfizemului la fumători.

Neutrofilele cresc marcat în exacerbarile acute ale BPOC. În lavajul bronhoalveolar al fumătorilor se întâlnesc într-o proporție de 1-2% din numărul total de celule, în timp ce la nefumători aproape că nu există. Secretă câteva proteinaze care contribuie la distrucția parenchimotoasă și la hipersecreția cronică de mucus.

Dintre *limfocite* se întâlnesc în special limfocitele CD8 citotoxice. Rolul lor nu este în întregime cunoscut, dar o cale prin care CD8 contribuie la geneza BPOC este prin eliberarea unor mediatori care pot produce citoliza și apoptoza celulelor epiteliale alveolare, fapt responsabil de persistența inflamației.

Teoria proteaze-antiproteaze. Elastina, principala componentă a fibrelor elastice, are un rol de bază în menținerea integrității atât a căilor aeriene mici cât și a parenchimului pulmonar. Distrugerea peretelui alveolar rezultă dintr-un dezechilibru între proteaze (în special elastaze) și antiproteaze în plămân. Produc elastaze PMN neutrofile, macrofagele, celulele mastocitare, pancreasul și bacteriile. Rolul primordial al neutrofilelor este acceptat pentru bolnavii cu deficit de α_1 AT, în timp ce pentru emfizemul generat de fumat sunt implicate în principal macrofagele. Principala activitate anti-elastazică în ser și în țesutul interstițial o are α_1 AT. Ea este cel mai puternic inhibitor pentru elastaza produsă de PMN, dar nu și pentru cea produsă de macrofage.

Stresul oxidativ. Reprezintă o creștere a activității oxidanților combinată cu o scădere a activității antioxidanților. Fumul de țigarete conține o concentrație înaltă de radicali de oxigen liberi, peroxizi și peroxinitriți, toate molecule cu acțiune oxidantă.

Oxidantii reacționează cu unele componente celulare, oxidând proteine, lipide, ADN, enzime ale metabolismului intermediar precum și componente extracelulare incluzând collagenul și acidul hialuronic. Celulele expuse la oxidanți suferă un proces de apoptoză și de necroză, culminând cu distrucțiile tisulare și disfuncțiile de organe ce acompaniază BPOC-ul.

Datele asupra activității antioxidanților sunt mai limitate: glutathionul și vitamina C sunt scăzute în lavajul bronhoalveolar al fumătorilor, ascorbatul și vitamina E sunt scăzute în plasma fumătorilor.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Modificări anatomice caracteristice pentru BPOC se găsesc la nivelul căilor aeriene centrale și periferice, parenchimului pulmonar și vascularizației pulmonare. *Sediul major al obstrucției în BPOC se găsește însă în căile aeriene periferice (< 2 mm).* Modificările la nivelul căilor aeriene mari se întâlnesc mai degrabă în bronșita cronică și conduc la tuse și expectorație. Emfizemul și boala căilor aeriene mici sunt prezente împreună la majoritatea persoanelor cu BPOC, și contribuția lor diferențiată la obstrucție variază de la o persoană la alta. Obstrucția căilor aeriene mici se întâlnește mai degrabă la debutul bolii, în timp ce emfizemul predomină în formele cu evoluție îndelungată.

Căile aeriene mari. Principalele modificări la acest nivel sunt hipertrofia glandelor submucoase în trahee și bronhii asociată cu hipersecreția de mucus. Aceste modificări sunt proporționale cu tusea și expectorația ce definesc bronșita cronică, dar nu sunt legate de limitarea fluxului aerian. Celulele mucipare (goblet) ajung să reprezinte 30-40% (normal = 4-5%) din totalul epiteliului bronșic. Bronhiile suferă metaplazie scuamoasă, modificare care pe lângă faptul că este carcinogenetică, perturbă profund și clearance-ul muco-ciliar. Influxul de neutrofile se asociază cu purulența sputei din infecțiile de tract respirator superior care pot afecta acești pacienți. Prezente uneori, hipertrofia mușchilor netezi bronșici și bronhospasmul, nu sunt la fel de importante ca în astm.

Căile aeriene mici. Sediul major al modificărilor îl reprezintă căile aeriene mici, sub 2 mm în diametru. Modificările celulare caracteristice includ metaplazia celulelor mucipare, înlocuirea celulelor Clara ce secretă surfactant cu celule muco-secretoare, infiltrație inflamatorie cu celule mononucleate iar uneori și hipertrofia mușchilor netezi. Aceste modificări conduc la îngustarea lumenului bronșic prin exces de mucus, edem și infiltrat celular. Reducerea surfactantului poate să crească tensiunea de suprafață la interfața aer-țesuturi, predispunând și ea la îngustarea căilor aeriene sau colaps. Fibroza peretelui bronhiolar este o altă cauză de reducere a a diametrului lumenului bronșic.

Infiltratul inflamator prezent la nivelul căilor aeriene distale este sursa proteazelor, urmată de distrugerea proteolitică a fibrelor elastice din bronhiiolele respiratorii și ducturile alveolare. Rezultanta acestui proces, distorsiunea și îngustarea căilor aeriene, ar putea fi explicația bronhoobstrucției precoce întâlnite la fumători. Deoarece căile aeriene mici sunt menținute deschise de către parenchimul înconjurător integru, prin ancorarea lor radială la nivelul septurilor alveolare, pierderea acestei atașări ca urmare a distrugerii matricei extracelulare conduce deasemeni la distorsionări și la îngustarea căilor aeriene.

Parenchimul pulmonar. Emfizemul se definește prin distrugerea suprafeței de schimb gazos: bronhiole respiratorii, ducturi alveolare, alveole. Se întâlnește sub două variante: emfizemul centriacinar și emfizemul panacinar.

Emfizemul centriacinar (centrilobular) afectează părțile centrale sau proximale ale acinilor formate din bronhiiolele respiratorii, în timp ce alveolele distale sunt cruțate. Se localizează mai frecvent în lobii superiori, în special în segmentele apicale cu posibilitatea existenței de mari bule apicale. Pereții spațiilor emfizematoase conțin frecvent pigmenți negri și inflamația este prezentă în jurul bronhiilor, bronhiolelor și în septuri. Se întâlnește la marii fumători, ades în asociere cu bronșita cronică.

Emfizemul panacinar (panlobular) este mai frecvent în lobii inferiori, și mai sever la baze. Acinii sunt uniform lărgiți, începând de la nivelul bronhiolelor respiratorii, prefixul pan- referindu-se la întregul acin, nu la întregul plămân. Macroscopic plămânii sunt voluminoși, hiperinflați, putând ascunde cordul. Este asociat cu deficitul de α_1 AT.

FIZIOPATOLOGIE

1. Modificări fiziopatologice la nivel pulmonar

Limitarea fluxului aerian. Reprezintă markerul fiziologic al modificărilor din BPOC. Mecanismele implicate sunt primordial ireversibile (distrugerea suprafeței de schimb gazos), cu o redusă componentă reversibilă. Curgerea aerului la nivelul căilor aeriene periferice este rezultanta echilibrului care se stabilește între reculul elastic, ce promovează curgerea, și rezistența căilor aeriene, care o limitează. În BPOC, scăderea reculului elastic datorată distrucțiilor alveolare, alături de creșterea rezistenței la flux în căile aerifere mici, care sunt îngustate și colabate, conduc la scăderea debitului de aer. Creșterea rezistenței la flux în căile aerifere periferice cu $d < 2$ mm reprezintă modalitatea de debut a BPOC.

Hiperinflația pulmonară. În BPOC creșterea CRF și a VR este datorată deseori atât măririi rezistenței la flux în căile aeriene mici, cât și diminuării reculului elastic pulmonar. Creșterea volumelor pulmonare constituie, până la un punct, o adaptare la condițiile impuse de stenoza bronșică deoarece mărește alungirea fibrelor elastice din pereții alveolari, și în consecință sporește reculul elastic. Drept urmare, hiperinflația ajută la compensarea limitării fluxului aerian.

Modificări ale gazelor sângelui. Mecanismele esențiale care conduc la modificări ale gazelor sângelui sunt: neuniformitatea distribuției intrapulmonare a aerului inspirat, scăderea capacității de difuziune prin membrana alveolo-capilară, numai tardiv mecanismul este de hipoventilație.

Distribuția neuniformă a ventilației și a perfuziei determină inegalitatea raporturilor Ventilație/Perfuzie (V/Q) în plămânii bolnavilor cu BPOC. Numărul mare al unităților cu raport V/Q superior sau inferior valorii ideale (0,8) face să se semnaleze deopotrivă atât creșterea ventilației spațiului mort (alveole ventilate dar neperfuzate), cât și a amestecului venos (alveole perfuzate, dar neventilate).

Capacitatea de difuziune prin membrana alveolo-capilară este scăzută în BPOC, mai accentuat în forma emfizematoasă, unde scăderea ei se datorește diminuării suprafeței membranei prin distrugerea septurilor alveolare. Se evidențiază prin scăderea TLCO (factorul de transfer gazos al CO).

Consumul de O₂ (“costul ventilației”) crește până la de 10 ori ventilația normală; uneori pacientul nu poate menține o ventilație atât de neeconomicoasă și își instalează *hipoventilația alveolară globală* ca mecanism compensator.

Hipoxemia arterială în BPOC se datorește în cea mai mare parte neuniformității raporturilor V/Q, iar hipercapnia, care se instalează în obstrucțiile severe, este consecința hipoventilației alveolare, determinată de creșterea travaliului ventilator și accentuată de tulburările de reglare centrală a ventilației.

Chiar dacă există o variabilitate considerabilă în relațiile dintre VEMS și alte anomalii fiziologice din BPOC, pot fi făcute totuși unele generalizări. PaO₂ rămâne de regulă normală până când VEMS-ul scade ≈ 50% din prezis, și chiar la valori mai mici decât aceasta, cel puțin în repaus. O creștere a PaCO₂ nu este de așteptat înainte ca VEMS-ul să scadă sub 25%, și nici atunci nu apare întotdeauna.

Hipertensiunea pulmonară (HTP). BPOC-ul conduce la HTP numai în stadiile avansate de boală. HTP are în aceste situații cauze multiple: vasoconstricția pulmonară hipoxică, acidemia, hipercapnia, efectele mecanice ale volumelor pulmonare mari asupra vaselor pulmonare, pierderea de vase pulmonare mici, distrucțiile parenchimatoase din emfizem. Prezența HTP la pacienții cu BPOC este un semn de prognostic rezervat a cărei singură terapie eficientă este oxigenoterapia. O HTP suficient de severă pentru a produce

cord pulmonar cronic (CPC) și insuficiență ventriculară dreaptă (IVD) apare numai la acele persoane care au o marcată scădere a VEMS-ului ($< 25\%$ din prezis) și o hipoxemie cronică ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$). Pot să apară însă și creșteri temporare ale tensiunii la nivelul arterei pulmonare la debutul bolii, în special în cursul efortului fizic.

Cordul pulmonar cronic se definește drept hipertrofia și dilatarea ventriculului drept ca urmare a HTP cronice secundare BPOC, însoțită sau nu de IVD. BPOC este cauza a peste 50% din cazurile de CPC. Factorul esențial care generează hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD) în BPOC este HTP, deci încărcarea de rezistență a ventriculului drept (VD). În CPC din BPOC evoluția lentă se însoțește de hipertrofierea VD care, după o vreme, când nu mai este capabil să pompeze contra unei rezistențe crescute, se dilată, cu manifestări de IVD.

2. Efecte fiziopatologice sistemice

Disfuncții renale și hormonale. Hipoxemia cronică și hipercapnia produc creșterea nivelurilor circulante de norepinefrină, renină și aldosteron și scăderea nivelului de hormon antidiuretic. Endoteliul arterial renal prezintă modificări similare celui pulmonar, fapt ce conduce la afectarea excreției sărurilor și a apei.

Cașexia se definește prin scăderea indicelui masei corporale sub 21 kg/m^2 la vârsta de peste 50 de ani. Cauzele sunt: scăderea aportului caloric pentru a ține pasul cu energia cheltuită pentru creșterea travaliului ventilator și creșterea nivelului $\text{TNF-}\alpha$ indusă de hipoxie al cărei nivel corelează cu scăderea ponderală.

Disfuncția mușchilor periferici. Proteinele musculare se pierd ca urmare a cașexiei din stadiile avansate de BPOC. Compoziția fibrei musculare se schimbă, ducând la pierderea elasticității și a forței de contracție. Sunt în special afectați mușchii ambelor centuri, scapulară și pelvină, fapt ce contribuie la accentuarea dispneei din cursul activităților zilnice. Aceste modificări sunt proporționale cu valoarea VEMS-ului și independente de utilizarea CS, care pot și ei cauza miopatie și slăbiciune musculară.

Osteoporoza, scăderea densității osoase, comună formelor avansate de boală, poate conduce la fracturi osoase, în special vertebrale. Este favorizată de CS.

DIAGNOSTIC POZITIV

1. Istoric

Evoluția clinică a BPOC se caracterizează printr-o progresie lentă și relativă stabilitate punctată de exacerbări periodice ce au o frecvență variabilă de la un bolnav la altul.

Pacienții sunt de regulă în jur de 50 de ani, predominant bărbați, cel mai ades cu un lung istoric de fumat, cel puțin un pachet/zi de cel puțin 20 de ani și prezintă, în grade variabile, dispnee, tuse cronică însoțită sau nu de expectorație.

Dispneea este progresivă și se agravează în timp, persistentă (prezentă în fiecare zi), descrisă de către bolnav ca „o creștere a efortului de a respira”, „greutate”, „sete de aer” sau „gâfâială”, se agravează în cursul efortului fizic și al infecțiilor respiratorii. Percepția ei de către pacient corelează slab cu măsurătorile spirometrice, în special la vârstnici.

Tusea cronică este prezentă intermitent la debut sau zilnic în formele mai avansate, cel mai ades pe parcursul întregii zile, rar numai noaptea, ades sub forma „tusei matinale a fumătorului”, însoțită sau nu de expectorație.

Producția cronică de spută poate avea orice aspect, de la sputa mucoasă la cea mucopurulentă, prezentă mai ales în exacerbările infecțioase. O cantitate mai mare de 60 ml/zi trebuie să îndrepte investigațiile către diagnosticul de bronșiectazii.

Semnele și simptomele extratoracice sunt: cefaleea matinală – marker al retenției de CO₂, scăderea ponderală care în cazurile avansate corelează cu un prognostic rezervat, anxietatea, depresia, tulburări ale somnului.

2. Semne fizice

Semnele fizice apar la reduceri de peste 50% ale VEMS iar absența lor nu infirmă diagnosticul. Bolnavul poate prezenta: expir prelungit cu apropierea buzelor în expir, diminuarea murmurului vezicular și raluri bronșice, în special la baze, semne de hiperinflație - mărirea diametrului antero-posterior toracic, orizontalizarea coastelor, rețracția inspiratorie a marginilor coastelor inferioare (semnul Hoover), asurzirea zgomotelor cardiace. Pacientul își utilizează musculatura respiratorie accesorie: sternocleidomastoidienii, scalenii și mușchii intercostali.

În stadii mai avansate de boală, pacienții prezintă semne cardiace de CPC și HTP: semn Harzer (perceperea unui șoc al VD mărit când degetele sunt plasate sub apendicele xifoid sau insinuate în sus), accentuarea zgomotului II la focarul pulmonarei, suflu sistolic de insuficiență funcțională tricuspidiană datorită dilatării VD în stadiul de IVD, galop protodiastolic cu originea în VD, semne de stază venoasă (edeme la nivelul membrelor inferioare, hepatomegalie de stază, turgescența jugulară).

Cianoza este evidențiable la nivelul buzelor și al patului unghial, în caz de hipoxemie severă și eritrocitoză.

3. Radiografie pulmonară

Radiografia pulmonară poate fi normală în stadiile inițiale. În stadiile avansate modificările radiologice sunt expresia emfizemului, hiperinflației și hipertensiunii pulmonare: creșterea difuză a transparenței pulmonare, reducerea desenului vascular, prezența de bule (hipertransparențe circumscrise, cu $d > 1$ cm și pereții subțiri), coborârea diafragmului. La examinarea de profil se pot evidenția: creșterea spațiului retrosternal, unghiul sterno-diafragmatic peste 90°.

Semnele de HTP preced dilatarea VD: artere pulmonare dilatate la nivelul hilului (> 16 mm în dreapta și > 18 mm în stânga), arterele pulmonare din zona medie și periferică a plămânului rămân normale, nedilate, sau se îngustează (uneori brusc) în HTP severe. Mărirea VD în stadiile inițiale nu oferă elemente de diagnostic radiologic deoarece coborârea diafragmului care verticalizează inima și creșterea diametrului toracic anteroposterior, permit VD să se mărească și să evolueze anterior fără a modifica silueta cordului. În stadii târzii, când există și IVD, apar elemente în plus: în poziție antero-posterioară, VD mult mărit ajunge să formeze arcul cardiac inferior stâng, inclusiv apexul, ceea ce pretează la confuzii cu HVS iar atriul drept mărit determină de față o convexitate accentuată a arcului inferior drept, cu mărirea diametrului cardiac transvers.

4. Probe funcționale ventilatorii

Spirometria reprezintă cea mai accesibilă metodă de a măsura în mod obiectiv și repetat limitarea fluxului de aer. Măsurarea numai a debitului expirator de vârf (PEF) nu poate fi utilizată ca unic test de diagnostic, în ciuda bunei sale senzitivități, datorită specificității reduse. O spirometrie de calitate este posibilă în orice unitate sanitară și toți cei care îngrijesc pacienți cu BPOC trebuie să aibă acces la spirometrie. Pentru diagnosticul de BPOC se măsoară capacitatea vitală forțată (volumul de aer expirat complet și forțat după o inspirație maximă – CVF), volumul expirator maxim pe secundă (volumul de aer care poate fi expirat forțat în prima secundă după o inspirație maximă și forțată – VEMS) și se calculează raportul dintre ele. Măsurătorile spirometrice sunt evaluate prin comparare cu valori de referință în funcție de vârstă, înălțime, sex și rasă. *Raportul VEMS/CV < 0,7 definește BPOC*. Spirometria se efectuează la 10-15 min după administrarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune (de regulă β 2-adrenergic), pentru a reduce la minim variabilitatea.

În Tabelul 3 este prezentată clasificarea spirometrică a BPOC, al cărei criteriu este reprezentat de severitatea limitării fluxului de aer.

Tabelul 3. Clasificarea spirometrică a BPOC

SEVERITATEA	POST-BRONHODILATATOR VEMS/CV	VEMS % DIN PREZIS
UȘOR	$\leq 0,7$	≥ 80
MODERAT	$\leq 0,7$	50 - 80
SEVER	$\leq 0,7$	30 - 50
FOARTE SEVER	$\leq 0,7$	< 30

Cu toate acestea, există numai o slabă corelație între VEMS, simptome și deteriorarea calității vieții pacientului, ceea ce a impus o clasificare utilă clinicianului în tratarea și monitorizarea acestor bolnavi, clasificare care combină evaluarea simptomelor cu clasificarea spirometrică și/sau riscul exacerbarilor (v. Stadializare)

Volumele pulmonare (VR și CPT) evidențiază hiperinflația. Căile aeriene se îngustează și se colabează, conducând la creșterea rezistenței la flux, iar spațiile alveolare se destind anormal de mult, captând aerul („air trapping” – creșterea VR precum și a procentului pe care acesta îl reprezintă din capacitatea pulmonară totală). Aceste măsurători ajută la caracterizarea severității BPOC dar nu sunt esențiale în tratamentul bolnavului.

Măsurarea TLCO (test de difuziune prin membrana alveolo-capilară) aduce informații asupra impactului funcțional al emfizemului în BPOC. Nu este un test specific și poate fi normal în BPOC-ul de gravitate medie.

Pulsoximetria este utilizată pentru a evalua saturația în oxigen a pacientului și necesitatea oxigenoterapiei. Se vor monitoriza în acest mod toți pacienții stabili cu VEMS < 35% din prezis sau cu semne sugestive de insuficiență respiratorie ± insuficiență cardiacă dreaptă.