

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Diagnostica per Immagini Avanzata
Toracica (cardiopulmonare)

Ciclo XXIV

SPETTRO DELLE MANIFESTAZIONI TC
NELL'EDEMA POLMONARE

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Sergio Bernasconi

Tutor:
Chiar.mo Prof. Nicola Sverzellati

Dottorando: Antonella Corsi

*A Cristian,
compagno di avventure*

INDICE

1) Introduzione	pag. 4
2) Cenni anatomici	pag. 6
3) Aspetti fisiopatologici	pag. 12
4) Cenni anatomo-patologici	pag. 17
5) Cenni clinici	pag. 19
6) Diagnostica per immagini (RX-TC).....	pag. 22
7) Casistica	pag. 48
8) Bibliografia	pag. 59

INTRODUZIONE

L'edema polmonare può definirsi come una sindrome clinica caratterizzata dall'accumulo di liquidi nel compartimento interstiziale e, nei casi più gravi, in quello alveolare.

La diagnosi di edema polmonare viene spesso posta esclusivamente su elementi clinico-radiologici. L'**esame radiografico del torace (RX)** è uno strumento sensibile per la diagnosi precoce dell'edema polmonare e può dimostrarne i segni anche nei pazienti asintomatici e con obiettività negativa, che si è imposto quale indagine principale nella comprensione dei rapporti fisiopatologici cardio-polmonari rimanendo uno strumento essenziale per interpretare le complicanze polmonari nelle patologie del cuore sinistro [1, 2].

La possibilità di esaminare i soggetti in posizione eretta, condizione che permette di visualizzare immagini più "rappresentative" dello stato emodinamico del paziente, unitamente al basso costo delle indagini e alla bassa dose di radiazioni sono indiscutibili vantaggi della metodica.

Per i suddetti motivi **la tomografia computerizzata (TC)** ha sempre rivestito un ruolo di minor rilievo nello studio delle alterazioni polmonari secondarie a disfunzioni del cuore sinistro, nonostante la stessa presenti l'indubitabile vantaggio di una maggior sensibilità nei seguenti casi:

- evidenziare piccole modificazioni del contenuto idrico polmonare;
- incompletezza informativa per indagine RX eseguita solo a paziente supino;
- casi di edema complessi (multiple patologie polmonari concomitanti);
- diagnosi differenziale tra edema ed altri processi patologici;
- imaging dei pazienti in Terapia Intensiva e Reparti d'Urgenza.

Il Medico Radiologo dovrebbe pertanto avere familiarità con i segni ed i pattern TC dell'edema polmonare, che possono variare ampiamente a seconda delle diverse condizioni cliniche; ad esempio, alcune osservazioni anatomico-patologiche indicano che il ripetersi di episodi di edema polmonare induce lo sviluppo di riparazioni di tipo fibrotico dell'interstizio e dei vasi polmonari.

Per tali ragioni diventa fondamentale approfondire ed analizzare lo studio dei pattern "TC atipici", associati a disfunzioni del cuore sinistro, al fine di giungere ad una corretta interpretazione e quindi ad una corretta diagnosi differenziale di patologie ad origine polmonare primitiva o idiopatiche, percentualmente meno frequenti.

Le descrizioni delle alterazioni dell'edema polmonare alla TC sono sorprendentemente scarse in letteratura e non hanno ancora fornito sufficienti informazioni circa la loro prevalenza in rapporto alla cronicità della malattia.

Lo scopo del presente lavoro è quello di studiare le alterazioni toraciche associate all'edema polmonare cardiogenico, in accordo alla sua recidività, con la metodica TC.

CENNI ANATOMICI

Il lobulo secondario

L'organizzazione anatomica del polmone fa perno sulla trama broncovasale e sui lobuli secondari.

La **trama bronco-vasale** è costituita dalle vie di conduzione (grandi bronchi), dai vasi polmonari e dall'impalcatura interstiziale che li circonda (interstizio centrale peribroncovasale), a partire dalle regioni ilo-parailari sino alle diramazioni più periferiche pre-lobulari.

Il **lobulo secondario** è la porzione distinta più piccola del polmone che risulta circondata da setti di tessuto connettivo (interstizio periferico), è di forma irregolarmente poliedrica ed in genere misura da 1 a 2,5 cm di diametro massimo; è considerato l'unità strutturale di base.

Il lobulo secondario è l'unità fondamentale della struttura polmonare per due motivi principali:

- 1) è la più piccola unità anatomo-funzionale che si identifica con l'HRCT in condizioni di normalità;
- 2) la valutazione della distribuzione delle anomalie al suo interno è di aiuto per la diagnosi differenziale tra le diverse patologie.

Ciascun lobulo è rifornito da un bronchiolo (bronchiolo centrolobulare) e da un'arteriola polmonare (arteriola centrolobulare), che sono al centro del lobulo (core) e sono supportati dall'interstizio centrolobulare; dal bronchiolo centrolobulare emergono poi 3-5 bronchioli terminali tributari della struttura parenchimale sublobulare che è l'acino.

All'interno del lobulo una fitta rete connettivale (setti interlobulari) costituisce l'impalcatura degli acini e più in dettaglio dei bronchioli respiratori, dotti e sacchi alveolari; nel contesto dei setti vi sono arteriole e venule di piccolo calibro e infine la rete capillare. I linfatici sono sia al centro che alla periferia del lobulo.

L'arteriola centrolobulare è spesso visibile in TC al centro del lobulo mentre il bronchiolo no, in quanto lo spessore delle sue pareti (0,1 μm) è inferiore al potere di risoluzione della macchina. I **setti interlobulari** sono più numerosi sulle facce apicali, anteriori e laterali del lobo superiore e nelle regioni laterali ed anteriori del lobo medio, della lingula e del lobo inferiore, dove misurano circa 100 μm di spessore; l'interstizio perilobulare circonda i lobuli e li delimita.

Alla periferia del lobulo i setti interlobulari sono disposti abbastanza regolarmente, paralleli tra di loro e perpendicolari alla superficie pleurica; nel loro contesto oltre ai linfatici decorrono le venule perilobulari, utili come repere anatomico.

Il lobulo secondario in condizioni normali non può essere identificato alla radiografia standard del torace; solo quando i setti interlobulari vengono resi visibili come linee settate, come conseguenza di un ispessimento causato da fluido o tessuto, si riesce a riconoscere il polmone tra due linee come un lobulo secondario.

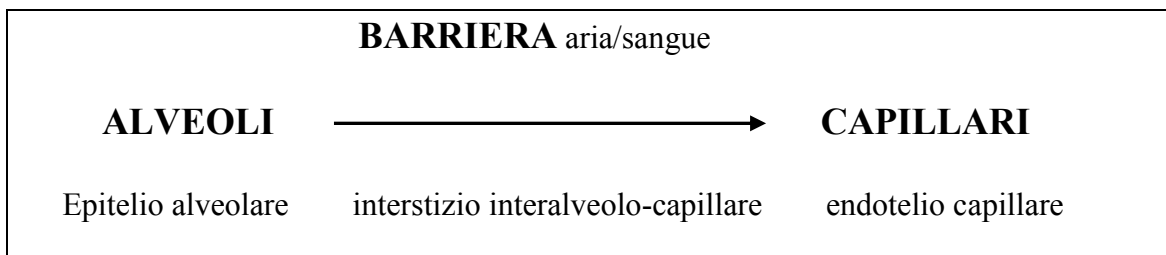
Al contrario i setti interlobulari normali si possono identificare facilmente con le scansioni in HRCT come delle linee rette di lunghezza da 1 a 2,5 cm e con spessore appena superiore a 0,1 mm che spesso si estendono fino alla superficie pleurica, sono visualizzati meglio nelle facce anteriori e laterali del polmone, nelle regioni centrali solo se sono ispessiti, come nel caso di edema polmonare.

L'**acino polmonare** è la porzione del polmone distale al bronchiolo terminale ed è composto da bronchioli respiratori, dotti, sacchi alveolari, alveoli e dai loro vasi di rifornimento oltre che da strutture connettivali; esso è stato anche proposto come unità elementare radiografica, in quanto riconoscibile, peraltro solo in condizioni patologiche, con le tecniche di radiografia tradizionale.

Il **lobulo primario**, la più piccola unità funzionale polmonare, è la porzione del parenchima situata a valle di un bronchiolo respiratorio; hanno dimensioni così modeste da non consentirne la dimostrazione radiologica come entità singola né in condizioni normali né patologiche.

Alveoli ed interstizio interalveolocapillare

La **barriera aria-sangue** può essere così schematizzata:



Gli alveoli hanno forma di sfera cava incompleta con diametro medio di 250-300 μm e superficie interna totale di circa 40-90 m^2 , con una tendenza a diminuire con l'età per la dilatazione dei dotti alveolari, a discapito del volume alveolare; forma e dimensioni variano durante il ciclo respiratorio ed in base al decubito, diminuendo dall'apice alla base per la differente pressione negativa intrapleurica (più negativa agli apici).

La componente epiteliale è duplice e costituita da pneumociti di I° ordine (membranosi), e pneumociti di II° ordine (granulosi), responsabili nella produzione di surfactante, che impedisce il collasso alveolare.

Gli alveoli sono in rapporto con i capillari attraverso il piccolo interstizio (spessore da 0,36 a 2,5 μm), costituito in parte dalla sola sovrapposizione delle membrane basali fuse fra di loro (barriera stretta) e da tessuto connettivo con fibre collagene, reticolari ed elastiche, fibroblasti e cellule ematiche (barriera larga).

Il sistema delle fibre elastiche esercita, nei movimenti inspiratori, una forza di trazione sulla pleura viscerale allontanandola dalla pleura parietale generando una pressione negativa endopleurica.

L'endotelio capillare poggia su di una membrana basale fusa con quella alveolare adiacente alla porzione dove avvengono gli scambi gassosi.

Il reticolo capillare è molto serrato, ha maglie esagonali ed è costituito da circa 1800 segmenti capillari per alveolo, con una superficie maggiore di circa il 30% rispetto a quella alveolare.

La comunicazione con le vie aeree è possibile a più livelli:

- 1) tra alveoli adiacenti attraverso i pori di Kohn;
- 2) tra i bronchioli terminali ed i dotti/sacchi alveolari con i forami di Lambert;
- 3) probabilmente anche tra bronchioli respiratori e dotti alveolari di lobuli secondari adiacenti.

Circolo polmonare

Il **circolo polmonare** (piccolo circolo) è un sistema a bassa pressione e flusso elevato.

L'esigenza di una bassa pressione è dovuta alla necessità di minimizzare la trasudazione di plasma nell'interstizio e negli alveoli; un flusso elevato è necessario per l'elevata quantità di sangue che in tempo breve deve assumere ossigeno dall'aria alveolare.

Il sangue viene condotto alla zona di scambio attraverso un sistema a circuito chiuso, nel quale la mandata è rappresentata dalle arterie polmonari e il ritorno dalle vene polmonari.

Le **arterie**, che in realtà contengono sangue venoso, si ramificano in un letto molto ampio, con bassi valori pressori, sino alla vasta rete capillare contenuta nelle pareti alveolari. I capillari confluiscono in collettori di diametro sempre maggiore fino al sistema delle vene polmonari.

Il ramo destro dell'arteria polmonare si divide, ancora all'interno del sacco pericardico, in una branca ascendente per il lobo superiore, e in una discendente per il lobo medio ed inferiore; a sinistra il ramo ascendente è piuttosto esile, mentre il discendente è più consistente.

Le **ramificazioni arteriose intrapolmonari** seguono quelle bronchiali fino a livello del bronchiolo respiratorio di III° ordine; il sistema arteriolare inizia a livello dei dotti alveolari ed è costituito da arteriole di diametro inferiore a 100 μm dalle quali originano ad angolo retto i precapillari con un calibro massimo di 8-10 μm ; ogni alveolo ha un precapillare che dà origine al reticolo capillare dei setti interalveolari.

Le arterie principali, lobari, segmentarie e sottosegmentarie hanno una struttura elastica, con aspetti anatomici vari, con il mutare del calibro fino a circa 500 μm di diametro massimo; presentano una modalità di suddivisione di tipo dicotomico.

Nella parete dei vasi di calibro compreso fra 500 e 70 μm compaiono elementi muscolari in numero sempre maggiore; a livello delle arteriole (calibro 70 μm) la parete è costituita da tessuto elastico. In stazione eretta la pressione idrostatica nelle arterie intrapolmonari è maggiore alle basi, dove di conseguenza la vascolarizzazione è più ricca che non agli apici.

Le **vene** polmonari sono in numero di quattro: quella superiore drena il sangue dei lobi superiore e medio a destra, e del lobo superiore a sinistra, le vene inferiori drenano il sangue dei lobi inferiori. La loro struttura è di tipo elastico e presentano una modalità di suddivisione di tipo monopodico (un unico collettore maggiore nel quale confluiscono rami di calibro minore).

Circolo sistemico

Le **arterie bronchiali** sono formazioni molto esili, variabili per numero e sede d'origine. Frequentemente è presente un'arteria singola per il polmone destro e due arterie per il sinistro che originano dall'aorta, a livello dell'incrocio con il bronco principale. Alla periferia del polmone i vasi bronchiali, di origine sistemica, presentano anastomosi con la circolazione polmonare; le arterie bronchiali comunicano con vasi della parete, del diaframma e dei visceri mediastinici.

Il **ritorno venoso** di questi vasi è duplice: in parte con il drenaggio del sistema delle vene bronchiali e in parte attraverso le vene polmonari (circa 2/3), che sboccano nel cuore sinistro.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI

Nel 1819 Laennec definì l'edema polmonare acuto (EPA) come un evento causato da *"un'infiltrazione di siero nel tessuto polmonare tale da diminuire significativamente la permeabilità del polmone all'aria"*, sul piano fisiopatologico legato ad un accumulo anormale di fluido nello spazio extravascolare nel polmone.

Nel polmone, il volume dell'acqua ed il movimento delle proteine dipendono, infatti, dal delicato equilibrio della **pressione idrostatica ed osmotica** intra/extra vascolari e dalla **permeabilità della membrana alveolo-capillare**.

La distribuzione del fluido tra compartimento intra ed extracellulare è controllata dalla permeabilità della membrana capillare e dalle pressioni oncotiche e osmotiche, secondo la **legge di Starling**:

$$\text{Accumulo di fluido} = K [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_{pl} - \pi_i)] - Q_{\text{linf}}$$

K coefficiente di permeabilità della parete capillare

P_c pressione idrostatica capillare

π_i pressione colloidale-osmotica interstiziale

σ fattore di permeabilità delle macromolecole

P_i pressione idrostatica del fluido interstiziale

π_{pl} pressione colloidale-osmotica del plasma

Q_{linf} flusso linfatico

Le forze che concorrono a mantenere i liquidi all'interno dei capillari sono la pressione oncologica del plasma (**π_{pl}**) e la pressione interstiziale (**P_i**); al contrario la pressione idrostatica intracapillare (**P_c**) e la pressione oncologica del liquido interstiziale tendono a spostare i liquidi fuori dai vasi (**π_i**). Nella formula troviamo anche il coefficiente di

permeabilità (K) e quello di riflessione delle macromolecole (σ). Questi ultimi si modificano notevolmente con l'apertura delle giunzioni intercellulari (endoteliali prima ed alveolari successivamente) che si verifica in caso di EPA.

Schematicamente le fasi dell' EPA possono essere così riassunte:

- nella prima fase, all'aumentato passaggio di liquido nell'interstizio sopperisce un incremento del drenaggio linfatico; non si crea pertanto accumulo di liquidi nei polmoni;
- seconda fase o fase dell'edema interstiziale: superata la possibilità di drenaggio linfatico si crea un accumulo di liquidi nell'interstizio peri-bronchiolare, venulare e arteriolare. In questa fase è già documentabile un aumento della distanza tra le giunzioni intracellulari sul versante endoteliale tale da permettere il passaggio di macromolecole dal lume capillare all'interstizio;
- terza fase o fase dell'edema alveolare: un ulteriore incremento della pressione endovasale può portare all'apertura delle giunzioni intracellulari sul versante alveolare, con passaggio di liquido, macromolecole e globuli rossi negli alveoli stessi.

Sono stati identificati dei meccanismi di “salvezza” a livello polmonare che prevengono la formazione dell'edema [Tab.1].

Il filtrato che si accumula a livello dell'interstizio si distribuisce inizialmente nello spazio libero peribroncovasale, poi nei setti interlobulari ed infine in quelli alveolari e nello spazio pleurico [3].

Fattori di protezione	Descrizione
Barriera alveolare	<ul style="list-style-type: none"> - permeabilità dell'epitelio alveolare estremamente bassa; - bassa tensione sulla superficie alveolare (surfactante); - trasporto attivo cellulare dell'epitelio alveolare.
Barriera microvascolare	<ul style="list-style-type: none"> - bassa permeabilità alle proteine; - concentrazione proteica plasmatici.
Gradiente pressorio interstizio-alveolare	
Compliance interstiziale perimicrovascolare	
Coagulazione del fluido di edema	
Clearance del fluido di edema	<ul style="list-style-type: none"> - sistema linfatico; - spazio pleurico; - espettorato; - drenaggio mediastinico; - connettivo libero peribronco-vascolare.

Tabella 1: meccanismi di “salvezza” che prevengono la formazione dell’edema polmonare.

L’edema polmonare può essere distinto, sulla base della fisiopatologia, in tre categorie principali: 1) edema da aumentata pressione idrostatica 2) edema da alterata permeabilità (con/senza danno alveolare) 3) forme miste (a contestuale aumento della pressione idrostatica e alterata diffusione capillare).

L’**aumento della pressione venosa** a livello del microcircolo polmonare è solitamente dovuta a malattie del cuore sinistro, caratterizzate da un’elevata pressione in atrio sinistro che si trasmette a monte nel circolo polmonare (edema cardiogeno) [4, 5].

L’**insufficienza cardiaca sinistra** riconosce diverse cause, tutte riconducibili ad anomalie della funzionalità cardiaca (deficit di pompa come infarto miocardico, cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia ipertensiva...), della frequenza, della struttura

anatomica (vizi valvolari come stenosi ed insufficienza mitralica ed aortica) o ad una combinazione di questi fattori. Infatti un aumento di pressione all'interno dell'atrio sinistro e delle vene polmonari può svilupparsi come il risultato di una pressione a ritroso dal ventricolo di sinistra (ipertensione sistemica cronica, malattie valvolari cardiache, cardiomiopatia, malattia delle coronarie con/senza infarto) oppure può essere dovuta ad ostruzione del canale di deflusso dell'atrio di sinistra (stenosi valvolare mitralica, mixoma atriale sinistro, *cor triatrium*).

Inoltre nei pazienti con insufficienza cronica del cuore sinistro spesso si associa anche ipertensione arteriosa polmonare e insufficienza del ventricolo di destra.

L'aumento della pressione venosa, per qualsiasi causa si verifichi, si estende a monte fino a livello dei capillari, dove produce inizialmente una distensione delle pareti vasali, un reclutamento maggiore di vasi ed infine la fuoriuscita di acqua verso l'interstizio e la conseguente formazione di edema.

Gli effetti sul polmone variano a seconda dei livelli di pressione ma anche in base alla cronicità della situazione patologica; per esempio in soggetti precedentemente sani si può sviluppare edema polmonare quando la pressione capillare raggiunge un picco di 25 mmHg, mentre in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia cronica possono rimanere senza sintomi e senza un significativo edema polmonare fino alla pressione di 40 mmHg. **Tutto questo è dovuto alle modificazioni anatomo-strutturali del polmone in pazienti esposti per lungo tempo a pressioni elevate, consistenti in fenomeni di ipertrofia e/o fibrosi delle pareti alveolare, dei vasi, dei linfatici [6].**

Numerosi studi hanno descritto particolari alterazioni della funzionalità polmonare nei pazienti con stenosi della valvola mitralica caratterizzate da un incremento del volume residuo, un decremento della FVC, della FEV₁ e della capacità di diffusione al

monossido di carbonio correlati alla gravità della stenosi valvolare [7]. Un aumento delle resistenze nelle vie aeree, legato ad una broncocostrizione, è tuttavia spesso presente, ma non di grado severo e si manifesta clinicamente con un tipico respiro corto ed ansimante definito “asma cardiaco”.

CENNI ANATOMO-PATOLOGICI

- Edema polmonare emodinamico

La congestione e l'edema polmonare determinano **macroscopicamente l'imbibizione e l'aumento di peso dei polmoni**; il liquido trasudatizio si accumula inizialmente nelle regioni basali dei lobi inferiori, in quanto la pressione idrostatica è più elevata in questa sede.

Nell'edema polmonare, in fase interstiziale, si ha accumulo di liquido negli spazi interstiziali del polmone, in particolare nei setti interlobulari, che appaiono dilatati ed espansi, nell'interstizio perivascolare, peribronchiale ed infine subpleurico. Si associa inoltre dilatazione dei vasi linfatici.

Istologicamente i capillari alveolari appaiono congesti e si osserva un precipitato intra-alveolare roseo e granulare; sono presenti microemorragie alveolari e macrofagi carichi di emosiderina (le cosiddette cellule dell'insufficienza cardiaca).

Nelle stasi polmonari di lunga durata (per es. nella stenosi mitralica) i macrofagi carichi di emosiderina sono molto abbondanti: **la fibrosi e l'ispessimento delle pareti alveolari sono alla base dell'aumento di peso dei polmoni con il tipico aspetto macroscopico di color bruno.**

- Edema da danno microvascolare

I polmoni mostrano congestione, edema interstiziale ed intra-alveolare, aspetti flogistici e deposizione di fibrina: le pareti alveolari vengono rivestite da membrane ialine, costituite da liquido edematoso ricco di fibrina, commisto a materiale citoplasmatico lipidico, residuo dal processo di sfaldamento necrotico delle cellule epiteliali.

Le cellule epiteliali di tipo II (pneumocita di II° ordine o granulare) vanno incontro a proliferazione nel tentativo di riparazione dei danni, e si assiste spesso all'organizzazione dell'essudato fibrinoso con fibrosi intra-alveolare.

Si associa marcata proliferazione delle cellule interstiziali con deposito di fibre collagene ed ispessimento dei setti interalveolari.

CENNI CLINICI

1) Sintomi polmonari nell'insufficienza cardiaca

Dispnea

La dispnea è il sintomo di base dello scompenso che consiste in una sensazione di sforzo o fatica per respirare, associata o meno ad una sensazione di fame d'aria o di mancanza di respiro che compare inizialmente per sforzi intensi poi anche a riposo.

E' la conseguenza diretta della congestione polmonare che provoca edema interstiziale e riduce perciò la distensibilità dei polmoni e un aumento dell'attività dei muscoli respiratori; se grave si può accompagnare a tosse stizzosa.

Sulla base dei rapporti tra dispnea e sforzo è stata proposta dalla **New York Heart Association (NYHA)** una classificazione funzionale dei pazienti cardiopatici [Tab. 2].

Classe I	Pazienti cardiopatici senza sintomi
Classe II	Pazienti cardiopatici asintomatici a riposo e hanno sintomi (dispnea o altro) solo per sforzi di intensità ordinaria
Classe III	Pazienti cardiopatici che stanno bene a riposo e hanno sintomi anche per sforzi di intensità inferiore all'ordinario
Classe IV	Pazienti cardiopatici con sintomi anche a riposo

Tabella 2: classificazione NYHA funzionale dei pazienti cardiopatici

Ortopnea

E' la necessità di mantenere il torace in posizione eretta per evitare l'insorgenza della dispnea; la posizione supina, infatti, aumenta il ritorno venoso al cuore e quindi peggiora la congestione polmonare.

Sintomi in edema polmonare acuto

In questa fase la tosse si accompagna ad escreato schiumoso con una caratteristica sfumatura rosata, l'ipossia fa sì che gli scambi gassosi diventino più frequenti e superficiali (tachipnea). L'ipercapnia, in stadio avanzato, determina una ridotta sensibilità dei centri del respiro che diventa di tipo periodico (di Cheyne-Stokes), con crisi di apnea e alla fine arresto.

Sintomi associati

L'intolleranza all'esercizio fisico: tipicamente i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia presentano debolezza e facile affaticabilità secondarie all'ipoperfusione dei muscoli, con riduzione del picco di uptake dell'ossigeno.

I disordini del sonno come l'apnea ostruttiva notturna (OSA) o l'apnea centrale con il tipico respiro di Cheyne-Stokes (CRS-CSA), sono presenti nel 50% dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia cronica [8]. Secondo alcuni studi esiste un'associazione negli uomini fra l'indice di massa corporea e l'OSA, mentre nelle donne questa è associata all'incremento dell'età [9]. I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e CRS-CSA hanno una prognosi più severa [10].

I sintomi cerebrali insorgono solo nei gradi estremi di riduzione della portata cardiaca e/o quando coesistono gravi alterazioni vascolari cerebrali, in genere protetto da sensibili meccanismi di autoregolazione. I sintomi cerebrali nello scompenso

consistono in perdita di memoria, difficoltà di concentrazione, stato ansioso; nei casi acuti si giunge ad agitazione mentale, sonnolenza fino al coma.

Nelle fasi iniziali dello scompenso insorge nicturia, caratterizzata da aumento della diuresi notturna, infatti, è in queste ore che la vasocostrizione diminuisce e la funzione renale migliora, oltre a manifestarsi un aumento della diuresi per smaltire il liquido accumulato durante la giornata. Nelle fasi più avanzate l'ipoperfusione renale è costante e produce oliguria (meno di 500-600 ml/24 ore) con aumento dell'azotemia e creatininemia. In caso di shock cardiogeno si arriva all'anuria completa.

2) Segni polmonari nell'insufficienza cardiaca

L'obiettività polmonare è spesso negativa ma talora si possono udire sibili espiratori; quando l'aumento della pressione nelle vene e nei capillari polmonari provoca trasudazione di liquido nel tessuto polmonare si cominciano ad ascoltare rumori umidi in corrispondenza delle basi polmonari posteriormente. Questi rumori si definiscono come rantoli crepitanti e accompagnano l'inspirazione; tipicamente non si modificano dopo colpi di tosse a differenza dei rantoli di origine bronchiale.

Con il peggiorare della situazione clinica si può arrivare anche all'espettorazione di escreato schiumoso ed eventualmente rosato.

Si può associare un versamento pleurico (idrotorace) e quando l'edema interstiziale e la congestione della mucosa bronchiale comprimono le vie aeree terminali si possono ascoltare anche ronchi e sibili (asma cardiaco).

All'ascultazione in caso di disfunzione valvolare si può evidenziare un ritmo di galoppo, eventualmente con soffi.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI (RX-TC)

- Modificazioni vascolari

Alla radiografia del torace i segni caratteristici di un aumento della pressione venosa polmonare sono ben conosciuti.

L'ipertensione venosa polmonare, in genere, si manifesta con una **ridistribuzione del flusso ematico** dalle basi agli apici (flusso inizialmente equilibrato, poi invertito); sia l'aumento di calibro dei vasi che la ridistribuzione del circolo sono, probabilmente, più apprezzabili nella disfunzione cardiaca sinistra cronica o subacuta [11].

Il reclutamento dei vasi polmonari a livello dei lobi superiori, tuttavia, si può verificare anche in altre condizioni come nell'ipertensione polmonare.

E' possibile valutare la ridistribuzione del flusso ematico in maniera attendibile sui radiogrammi assunti in posizione eretta e in massima inspirazione, condizioni ottimali non sempre ottenibili: si confronta in modo soggettivo il numero ed il calibro dei vasi dei distretti superiori con quelli delle zone inferiori, considerati ad eguale distanza dalle strutture ilari.

In una fase precoce, numero e calibro dei vasi nelle zone superiori sono uguali a quelli delle zone inferiori, mentre con il progredire della ridistribuzione i vasi delle zone superiori diventano di calibro maggiore [Fig 1].

Per una valutazione più obiettiva dell'effettiva **dilatazione dei vasi polmonari**, può essere di aiuto considerare anche il rapporto tra il diametro delle arterie polmonari e quello degli adiacenti bronchi: meglio se tale osservazione viene effettuata a livello dei lobi superiori e nelle porzioni terminali del decorso dei vasi.

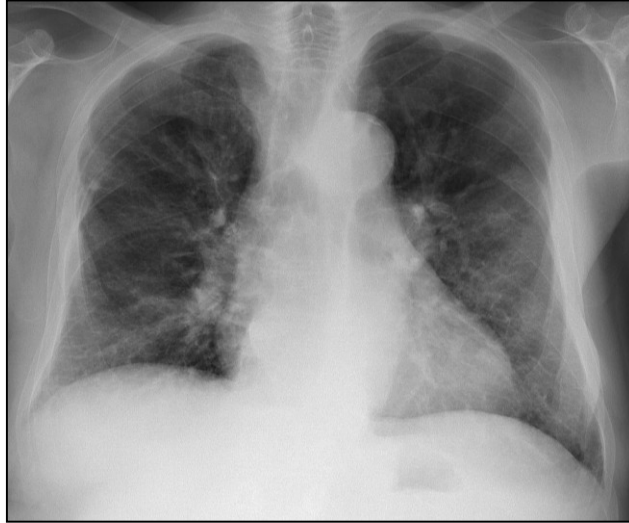


Figura 1

In condizioni normali il diametro delle arterie polmonari dei distretti superiori è identico o minore al diametro esterno dei bronchi adiacenti. Quando si verifica una ridistribuzione del flusso, invece, le arterie diventano più grandi dei bronchi di accompagnamento [Fig 2].

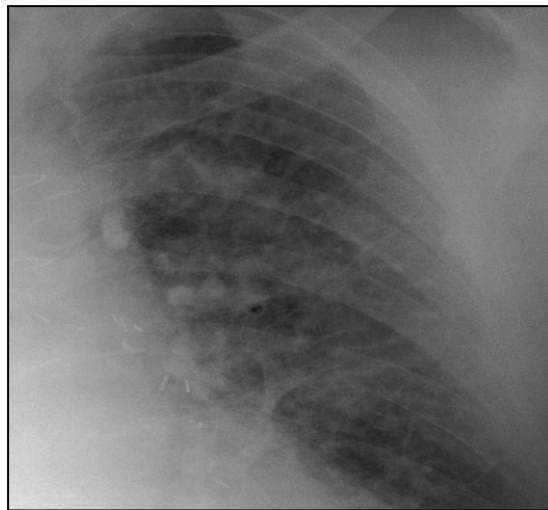


Figura 2

Secondo uno studio di Woodring il rapporto tra arteria e bronco a livello dei lobi superiori è di $0,85 (\pm 0,15)$ e nei lobi inferiori di $1,34 (\pm 0,25)$, mentre in un quadro di scompenso cardiaco arriva a $1,5$ nei lobi superiori e $0,87$ in quelli inferiori [12]; la

vascolarizzazione polmonare deve essere sempre confrontata con quella sistemica, un altro indice per valutare lo stato volemico intravascolare del paziente può essere la misurazione del cosiddetto **“peduncolo vascolare”** [13].

La larghezza del peduncolo vascolare viene misurata calcolando la distanza tra il punto in cui la vena cava superiore incrocia il bronco principale di destra e una linea perpendicolare passante per il punto di origine dell'arteria succlavia sinistra dall'arco aortico.

Quando il margine destro del peduncolo non è ben visibile alla radiografia del torace, la misurazione dello stesso viene effettuata considerando il margine verticale laterale della vena cava superiore o della vena brachio-cefalica destra. Secondo uno studio di Milne, effettuato valutando i radiogrammi di 83 soggetti (proiezione postero-anteriore in stazione eretta), la misura media normale della larghezza del peduncolo vascolare è 48 ± 5 mm [14].

La misura obiettiva della larghezza del peduncolo vascolare dal radiogramma tradizionale, con il paziente in posizione eretta o supina, può aumentare l'accuratezza della valutazione clinica e radiologica del volume intravascolare dal 15% al 30%, e questo valore potrebbe essere anche più alto quando la larghezza del peduncolo vascolare viene misurata in serie nello stesso paziente [15].

Nonostante i segni alla radiografia del torace di un aumento della pressione venosa polmonare siano diversi, la valutazione di questi deve essere effettuata con cautela, in quanto può essere influenzata da vari fattori. Per una valutazione ottimale, infatti, bisognerebbe:

- ridurre al minimo la variabilità interosservatore;
- il paziente dovrebbe essere in piedi;

- la radiografia del torace dovrebbe essere eseguita a paziente in posizione eretta e con una massima inspirazione;
- le basi polmonari dovrebbero essere normali, privi di eventuali opacità (atelettasia, processi flogistici); in presenza di queste la ridistribuzione vascolare assumerebbe un significato limitato.

La TC, nei pazienti con disfunzioni del cuore sinistro, permette di evidenziare alcune anomalie vascolari del parenchima polmonare, che rispecchiano le alterazioni visibili alla radiografia tradizionale.

In uno studio di Herold et al [16], effettuato su cavie suine, si è dimostrato come un aumento acuto del volume ematico provoca alla TC un incremento del 20% del diametro delle arterie e del 33% di quello delle vene, con una distribuzione gravità dipendente. L'incremento del rapporto tra il calibro delle arterie e dei bronchi è visto come un segno concreto della dilatazione vascolare, tuttavia bisogna fare attenzione a fattori confondenti come artefatti da movimento, orientamento dei vasi rispetto al piano assiale (la dilatazione vascolare è di più facile riconoscimento nelle regioni polmonari parailari, dove il calibro delle arterie e dei bronchi può essere più facilmente confrontato). Inoltre, persino alla TC ad alta risoluzione (HRCT), vi è un'effettiva difficoltà nella distinzione tra la dilatazione vasale e l'ispessimento perivascolare edemigeno, anche se quest'ultimo è più probabile quando la parete bronchiale appare ispessita.

In post-processing, le ricostruzioni di intensità massima di proiezione (MIP), a spessore variabile, sono utili per lo studio delle strutture vascolari (numero e sede), sia arteriose che venose, anche se nella pratica quotidiana, non sono eseguite di routine [17] [Fig. 3].



Figura 3

Oltre alla dilatazione della vascolarizzazione altre anomalie, espressione di alterazioni polmonari, possono essere evidenziate con l'HRCT, come l'ispessimento liscio dei setti interlobulari e le opacità di tipo ground-glass. L'ispessimento dei setti è spesso limitato come distribuzione agli apici polmonari, e può essere dovuto alla sola dilatazione delle vene nel suo contesto.

E' stato dimostrato, in cavie animali, che l'aumento della pressione venosa determina la comparsa di opacità tipo ground-glass, prima ancora di una condizione di edema conclamato [18]. E' possibile che un maggior volume ematico sia alla base della formazione di queste opacità a vetro smerigliato o che le stesse siano espressione di un edema interstiziale allo stadio iniziale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sinistra i rami delle arterie centrolobulari possono apparire accentuati ed ingranditi, i vasi diventano visibili alla periferia del polmone con una distribuzione non gravità-dipendente, analogamente a quanto accade alla radiografia del torace [Fig. 4].



Figura 4

Una possibile spiegazione per la redistribuzione del flusso ematico polmonare è quella proposta da West [19] il quale suggeriva che lo sviluppo dell'edema può determinare la formazione di un "cuffing" perivascolare che agisce come un cuscinetto tra i vasi e le forze elastiche polmonari, con una conseguente redistribuzione del flusso ematico non gravità dipendente.

- **Modificazioni bronchiali**

Un aumento di spessore delle pareti dei bronchi e una perdita di nitidezza dei contorni, il cosiddetto "**cuffing peribronchiale**", è visibile alla radiografia standard del torace quando nell'interstizio peribroncovascolare si accumula liquido. In assenza di malattie croniche delle vie aeree, come la bronchite o l'asma, queste strutture in genere misurano meno di 1 mm di spessore [Fig. 5]. L'ispessimento peribronchiale, alla radiografia, è visibile in particolar modo nella porzione terminale delle struttura bronchiale in proiezione postero-anteriore, ma può anche essere visualizzato talvolta un ispessimento della parete posteriore del bronco intermedio nella proiezione latero-laterale [20];

questo segno è risultato utile in alcuni pazienti nei quali gli altri segni di edema interstiziale non erano ben manifesti ed è importante per escludere la presenza di malattia delle vie aeree come la bronchite cronica o l'asma.

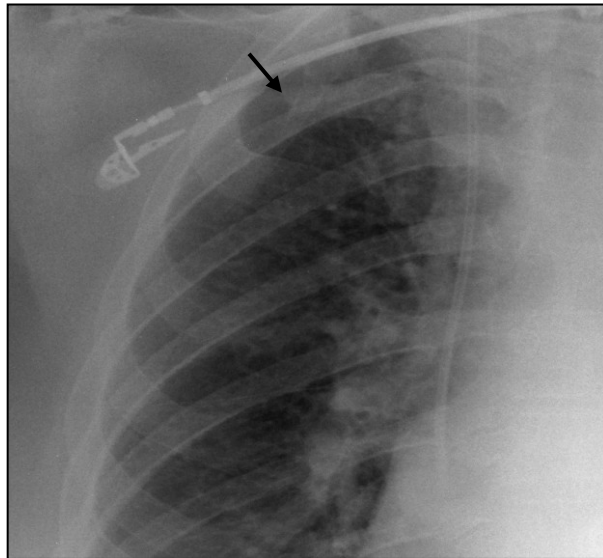
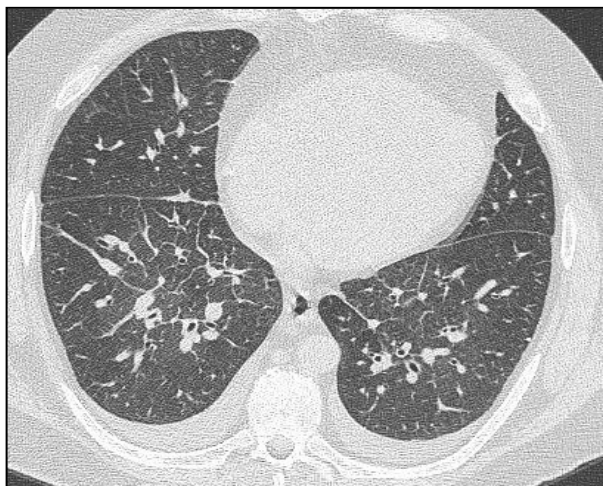
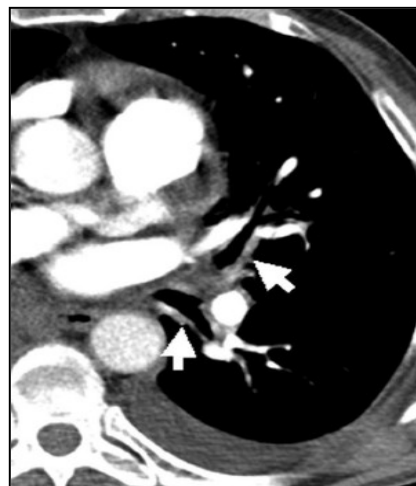


Figura 5

Il “cuffing peribronchiale” è identificabile alla TC come un ispessimento peribroncovascolare, più evidente a livello dei bronchi segmentari e subsegmentari [Fig 6 A-B].



A



B

Figura 6

L'elevata frequenza con cui alla TC è visibile l'ispessimento bronchiale contrasta con la relativa bassa prevalenza dell'asma cardiaco (10-35%), anche se alcuni autori suggeriscono una relazione tra i due eventi [21]; all'HRCT non sono ancora stati dimostrati chiari segni di patologia delle piccole vie aeree riconducibili a disfunzioni del cuore sinistro, forse perchè, in questi pazienti, è difficile ottenere scansioni TC in espirium.

Tuttavia, in uno studio di Ribeiro [22], nella maggior parte dei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra (67%) è stato descritto alla TC un **pattern a mosaico**, suggestivo di intrappolamento aereo dovuto a ostruzione delle piccole vie aeree.

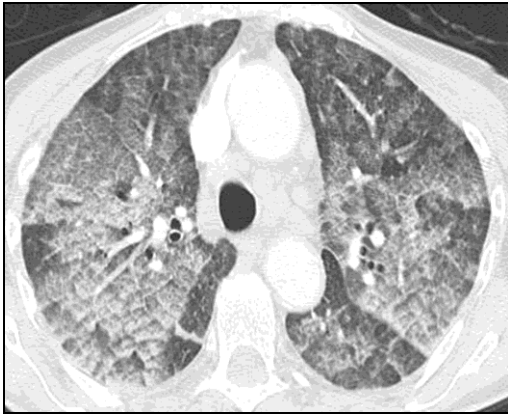
- Edema interstiziale

Nell'edema polmonare per disfunzione del cuore sinistro si distinguono, sia sul piano fisiopatologico che radiologico due fasi: edema interstiziale ed alveolare con intensità e durata dipendente dal grado e dalla rapidità degli aumenti pressori (l'edema interstiziale si manifesta già per aumento della pressione arteriosa media trasmurale di 15-25 mm Hg). Nell'edema interstiziale, in cui il liquido si accumula negli spazi interstiziali perivasculari e nei setti interlobulari, compare il tipico aspetto radiografico di perdita della normale definizione netta dei vasi segmentari e subsegmentari del polmone, con un **ispessimento dei setti interlobulari e delle scissure interlobari**.

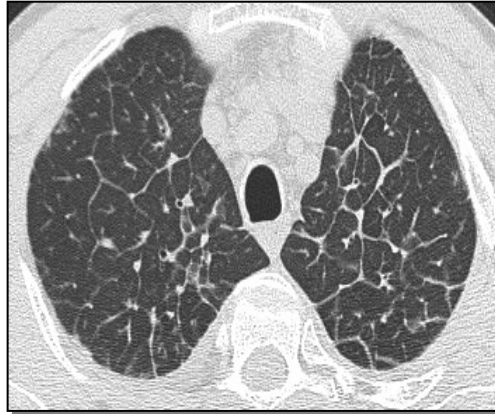
Alla TC l'edema polmonare interstiziale si manifesta in genere come una combinazione di diversi aspetti quali [Fig 7 A-B]:

- ispessimento liscio dei setti interlobulari e intralobulari (a volte unico segno di edema interstiziale);
- ispessimento liscio del connettivo peribroncovascolare;
- ispessimento liscio del connettivo subpleurico

- opacità ground-glass a chiazze.



A



B

Figura 7

Tali lesioni presentano una distribuzione in genere bilaterale e diffusa, ai lobi inferiori e di tipo gravitazionale, con un volume polmonare conservato, anche se talvolta può essere focale e unilaterale. L'ispessimento dei setti interlobulari alla TC corrisponde nel radiogramma del torace alla presenza di linee di Kerley di tipo A (centrali, continue) e B (periferiche basali, perpendicolari alla superficie pleurica).

Un aspetto, alla radiografia del torace, che si associa spesso ad edema interstiziale “puro”, è la **mancanza di nitidezza dei contorni vascolari** intrapolmonari ed ilari [23].

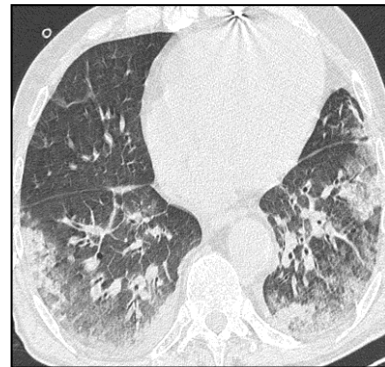
La mancanza di nitidezza dei contorni vascolari può essere vista anche alla TC come la presenza di opacità centrali tipo ground-glass e un contorno indistinto della parete dei vasi centrali. L'accumulo di liquido nel tessuto connettivo presente sotto la pleura viscerale può essere identificato alla radiografia come un **ampliamento dello strato pleurico situato al di sopra della convessità dei polmoni, ispessimento delle scissure ed opacità lamellari verticali soprattutto nell'angolo costo-frenico** (queste ultime alterazioni sono talvolta male interpretate come versamento pleurico). Alla TC, nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, sono state descritte opacità subpleuriche

curvilinee che possono rappresentare l'ingorgo linfatico [24]. La presenza di **opacità ground-glass**, in genere a distribuzione *patchy*, può riflettere l'ispessimento delle pareti alveolari e dell'interstizio intralobulare; quando diffusa è fonte di incertezza diagnostica, in quanto potrebbe essere legata all'incapacità da parte del paziente di respirare correttamente. L'associazione di opacità ground-glass e di ispessimenti settali intra e interlobulare determina “*crazy-paving*” [Fig. 8 A-B] [25].

Di solito è possibile vedere anche un cuore ingrandito, anche se in talune situazioni, quando l'edema è secondario, come nell'insufficienza coronarica e nella cardiomiopatia restrittiva, ciò non si manifesta.



A



B

Figura 8

- **Edema alveolare**

Con un aumento della pressione trasmurale di 25 mmHg si ha il passaggio di fluido a livello degli spazi alveolari [Tab. 3]; da un punto di vista anatomico-patologico l'edema polmonare interstiziale precede quasi sempre quello degli spazi aerei, anche se in alcuni casi si possono osservare contemporaneamente sul radiogramma del torace.

Correlazione tra la pressione polmonare capillare e aspetti radiologici	
Pressione polmonare capillare (mmHg)	Aspetti radiologici
5-12	Normale
12-17	Ridistribuzione del circolo polmonare, solo in condizioni di cronicità
17-20	Linee di Kerley, effusioni subpleuriche
> 25	Edema polmonare alveolare

Tabella 3: livelli di pressione polmonare capillare e aspetti radiologici

L'aspetto radiologico caratteristico è costituito da **opacità polmonari** “cotonose”, a distribuzione *patchy* o diffusa, fino ad arrivare ad **aree di consolidazione** a chiazze o confluenti, in genere bilaterali, che tendono ad assumere un aspetto simmetrico [Fig.9].



Figura 9

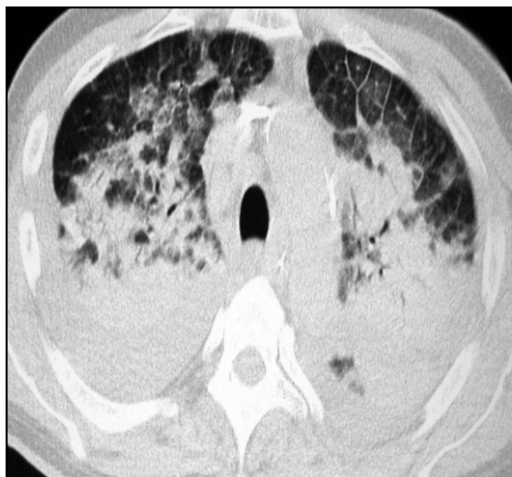
Segni radiologici di base alla TC sono:

- aree di addensamento parenchimale;
- opacità a vetro smerigliato;
- crazy-paving;

Il broncogramma aereo è presente in genere solo nel 10-30% dei casi [26, 27].

Il più delle volte le opacità sono confluenti e determinano aspetti irregolari e piuttosto mal definiti di densità sparse “random” in tutto l’ambito polmonare, ma il più delle

volte sono simmetriche interessando prevalentemente le regioni perilari e le zone basali [Fig.10 A-B].



A

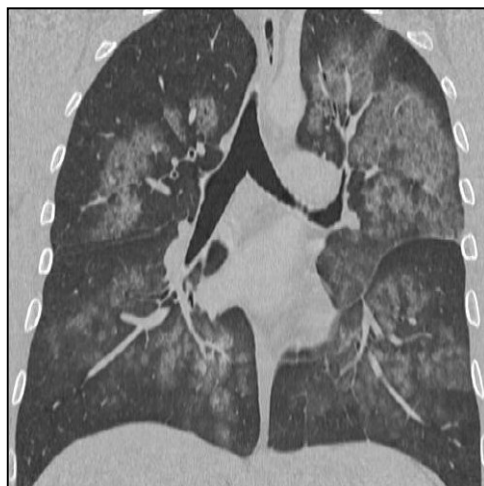


B

Figura 10

La variabilità nella distribuzione potrebbe essere il risultato di forze opposte che interagiscono sul polmone, come la forza di gravità e l'aumento del movimento ventilatorio alle basi polmonari, che promuovono la rimozione del liquido attraverso il sistema linfatico [28].

I termini “*ali di farfalla o pipistrello*” descrivono una distribuzione anatomica dell'edema degli spazi aerei non gravitazionale, in cui l'ilo e la zona midollare dei polmoni sono coinvolti in maniera piuttosto uniforme, con un risparmio di circa 2-3 cm periferici del polmone; il più delle volte il confine che distingue il parenchima consolidato è poco visibile, ma in alcuni casi può apparire anche ben demarcato [Fig. 12 A-B].



A

B

Figura 11

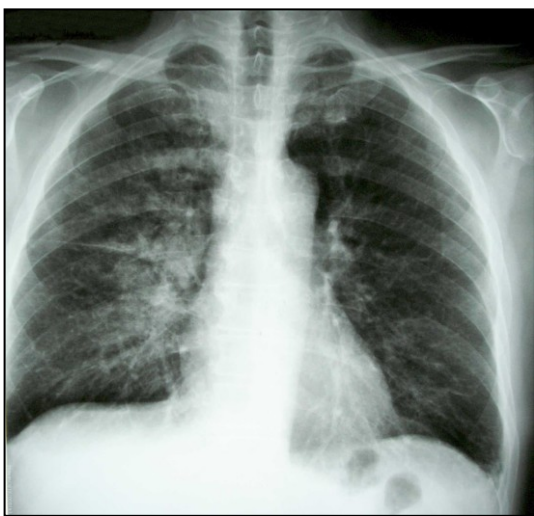
Diverse teorie sono state proposte per spiegare questo tipo di distribuzione: 1) l'incremento della conduttività idraulica da parte dei mucopolisaccaridi, che costituiscono il citoscheletro perivascolare e che determina, quando si ha un incremento dell'idratazione tissutale, il passaggio di fluido verso le zone centrali; 2) effetto pompa del ciclo respiratorio maggiore a livello della corteccia polmonare con spinta del liquido verso le zone ilari; 3) proprietà contrattile dei setti alveolari.

Questa distribuzione ad ali di farfalla si ha in meno del 10% dei casi di edema e si associa all'insufficienza cardiaca acuta di grado severo (infarto massivo del miocardio, rottura del muscolo papillare, endocardite settica) o si osserva nell'insufficienza renale [29]. Tuttavia bisogna sempre ricordare che la distribuzione ad "ali di farfalla" può essere osservata in altre malattie come la proteinosi o emorragia alveolare [30].

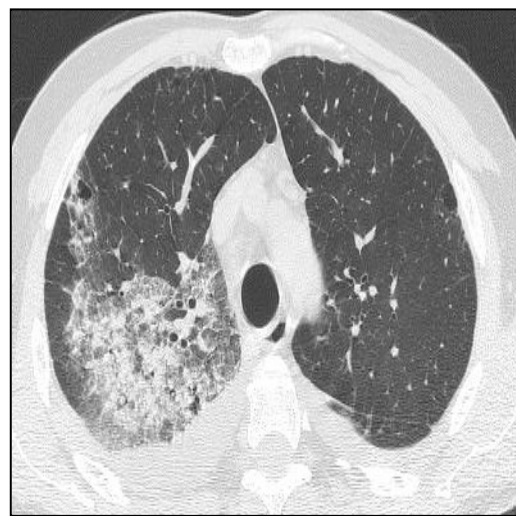
L'edema cardiogeno in genere è simmetrico e bilaterale, ma molti fattori possono modificare tale distribuzione e portare ad un **edema di tipo asimmetrico** (patologie

concomitanti quali enfisema polmonare, fibrosi, atelettasia, patologie infettive, malformazioni-Swyer-James syndrome, decubito).

L'edema polmonare monolaterale (lobo superiore di destra) infine, si manifesta per rottura della valvola mitrale, a causa dell'orientamento prevalente del rigurgito ematico verso la vena polmonare superiore destra, asimmetria identificata nel 9% degli adulti e nel 22% dei bambini [31,32,33] [Fig.12 A-B].



A



B

Figura 12

- Versamento pleurico

Lo scompenso cardiaco è di gran lunga la causa più comune di versamento pleurico trasudatizio; alla radiografia del torace, **cardiomegalia e versamento pleurico** sono molto suggestivi di scompenso cardiaco congestizio.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sembra che l'accumulo di liquido a livello pleurico sia legato soprattutto ad un'insufficienza della funzionalità contrattile delle camere di sinistra, piuttosto che ad un aumento pressorio.

Per quanto riguarda la sede del versamento pleurico, nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, secondo una revisione di 444 radiografie del torace, effettuata da Porcel e Vives [34], il 69% era bilaterale, il 21% unilaterale destro, e il 9% unilaterale sinistro.

- Alterazioni accessorie

In circa il 50% dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica congestizia si osserva un **aumento di dimensioni dei linfonodi a livello mediastinico**, senza altre evidenti anomalie associate [35,36,37]. La frequenza con cui si evidenzia ingrandimento dei linfonodi mediastinici sembra correlata, secondo alcuni studi, alla gravità dell'insufficienza cardiaca congestizia [38]; le sedi di localizzazione più frequenti sono: paratracheali, pre e sotto carenali [Fig.13]

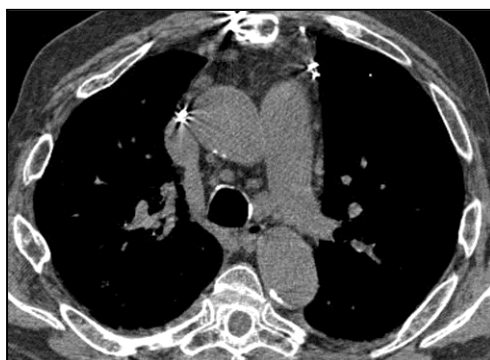


Figura 13

Altre anomalie mediastiniche sono state riconosciute alla TC, molto probabilmente dovute all'infiltrazione di fluido nel mediastino per l'elevata pressione idrostatica, quali l'opacizzazione e l'allargamento del grasso mediastinico (10-33% dei casi).

- Insufficienza cardiaca sinistra cronica e TC

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca del cuore sinistro sono classicamente suddivise in acute e croniche. Anche se si può verificare una sovrapposizione tra gli aspetti clinici e radiologici, lo spettro delle alterazioni in TC

dovrebbe differire nelle due fasi, poiché la cronicità della condizione è associata ad una serie progressiva di modificazioni anatomo-patologiche quali:

- fibrosi alveolare: deposizione di collagene nei setti interlobulari;
- arteriole: fibrosi intimale, ipertrofia della tonaca media (i.e. muscolarizzazione);
- piccole vene: ispessimento della parete;
- linfatici dilatati;
- fenomeni di emosiderosi.

Da questi cambiamenti anatomo-patologici ci si potrebbero attendere specifiche modificazioni all'HRCT. Tuttavia per ora questo non è stato ben documentato in letteratura.

In genere nei pazienti con scompenso cronico si osserva cardiomegalia ed ispessimento pleurico, talora ispessimento dei setti interlobulari. Raramente all'HRCT può essere visibile emosiderosi da emorragia microvascolare con micronoduli e possono comparire fenomeni di ossificazione focale [39].

- Altri tipi di edema: cenni

I. Edema polmonare associato ad innalzamento della pressione capillare (edema polmonare idrostatico):

- Edema polmonare associato a malattia renale, ipervolemia o ipoproteinemia:

E' verosimile che la causa principale che porta allo sviluppo dell'edema sia la conseguente ed associata insufficienza ventricolare sinistra, ma anche la ridotta pressione osmotica proteica, e in minor misura l'ipervolemia e l'aumento della permeabilità capillare possono condurre di per sé allo sviluppo della malattia.

- Edema polmonare secondario ad alterazioni delle vene polmonari

L'ostruzione delle vene polmonari è una causa relativamente rara di ipertensione arteriosa e di edema polmonare.

Riconosce diverse eziologie, fra cui si ricordano: 1) malattie cardiache congenite; 2) stenosi congenite o atresie delle vene polmonari alla confluenza con l'atrio sinistro; 3) malattie veno-occlusive idiomatiche; 4) mediastiniti fibrosanti; 5) drenaggio venoso polmonare anomalo, al di sopra o al di sotto del diaframma (aumento resistenze sinusoidi epatici); 6) invasione o compressione delle vene polmonari (per esempio da neoplasia); 7) trombosi delle vene polmonari.

Gli aspetti radiografici in genere sono indistinguibili da quelli dell'ipertensione venosa polmonare da cause cardiache, anche se il cuore ha dimensioni normali e l'edema può essere localizzato in alcune specifiche porzioni del polmone [40].

- Edema polmonare con asma acuta

E' una rara condizione patologica in quanto l'intrappolamento di aria tende di per sé a mantenere una pressione intra-alveolare positiva, riportato in uno studio effettuato su 8 bambini [41].

Gli aspetti radiografici sono caratterizzati da linee di Kerley, "cuffing" peribronchiale, contorno vasale sfumato, e opacità alveolari diffuse ad entrambi i campi polmonari, indistinguibile da altri tipi di edema.

- Edema polmonare post-ostruttivo

Si manifesta successivamente alla riapertura delle vie aeree precedentemente ostruite e rappresenta una forma di edema idrostatico; è più frequentemente causato dalla presenza di corpi estranei, laringospasmo, epiglottidite o strangolamento/strozzamento.

Alla radiografia e alla TC si manifesta con ispessimenti settali, “cuffing peribronchiale”, e in casi più severi con edema alveolare a distribuzione centrale; in genere le dimensioni del cuore sono normali e dopo opportuna terapia il quadro si risolve in 2-3 giorni.

- Edema polmonare con embolia acuta e cronica

E' un' evenienza rara, osservata in meno del 10% dei casi; solitamente si presenta alla TC come aree di ground-glass eterogenee localizzate nei territori in cui le arterie segmentali e subsegmentali sono pervie [42].

- Edema polmonare da semi-annegamento:

Si ha nel caso di asfissia dovuta all'inalazione di acqua seguita da una sopravvivenza di almeno 24 ore. E' caratterizzato da tre stadi distinti:

- Stadio I, con laringospasmo persistente (linee di Kerley, cuffing peribronchiale, opacità alveolari ed aree consolidative perilari);
- stadio II, con laringospasmo e con minima introduzione di acqua nello stomaco e stadio III, con risoluzione del laringospasmo per ipossia e conseguente inondazione delle vie aeree; in tale ultimo stadio si osserva un danno alveolare diffuso [43] (consolidazioni lobari).

II. Edema polmonare associato a normale pressione capillare (edema polmonare da alterata permeabilità)

- Edema da alterata permeabilità con danno alveolare diffuso (DAD)

In conseguenza di vari insulti polmonari diretti o indiretti, si può andare incontro ad un'alterazione respiratoria caratterizzata da tachipnea, dispnea, tosse, desaturazione arteriosa di grado severo, che in genere impone l'intubazione endotracheale o la ventilazione a pressione positiva per mantenere un'adeguata ossigenazione.

Questo complesso di alterazioni clinico-patologiche viene comunemente chiamato “sindrome da stress respiratorio dell’adulto” (*Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) [44-45].

L’ARDS è un termine dunque usato per indicare lesioni polmonari diffuse acute o subacute che determinano severa ipossia e rappresenta la più grave forma di edema da aumentata permeabilità associato con DAD.

Il DAD sull’endotelio vascolare e/o alveolare può essere determinato da una patologia polmonare primitiva (esposizione ad agenti chimici, gas tossici, infezioni) o può essere secondario a malattie sistemiche (attivazione di mediatori dell’infiammazione, agenti ossidanti).

Sulla base delle differenze eziologiche dunque si possono distinguere due principali tipi di ARDS:

- 1) ARDS da malattia polmonare sottostante, associato a consolidazioni polmonari;
- 2) ARDS secondario a patologie extrapolmonari che si manifesta in genere con edema interstiziale e collasso alveolare.

Le alterazioni anatomo-patologiche sono caratterizzate da: 1) fase essudativa (da poche ore a 2-7 giorni), congestione capillare, riempimento degli spazi aerei da parte di essudato proteinaceo e cellule ematiche, necrosi delle cellule epiteliali di tipo I, edema interstiziale ed alveolare e infine produzione di membrane ialine; 2) fase proliferativa (da 7 a 28 giorni circa), caratterizzata da proliferazione dei fibroblasti e deposito di proteoglicani; 3) fase fibrosante (oltre 28 giorni), il collagene si deposita in quantità sufficiente da portare a fibrosi dell’interstizio.

Il radiogramma del torace, in genere si positivizza dopo circa 12 ore dall'inizio dei sintomi e rivela la presenza di opacità a chiazze mal definite, presenti in tutto l'ambito di entrambe i polmoni.

I reperti TC dipendono dalla stadio dell'ARDS: nelle fasi iniziali di tipo essudativo si osservano addensamenti parenchimali con broncogramma aereo e aree di ground-glass a diffusione bilaterale e a chiazze, i vasi sono meno dilatati dell'edema cardiogeno e meno setti interlobulari ispessiti. Durante la fase organizzativa compaiono reticolazioni interstiziali, crazy-paving ed eventuali complicanze dell'ARDS (pneumomediastino, pneumotorace, lesioni cistiche).

- Edema da alterata permeabilità senza danno alveolare diffuso

E' un edema polmonare nel quale le modificazioni di permeabilità sono, almeno in una fase iniziale, non associati a danno alveolare diffuso.

Tra questi ricordiamo l'edema polmonare da overdose di oppiacei, come nel caso dell'iniezione di eroina che, causando la depressione dei centri respiratori midollari, determina ipossiemia e acidosi, entrambe alla base dell'edema da permeabilità senza DAD [46].

III. Forme miste

- Edema polmonare da grandi altitudini

Varie persone, durante il periodo di acclimatazione ad alta quota (3000-4000 metri) , sviluppano una complessa sintomatologia nota come edema polmonare da grandi altitudini o mal di montagna o di altitudine (cefalea, vertigini, debolezza, anoressia, insonnia, dispnea da sforzo e febbre).

Per quanto la patogenesi sia ancora incerta e controversa, secondo vari studi uno dei fattori implicati è l'alterata permeabilità capillare, con un danno all'endotelio stesso [47].

- Edema polmonare neurogeno

E' stato osservato in circa il 50% dei pazienti colpiti da danni severi all'encefalo, come traumi, emorragia subaracnoidea, ictus o stati epilettici. Il meccanismo eziopatogenetico è controverso, forse dato da associazione di edema idrostatico ed edema da aumentata permeabilità senza DAD [48].

Gli aspetti radiologici consistono in aree di consolidazione omogenee, o meno comunemente in alterazioni bilaterali disomogenee.

- Edema polmonare da riperfusione

E' un edema acuto, misto, non cardiogenico, osservato in circa il 90-100% dei soggetti che hanno subito una trombo-endoarteriectomia per embolia polmonare massiva [49]; la causa principale dell'edema è il rapido incremento del flusso e della pressione sanguigna nelle aree distali alla ricanalizzazione arteriosa polmonare.

- Edema polmonare post-trapianto polmonare

E' un edema non cardiogeno che si osserva nel 97% dei pazienti durante i primi tre giorni post-trapianto. La più importante causa è presumibilmente l'ipossia tissutale che coinvolge l'organo da trapiantare ma anche altri organi del ricevente durante l'intervento chirurgico, eseguito con circolazione extracorporea [50].

- Edema da riespansione polmonare

Sono stati documentati numerosi casi di edema polmonare monolaterale sviluppatosi dopo rimozione rapida di aria o liquido dallo spazio pleurico in corso di pneumotorace o idrotorace. La patogenesi non è chiara, si pensa che almeno uno dei fattori

eziopatogenetici possa essere l'aumento della permeabilità capillare, come si presume dall'elevato contenuto proteico del liquido edematoso [51]. Le manifestazioni radiologiche in genere consistono in consolidazione degli spazi aerei di tipo monolaterale (polmone riespanso) che tipicamente si sviluppano entro 2-4 ore dalla riespansione polmonare.

- Edema polmonare post-pneumectomia

E' una nota complicanza della resezione polmonare, specialmente dopo pneumectomia . Si sviluppa in genere precocemente nel periodo post-operatorio ed è legato ad una prognosi sfavorevole; l'edema è legato ad un'alterata permeabilità capillare [52]. I segni radiografici nei casi di modesta entità sono simili a quelli dell'edema polmonare interstiziale con disegno vascolare sfumato, nei casi gravi gli aspetti sono simili a quelli dell'ARDS.

- Edema polmonare dovuto ad embolismo gassoso

E' una complicanza iatrogena legata a procedure invasive, come il posizionamento di cateteri venosi centrali (da aumento pressorio sulla parete vascolare) [53].

In genere alla radiografia del torace si osserva edema interstiziale bilaterale, opacità alveolari periferiche, maggiori alle basi.

Diagnosi differenziale tra edema polmonare cardiogeno e non cardiogeno

Nel quadro dell'insufficienza cardiaca congestizia l'edema polmonare è spesso chiamato edema polmonare cardiogeno o edema polmonare ad elevata pressione idrostatica.

Va sottolineato, tuttavia, come l'edema polmonare cardiogeno non è "puramente" idrostatico, in quanto si può associare un danno all'endotelio capillare (anche se senza DAD), che ne può modificare la permeabilità.

Il sistema di classificazione fin ora riconosce quattro categorie:

- 1) edema idrostatico;
- 2) edema da permeabilità con DAD;
- 3) edema da permeabilità senza DAD;
- 4) misto (idrostatico e da permeabilità).

La divisione tra edema polmonare "cardiogeno" o "non cardiogeno", anche se talvolta sfumata, è conveniente, dato che le strategie terapeutiche sono significativamente diverse.

I segni radiologici più utili per la diagnosi differenziale sono il numero/calibro dei vasi polmonari, distribuzione dell'edema polmonare, ampiezza del peduncolo vascolare, dimensioni cardiache, strie settali, broncogramma aereo e versamento pleurico [54].

- **Calibro dei vasi polmonari:** in circa il 50% dei pazienti con edema polmonare cardiogeno si ha flusso polmonare invertito, è presente solo nel 10% dei pazienti con edema da alterata permeabilità [55] e in nessuno dei pazienti con edema da iperidratazione.
- **Distribuzione dell'edema polmonare:** nell'edema polmonare cardiogeno la distribuzione dell'edema è in genere uniforme, omogenea dalla parete toracica al cuore (90%), nel 30% dei pazienti con edema da iperidratazione e nel 35% di quelli con edema da alterata permeabilità.

- **Ampiezza del peduncolo vascolare:** l'ampiezza del peduncolo vascolare risulta aumentata in circa il 60% dei pazienti con edema da insufficienza cardiaca rispetto al 35% dei pazienti con edema da aumentata permeabilità e all'85% nei casi di edema da iperidratazione (insufficienza renale).
- **Strie settali:** Le strie settali sono in genere presenti nel 30% dei pazienti con edema cardiogeno e da iperidratazione, ma in genere in nessuno dei pazienti con ARDS.
- **Broncogramma aereo:** è presente in circa il 20% dei pazienti con edema cardiogeno o da iperidratazione e nel 70% dei pazienti con edema da aumentata permeabilità.
- **Versamento pleurico:** è più comune nel caso di edema cardiogeno, 40%, rispetto al 10% dei pazienti con edema da aumentata permeabilità. Nell'edema cardiogeno può essere presente anche versamento pericardico.
- **Dimensioni cardiache:** l'ingrandimento cardiaco è presente in circa il 70% dei pazienti con edema cardiogeno, rispetto al 30% circa di quelli con edema da permeabilità. Un incremento dell'indice cardio-toracico ($> 0,52$) è suggestivo di edema cardiogeno [56].

In conclusione aree consolidative a distribuzione prevalentemente gravità dipendente con broncogramma aereo nel contesto e scarsi ispessimenti settali, sono considerate più tipiche per edema da permeabilità.

Nell'edema da permeabilità inoltre i bronchi segmentali e subsegmentali possono essere dilatati all'interno di aree ground-glass, anche con presenza di bronchiectasie da trazione [57].

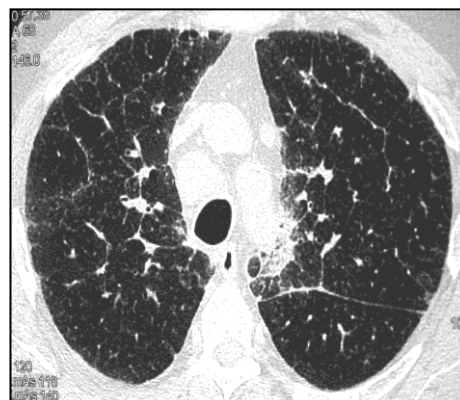
Altri segni alla TC che si possono osservare nell'edema polmonare cardiogeno sono l'ingrandimento dei linfonodi mediastinici e le zone di attenuazione del grasso mediastinico.

Principali diagnosi differenziali tra edema polmonare cardiogeno e altre patologie

- L'assenza di distorsioni del parenchima polmonare e l'ispessimento settale liscio aiutano a differenziare l'**edema cardiogeno interstiziale** dalla linfangite carcinomatosa [Fig. 14 A], dalla sarcoidosi [Fig. 14 B], che in genere danno ispessimenti settali irregolari. Nella linfangite carcinomatosa, inoltre, le alterazioni hanno una distribuzione meno omogenea e una reticolazione più spesso nodulare e a margini ben definiti.



A



B

Figura 14

- L'**edema polmonare cardiogeno alveolare** può essere differenziato da diverse patologie causa di addensamenti parenchimali quali [58,59,60]:
 - ARDS: opacità a chiazze con broncogramma aereo [Fig 15] distribuite con minor rigore gravitazionale, pattern reticolare assente, peduncolo vascolare e volume cardiaco normali, versamento pleurico assente o di minor entità;
 - Polmonite eosinofila acuta: aspetto simile all'ARDS;

- Aleveolite allergica estrinseca (AAE) acuta: distribuzione a chiazze, associazione con noduli centrolobulari sfumati, oligoemia a mosaico con *air-trapping*;
- Vasculite emorragica: distribuzione ad “ali di farfalla” perilari con tendenza al risparmio del mantello; assente la cardiomegalia;
- Polmonite da *Pneumocystis carinii*: *crazy-paving*, cisti, predominanza nelle regioni polmonari medio superiori.

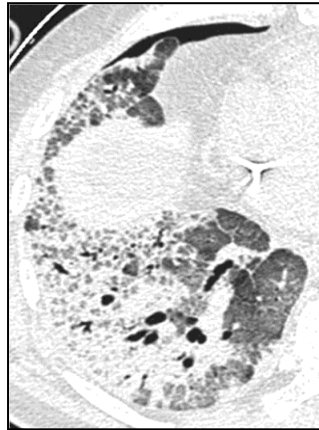


Figura 15

CASISTICA

Obiettivi

Scopo del nostro studio retrospettivo è stato quello di verificare e valutare la presenza di differenti “pattern” TC in rapporto al periodo di insorgenza e cronicità di quadri di edema polmonare cardiogeno.

E' ben noto, infatti, come il parenchima ed i vasi polmonari a seguito di ripetuti episodi di edema polmonare subiscano fenomeni di rimodellamento, dimostrato per ora solo su cavie animali ed in pazienti post-mortem, consistenti essenzialmente in ipertrofia e/o fibrosi delle pareti alveolare, delle vene e dei vasi linfatici.

Nonostante il quadro TC dell'edema polmonare sia ben noto, pochi lavori di ricerca sono stati svolti in relazione al tema della cronicità della patologia e delle sue associate alterazioni.

Ci si è quindi chiesti se le suddette modifiche anatomo-patologiche potessero corrispondere ad alterazioni specifiche di “pattern” TC.

Abbiamo dunque effettuato una valutazione retrospettiva di casi di edema polmonare “cronico”, che aveva come finalità quella di verificare l'esistenza di alterazioni TC sufficientemente distinguibili da quelle che comunemente si osservano in pazienti con primo episodio di edema.

Materiali e metodi

I pazienti sono stati selezionati retrospettivamente dal database cardiologico “*Cardioserver*” dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; sono stati inclusi solamente i casi di edema polmonare causato da disfunzione cardiaca sinistra e studiati con TC spirale multistrato (Siemens, Somatom Sensation Cardiac 64 strati, Somatom

Emotion 6 strati), con acquisizioni a strato sottile.

L'indagine è stata effettuata su esami eseguiti nell'arco di tempo di quattro anni: dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2010.

Sono state dunque prese in esame solo le TC di pazienti con edema polmonare idrostatico su base cardiologica ed escluse tutte le altre cause di edema.

Abbiamo così estrapolato la nostra popolazione di studio che comprendeva 53 esami TC idonei per la successiva valutazione radiologica.

In base ai dati clinici i pazienti selezionati sono stati poi suddivisi in due gruppi:

1) pazienti con primo episodio di edema polmonare documentato all'RX e all'HRCT (con anamnesi negativa per edema);

2) pazienti con episodi di edema polmonare "ripetuti" (due o più episodi) nell'arco di due anni distanziati tra loro di almeno tre mesi.

Successivamente dal sistema "PACS" è stata selezionato ed analizzato l'unico (gruppo 1) o l'ultimo (gruppo 2) esame TC disponibile.

Non è stata inoltrata richiesta di approvazione al Comitato Etico Aziendale in quanto non necessaria in caso di studi retrospettivi su esami clinico-radiologici effettuati con finalità diagnostiche di routine.

Due osservatori Medici Radiologici del Nostro Istituto (N.S. e E.R. rispettivamente con 7 e 20 anni di esperienza nel campo della patologia toracica) hanno valutato le immagini TC per la presenza di alterazioni toraciche, parenchimali e pleuriche.

Gli operatori non erano a conoscenza né della storia cardiologia dei pazienti presi in esame, né del sottogruppo al quale questi appartenevano. Dopo aver valutato le immagini in doppio cieco, gli osservatori hanno rivisto le valutazioni discordanti risolvendole per consenso. Inoltre, gli osservatori hanno stabilito insieme quale fosse il

pattern predominante per ciascun caso utilizzando la seguente classificazione: predominanza (p.) ground glass, p. setti ispessiti e p. consolidazioni.

I parametri esaminati dai due radiologi sono stati:

- Alterazioni del parenchima polmonare (aree ground-glass e/o di consolidazione, ispessimento dei setti interlobulari);
- alterazioni bronchiali (pareti bronchiali ispessite);
- alterazioni mediastiniche (opacizzazione del grasso mediastinico, linfonodi mediastinici ingranditi con asse corto maggiore ad 1 cm);
- versamento pleurico (bilaterale, monolaterale).

Gli osservatori hanno quindi stabilito quale delle alterazioni sopraelencate fosse prevalente, nonché la distribuzione predominante delle alterazioni sul piano assiale (peribronchiale, periferica, a chiazze, ad ali di farfalla, diffusa) e verticale (apicale, basale, diffusa).

La popolazione così ottenuta comprende 53 pazienti (25 maschi e 28 femmine), distinti in un gruppo con un singolo episodio di edema (23 pazienti) e un altro che comprende pazienti con più episodi di edema (30 pazienti).

Per la visualizzazione del parenchima polmonare i valori ottimali di livello (L) e di ampiezza (W) sono quelli che consentono di intravedere le strutture scheletriche, tuttavia non esiste un setting di “finestra ideale”, pertanto le scansioni sono state valutate dagli operatori utilizzando la finestra maggiormente impiegata: per il parenchima polmonare (W= 1600, L= - 600) e per il mediastino (W= 300 L= 30).

Analisi statistica

La variabilità interosservatore per ciascun parametro analizzato è stata valutata mediante il test di kappa di Cohen. Il test del Chi quadro è stato utilizzato per verificare se i pattern predominanti erano associati o meno all'edema acuto o a quello cronico. Analogamente il test di Fisher è stato impiegato per valutare l'associazione di ciascun singolo parametro con i due tipi di edema. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati [tab. 4-5-6]:

Pattern TC	P-value	Acuto (0) (N =23)	Cronico (1) (N = 30)
Ground glass	Ns	19	24
Setti Interlobulari ispessiti	0.24	18	18
Cuffing peribronchiale	0.04*	11	6
Consolidazioni	0.7	3	6
Distribuzione sul piano trasversale			
<i>A chiazze</i>	0.41	11	18
<i>Periferica</i>	0.14	2	6
<i>Peribronchiale</i>	Ns	0	1
<i>Ali di farfalla</i>	0.03*	4	0
<i>Diffusa</i>	0.15	6	3
Distribuzione sul piano caudo-craniale			
<i>Apicale</i>	0.78	12	14
<i>Basale</i>	Ns	3	5
<i>Diffusa</i>	Ns	8	10
Versamento pleurico bilaterale	0.57	18	26
Versamento pleurico monolaterale	0.43	1	0
Allargamento del mediastino	0.57	11	11
Linfoadenomegalie	0.77	13	19

Codes X	cronicità		
Codes Y	PATTERN PREDOMINANTE		
Codes Y	Codes X		
	0	1	
1	13	15	28 (52,8%)
2	10	10	20 (37,7%)
3	0	2	2 (3,8%)
9	0	3	3 (5,7%)
	23 (43,4%)	30 (56,6%)	53
Chi-square	4,293		
DF	3		
Significance level	P = 0,2315		
Chi-square test for trend			
Chi-square (trend)	2,206		
DF	1		
Significance level	P = 0.1375		

Tab.4-5

Pattern	Concordanza interosservatore (kappa statistic)	95% Intervalli di Confidenza
Ground glass	0.66	0.34-0.97
Setti Interlobulari ispessiti	0.52	0.22-0.82
Cuffing peribronchiale	0.34	0.04-0.64
Consolidazioni	0.6	0.27-0.93
Distribuzione sul piano trasversale		
<i>A chiazze</i>	0.30	0-0.5
<i>Periferica</i>	0.20	0.1-0.6
<i>Peribronchiale</i>	NS	NS
<i>Ali di farfalla</i>	0.87	0.63-1.1
<i>Diffusa</i>	0.40	0.04-0.7
Distribuzione sul piano caudo-craniale		
<i>Apicale</i>	0.30	0.06-0.6
<i>Basale</i>	0.50	0.1-0.9
<i>Diffusa</i>	0.20	0.07-0.5
Versamento pleurico bilaterale	0.60	0.3-0.9
Versamento pleurico monolaterale	Ns	Ns
Allargamento del mediastino	0.10	-0.18-0.39
Linfoadenomegalie	0.30	0.02-0.5

Tab: 6

- **Alterazioni di densità del parenchima polmonare**

Dei 23 pazienti in cui è stata posta diagnosi di edema polmonare acuto in patologia cardiaca, la presenza di **ground-glass** è stata identificata in 19 pazienti (82,6%) ed in 24 pazienti (80%) dei 30 con edema polmonare cronico.

Per quanto riguarda la presenza/assenza di **consolidazioni** a livello del parenchima polmonare bisogna premettere che gli operatori non hanno considerato in questo parametro l'atelettasia parenchimale secondaria a versamento pleurico.

Dei 23 pazienti con edema acuto su base cardiogena, solo 3 (13%) dimostravano a livello del parenchima polmonare delle aree consolidative, con una minima differenza rispetto al gruppo con edema polmonare cronico (6 casi, 20%).

Per quanto concerne l' **ispessimento settale liscio**, anche in questo caso si è osservata una modesta differenza (78% circa nell'acuto vs 60% nel cronico).

- **Alterazioni bronchiali**

L'ispessimento delle pareti bronchiali è stato dimostrato in 17 casi in totale di cui 11 (47,8%) nell'edema acuto e 6 (20%) nell'edema cronico.

- **Alterazioni mediastiniche**

Nel gruppo dei pazienti con primo episodio di edema 13 pazienti presentavano uno score di linfadenomegalie (56,5%) e nel gruppo dei pazienti con edema cronico in 19 pazienti (63,3%).

Altro parametro considerato è stata l'**opacizzazione del grasso mediastinico** presente in circa il 47,8% (11 pazienti su 23) nei pazienti con edema acuto e del 36,6% (11 pazienti su 30) in quelli con edema cronico.

- Versamento pleurico

Nei 53 pazienti esaminati il versamento pleurico è stato identificato in 45 pazienti.

Nel gruppo dei 23 pazienti cardiopatici con edema acuto la valutazione della distribuzione del versamento ha permesso di identificare i seguenti dati:

- 1) in 18 pazienti (78,2%) era bilaterale;
- 2) in un singolo (4,3%) paziente era monolaterale.
- 3) nel restante (26,1%) era assente.

Il versamento pleurico, nel gruppo dei pazienti con edema cronico, era presente in 26 casi (86,6%) e sempre bilaterale.

- Sede prevalente di distribuzione delle lesioni

Abbiamo osservato la sede prevalente delle lesioni principali.

Sul piano trasversale emerge in entrambi i gruppi una prevalenza di distribuzione a chiazze (11 su 23 nell'edema acuto; 18 su 30 nell'edema cronico).

Sul piano verticale emerge una modica prevalenza, in entrambi i casi, in senso apicale (12 su 23 nell'edema acuto; 14 su 30 nell'edema cronico).

In conclusione comparando i rilievi HRCT del gruppo del singolo episodio di edema polmonare con quelli del secondo gruppo (più episodi di EP) non è stata osservata nessuna associazione significativa tra cronicità e tipo di pattern HRCT ($p=0,2315$).

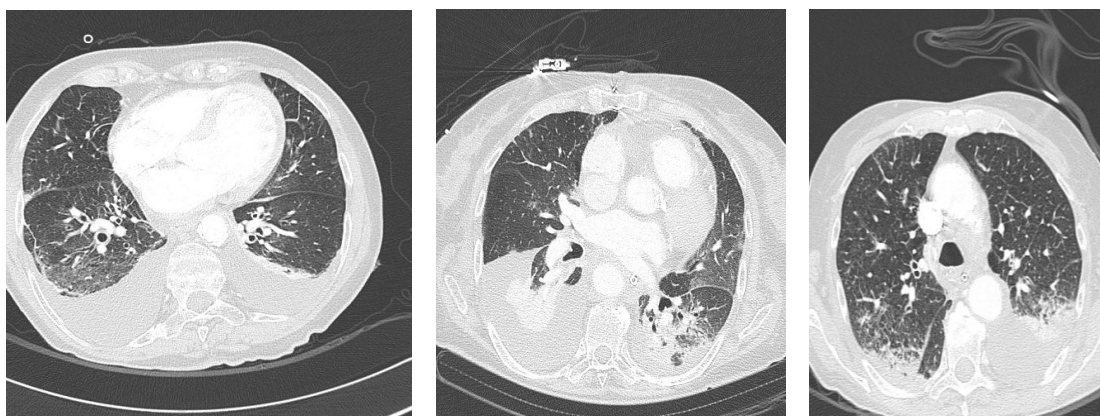
L'unica differenza significativa è stata riscontrata per il **cuffing peribronchiale** ($p=0,04$) e per la **distribuzione ilo-perilare** ($p=0,03$) che erano più frequenti nell'edema polmonare acuto rispetto a quello cronico.

La concordanza interosservatore è risultata buona per la maggior parte dei parametri analizzati (Tabella 1).

Discussione

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca del cuore sinistro sono classicamente suddivise in acute e croniche. Gli aspetti TC dovrebbero differire nelle due fasi, poiché la cronicità della condizione è associata ad una serie progressiva di modificazioni anatomico-patologiche (fibrosi alveolare e delle arteriole, ispessimento parietale venoso, dilatazione dei vasi linfatici, emosiderosi).

Dal nostro studio emerge che non è possibile individuare pattern TC specifici dell'edema polmonare cronico. Tuttavia, abbiamo rilevato che l'ispessimento peribroncovasale e la distribuzione ilo-perilare sono invece di più frequente riscontro nell'edema polmonare acuto (fig. 17 A-B-C).



A

B

C

Fig. 17

La radiografia del torace rimane l'indagine principale per capire le complicanze polmonari nelle disfunzioni del cuore sinistro, tuttavia l'esame **TC del torace** viene ormai sempre più di frequente richiesto per indagare disturbi che possono avere anche

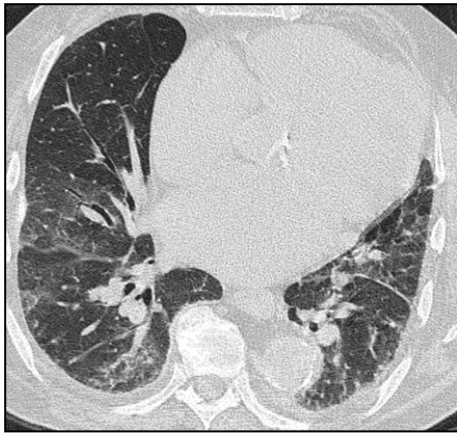
un'importante causa cardiaca, spesso sottostimata sia da un punto di vista radiologico che clinico [61].

Progressi nella tecnologia della TC, come lo sviluppo di **TC multidetettore** con elevata risoluzione temporale e spaziale, e di software per il post-processing, permettono di avere immagini durante esami di routine del torace meno alterate da artefatti da movimento cardiaco e pertanto consentono di valutare contestualmente sia il parenchima polmonare che il cuore.

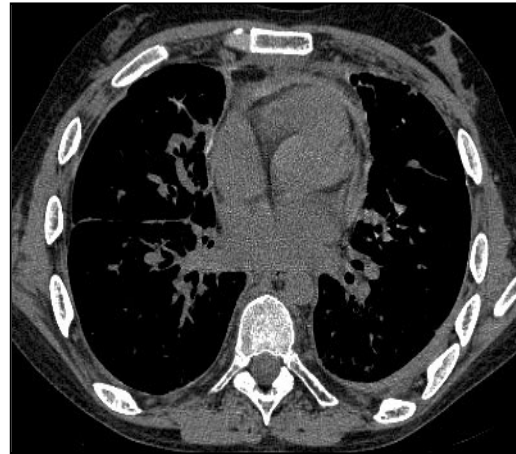
Questo **approccio integrato** è particolarmente utile nel quadro dell'insufficienza cardiaca congestizia, in quanto permette di rifinire la diagnosi soprattutto in situazioni difficili come nel caso di malattie coesistenti, reperti polmonari di non univoca interpretazione, o di malattie cardiache precedentemente non sospettate (per esempio cardiomiopatia).

Molte alterazioni cardiache, come la cardiomegalia, le discrepanze dimensionali tra atrio e ventricolo, anomalie del pericardio, calcificazioni (valvolari e vascolari) possono essere evidenziate durante esami TC di routine, anche senza il ricorso alla somministrazione di mezzo di contrasto organo-iodato e "ECG gating" [Fig.18, 19 A-B].

Per esempio in presenza di segni TC di cuor-polmonare con normali dimensioni delle camere cardiache di sinistra, ispessimento dei setti interlobulari e opacità ground-glass, nasce il sospetto di malattia veno-occlusiva piuttosto che di edema interstiziale puro [62]; tuttavia va tenuto in considerazione che si può osservare anche edema polmonare senza cardiomegalia, soprattutto in fase acuta per insufficienza cardiaca sinistra. In tali casi una risoluzione del quadro radiologico dopo opportuno trattamento è altamente suggestivo per una corretta diagnosi.



A



B

Figura 18



A



B

Fig. 19

L'uso di **mezzo di contrasto** permette di riconoscere e di fare diagnosi di alcune cause di edema polmonare come ad esempio il mixoma atriale e il *cor-triatrimum*.

Inoltre il mezzo di contrasto consente una valutazione della funzionalità cardiaca sinistra in TC.

E' stato recentemente dimostrato, infatti, che se il paziente ha un tempo di transito del mezzo di contrasto dal ventricolo destro al sinistro maggiore di 10,5 sec., può essere

diagnosticata un'insufficienza ventricolare sinistra con un valore predittivo positivo del 100% [63].

Ulteriori parametri, quali ad esempio la frazione di eiezione, il volume cardiaco telesistolico e la gittata cardiaca, richiedono, per poter essere valutati, l'aggiunta dell' **“ECG-gating”**.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Milne EN: "Correlation of physiologic findings with chest roentgenology". *Radiol. Clin. North. Am.* 1973; 11:17-47.
- 2) Pistolesi M, Miniati M, Milne EN, et al.: "The chest roentgenogram in pulmonary edema" *Clin. Chest. Med.* 1985; 6: 315-344.
- 3) Hughes JMB: "Pulmonary complications of heart disease". In Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, et al.: *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine.* Philadelphia, 4th edn vol 2 Elsevier Saunders, 2005; 2200-2222.
- 4) Sovari Ali A et al.: "Cardiogenic pulmonary edema". Emedicine.medscape.com/article/157452 2011.
- 5) Laine GA, Allen SJ: "Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis and cardiac function". *Circ. Res.* 1991; 68: 1713-1721.
- 6) Gehlbach BK, Geppert E: "The pulmonary manifestations of left heart failure". *Chest* 2004; 125: 669-682.
- 7) Rhodes KM, Evemy K, Nariman S, et al.: "Relation between severity of mitral valve disease and results of routine lung function tests in non-smokers". *Thorax.* 1982; 37: 751-755.
- 8) Chan J, Sanderson J, Chan W, et al.: "Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure". *Chest.* 1997; 111: 1488-1493.
- 9) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al.: "Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and woman with congestive heart failure". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160:1101-1106.

- 10) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al.: "Prognostic value of nocturnal Cheyne- Stocks respiration in chronic heart failure". *Circulation*. 1999; 99: 1435-144.
- 11) Vecchio L, Ketani LH, Godwin JD: "A new view of pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome". *J. Thorac. Imaging*. 1998; 13: 147-171.
- 12) Woodring JH: "Pulmonary artery-bronchus ratios in patients with normal lungs, pulmonary vascular plethora, and congestive heart failure". *Radiology*. 1991; 179: 115-122.
- 13) Ely EW, Haponik EF: "Using the chest radiograph to determine intravascular volume status: the role of vascular pedicle width". *Chest*. 2002; 121: 942-950.
- 14) Milne E, Pistolesi M, Miniati M, et al.: "The vascular pedicle of the heart and the vena azygos: I. The normal subject". *Radiology*. 1984; 152: 1-8.
- 15) Ely EW, Smith AC, Chiles CC, et al.: "Radiologic determination of intravascular volume status using portable, digital chest radiography: a prospective investigation in 100 patients". *Crit. Care Med*. 2001; 29:1-11.
- 16) Herold CJ, Wetzel RC, Robotham JL, et al: "Acute effects of increased intravascular volume and hypoxia on the pulmonary circulation: assessment with high-resolution CT". *Radiology*. 1992; 183:655-662.
- 17) Beigelman-Aubry C, Hill C, Guibal A, et al.: "Multi-detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease". *Radiographics*. 2005; 25:1639-1652.
- 18) Scillia P, Delcroix M, Lejeune P, et al. : "Hydrostatic pulmonary edema: Evaluation with thin-section CT in dogs". *Radiology*. 1999; 211: 161-168.

- 19) West JD, Dollery CT, Heard BE: “ Increased pulmonary vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema”. *Circ. Res.* 1965; 17: 191-206.
- 20) Veccio 24 Schnur MJ, Winkler B, Austin JH: “ Thickening of the posterior wall of the bronchus intermedius. A sign of lateral radiographs of congestive heart failure, lymph node enlargement, and neoplastic infiltration”. *Radiology.* 1981; 139: 551-559.
- 21) Hwang YS, Lefferts PL, Snapper JR: “Correlation between increased airway responsiveness and severity of pulmonary edema”. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 47-55.
- 22) Ribeiro CMC, Marchiori E, Rodrigues R, et al.: “Hydrostatic pulmonary edema: high-resolution computer tomography aspects”. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 32:515-522.
- 23) Pistolesi M, Giuntini C: “Assessment of extravascular lung water”. *Radiol. Clin. North. Am.* 1978; 16: 551-574.
- 24) Arai K, Takashima T, Matsui O, et al.: “Transient subpleural curvilinear shadow caused by pulmonary cpngestion”. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1990; 14: 87-88.
- 25) Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, et al.: “Pulmonary edema”. In Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, et al.: *Imaging of diseases of the chest.* Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 401-406.
- 26) Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, et al.: “The radiologic distinction of cardiogenic and non cardiogenic edema”. *Am. J. Roentgenol.* 1985; 144: 879-894.
- 27) Milne ENC Letter to the editor: “Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema”. *Radiology.* 1989; 170: 891-894.

- 28) Muller NL, Fraser RS, Lee KS, et al.: "Pulmonary edema". In Muller NL, Fraser RS, Lee KS, et al: Diseases of the lung. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 255-266.
- 29) Milne ENC, Pistolesi M: "Reading the chest radiograph: a physiologic approach". St Louis. Mo: Mosby-Year Book, 1993; 9-50.
- 30) Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, et al.: " Clinical and radiologic features of pulmonary edema". Radiographics. 1999; 19: 1507-1531.
- 31) Gurney JW, Goodman LR: "Pulmonary edema localized in the right upper lobe accompanying mitral regurgitation". Radiology. 1989; 171: 397-399.
- 32) Gudinchet F, Rodoni P, Sarraj A, Payot M, Schnyder P: " Pulmonary edema associated with mitral regurgitation: prevalence of predominant right upper lobe involvement in children. Pediatr. Radiol. 1998; 28: 260-262.
- 33) Wolley K, Stark P: "Pulmonary parenchymal manifestation of mitral valve disease". Radiographics. 1999; 19:965-972.
- 34) Porcel JM, Vives M: "Distribution of pleural effusion in congestive heart failure". South. Med. J. 2006; 99: 98-99.
- 35) Lewing S, Golderb L, Dec GW: "The spectrum of pulmonary abnormalities on computed chest tomographic imaging in patients with advanced heart failure". Am. J. Cardiol. 2006; 86:98-100.
- 36) Chabbert V, Canevet G, Baixas C, et al.: " Mediastinal lymphadenopathy in congestive heart failure: a sequential CT evaluation with clinical and echocardiographic correlation". Eur. Radiol. 2004; 14: 881-889.
- 37) Erly WK, Borders RJ, Outwater EK: "Location size, and distribution of mediastinal lymphnode enlargement in chronic congestive heart failure". J. Comput. Assist.

- Tomogr. 2003; 27: 485-489.
- 38) Slanez PJ, Troung M, Shepard JA, et.al.: "Mediastinal lymphadenopathy and hazy mediastinal fat: new TC findings of congestive heart failure. Am. J. Roentgenol. 1998; 171: 1307-1309.
 - 39) Delaunois LM: "Cardiovascular diseases: congenital, cardiogenic pulmonary edema, mitral stenosis, chronic heart failure and myocardial infarction". Eur. Resp. Mon. 2006.
 - 40) Ketai LH, Goodwin JD: "A new view of pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome: state of the art". J Torac Imaging. 1998; 13: 147-171.
 - 41) Stalcup SA, Mellins RB: "Mechanical forces producing pulmonary edema in acute asthma". N. Engl. J. Med. 1977; 297: 592-596.
 - 42) Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al.: "Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy". Radiology. 1996; 200: 699-706.
 - 43) Golden FS, Tipton MJ, Scott RC: "Immersion, near-drowning and drowning". Br. J. Anaesth. 1997; 79: 214-225.
 - 44) Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D: "Body position changes redistribute lung computer-tomographic density in patients with acute respiratory failure". Anesthesiology. 1991; 74: 15-23.
 - 45) Morgan PW, Goodman LR: "Pulmonary edema and adult respiratory distress syndrome". Radiol. Clin. North. Am. 1991; 29: 943-963.
 - 46) Duberstein JL, Kaufman DM: "A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema". Am J Med. 1971; 51: 704-714.
 - 47) Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D: "High-altitude pulmonary edema

- at a ski resort". West. J. Med. 1996; 164: 222-227.
- 48) Ell SR: "Neurogenic pulmonary edema: a review of the literature and a perspective". Invest. Radiol. 1991; 26: 499-506.
- 49) Levinson RM, Shure D, Moser KM: "Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy". Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 134: 1241-1245.
- 50) Murray JG, McAdams HP, Erasmus JJ, Patz EF Jr, Tapson V: "Complication of lung transplantation: radiologic findings". AJR. 1996; 166: 1405-1411.
- 51) Tarver RD, Broderick LS, Conces DJ Jr: "Reexpansion pulmonary edema". J. Torac. Imaging. 1996; 11: 198-209.
- 52) Turnage WS, Lunn JJ: "Post pneumonectomy pulmonary edema: a retrospective analysis of associated variables". Chest. 1993; 103: 1646-1650.
- 53) Orebaugh SL: "Venous air embolism: clinical and experimental consideration". Crit. Care. Med. 1992; 20: 1169-1177.
- 54) Aberle DR, Wiener-Kronish R, Webb WR, et al: "Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients". Radiology. 1988; 168: 73.
- 55) Smith RC, Mann H, Greenspan RH, et al: "Radiographic differentiation between different etiologies of pulmonary edema". Invest. Radiol. 1987; 22:859.
- 56) Thomason JW, Ely EW, Chiles C: "Appraising pulmonary edema using supine chest roentgenograms in ventilated patients". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1600-1608.
- 57) Bowling SJ, Evans TW, Hansell DM: "The significance of bronchial dilatation on CT in patient with adult respiratory distress syndrome". Clin. Radiol. 1998; 53: 105-

- 109.
- 58) Fleischner FG: "The butterfly pattern of acute pulmonary edema". *Am. J. Cardiol.* 1967; 20:39-46.
- 59) Hedlund LW, Vock P, Effmann EL, et al.: "Hydrostatic pulmonary edema. An analysis of lung density changes by computer tomography". *Invest. Radiol.* 1984; 19: 254-262.
- 60) Storto ML, Kee ST, Golden JA, et al.: "Hydrostatic pulmonary edema: high resolution CT findings". 1995; 165: 817-820.
- 61) Bruzzi JF, Remy-Jarden M, Delhay D, et al.: "When, why, and how to examine the heart during thoracic CT: Part 2, clinical application". *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 333-341.
- 62) Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, et al. : "From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis". *Radiographics.* 2007; 27: 867-882.
- 63) Vanhoenacker PK, Van Hoe LR: "A simple method to estimate cardiac function during routine multirow detector CT exams". *Eur. Radiol.* 2007; 17:2845: 2851.

RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo lavoro vorrei porgere i miei più sinceri ringraziamenti al Prof. Nicola Sverzellati per la costante disponibilità ed attenzione ed a Maria continua presenza nella mia vita.