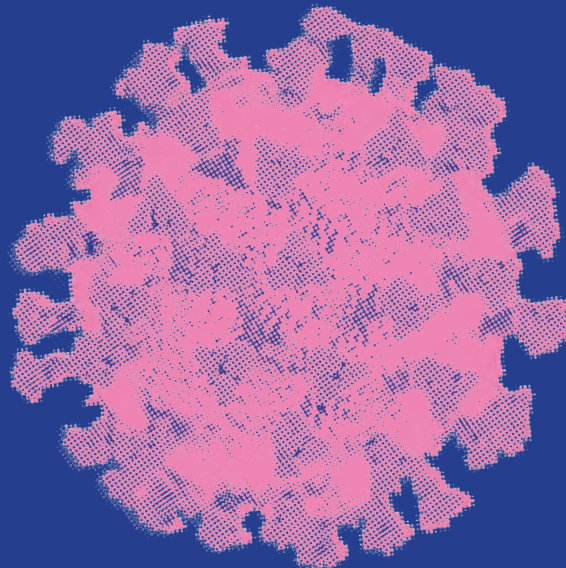
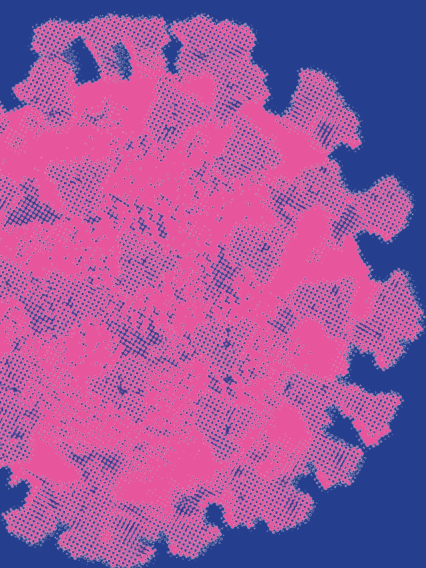


Harrison

Principi di Medicina interna

20^a Edizione

**Jameson
Fauci
Kasper
Hauser
Longo
Loscalzo**



cea

casa editrice ambrosiana

Harrison

Principi di Medicina interna

20^a Edizione

**Il più importante e affermato
testo di Medicina interna
con filmati, tutorial esclusivi
e risorse online**

**Harrison Principi di Medicina interna
è da decenni un punto di riferimento
per medici, specializzandi e studenti.
Rappresenta lo stato dell'arte sulle
ricerche e la pratica medica ed è tuttora
l'opera più aggiornata sulle conoscenze
delle malattie e sul loro trattamento.**

Due volumi indivisibili + risorse online

Ai due volumi che compongono l'opera
si affianca un apparato di risorse online molto
ricco, riservato a chi acquista il libro
e accessibile all'indirizzo
**[online.universita.zanichelli.it/
harrison-principi20e](http://online.universita.zanichelli.it/harrison-principi20e)** con:

- 17 capitoli supplementari in formato pdf, per un totale di oltre 100 pagine
- 16 atlanti in formato pdf, per un totale di oltre 200 pagine
- 7 raccolte di filmati, per una durata complessiva di oltre 3 ore
- l'indice generale e l'indice analitico
- un capitolo sulla **COVID-19 in Italia**, a cura di autori italiani, con aggiornamenti periodici
- l'**ebook** (novità della 20^a edizione)

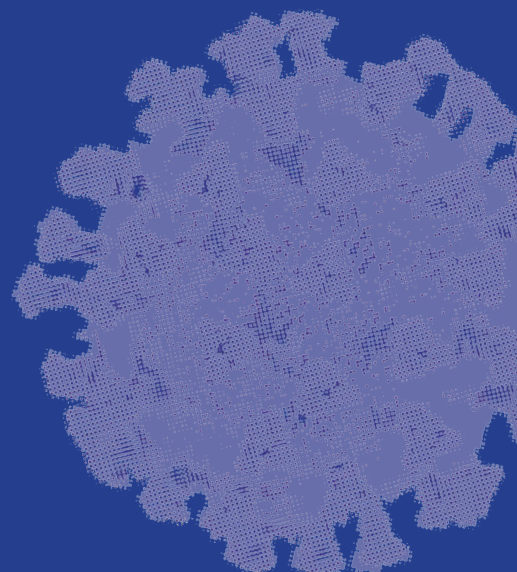
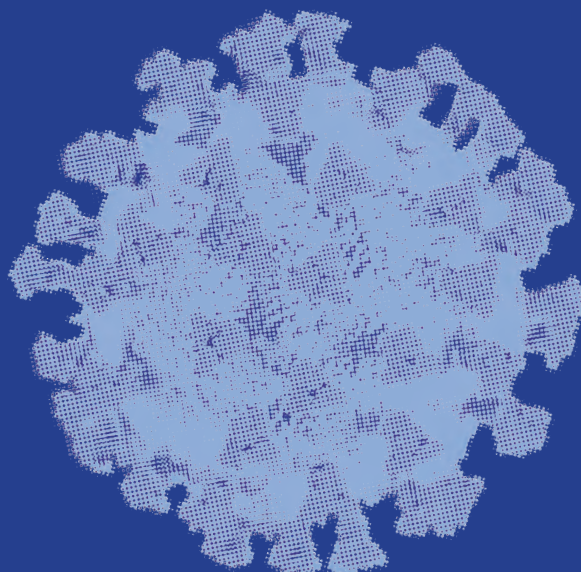
Completo, aggiornato, globale

Le caratteristiche salienti di quest'opera sono da sempre la focalizzazione sulla presentazione clinica delle malattie, i riepiloghi approfonditi su fisiologia e trattamento, l'individuazione delle nuove frontiere della scienza e della medicina. Si articola in oltre 500 capitoli – di cui **477 contenuti nei due volumi e 34 disponibili online** – e **7 raccolte video** per diverse ore di visione. In questa 20^a edizione, ampiamente aggiornata, sono stati introdotti diversi nuovi capitoli: su argomenti generali, quali la prevenzione e la promozione di una buona salute, o il confronto tra i sistemi sanitari dei Paesi industrializzati; su argomenti attuali di grande interesse e importanza, quali la farmacogenomica, o l'eccessivo impiego di antibiotici nei contesti clinici e negli allevamenti, e il conseguente rischio di antibioticoresistenza; su argomenti legati all'accesso e ai modelli di cura per le popolazioni con esigenze sanitarie peculiari, come i transgender.

Accanto a questi nuovi capitoli legati all'evoluzione della società, non mancano quelli relativi a patologie emergenti e al contenimento di malattie già note: si va, per esempio, da un capitolo sui cambiamenti globali nell'andamento delle malattie infettive a un altro sulle neuromieliti ottiche. Infine, l'ultima parte dell'opera presenta le *Prospettive*, che esplorano le frontiere nella medicina, con uno sguardo verso il futuro prossimo: dalle malattie telomeriche al ruolo dell'epigenetica, dall'influenza della biologia circadiana nel trattamento delle malattie all'uso delle staminali in medicina, per finire con una riflessione sulla relazione tra economia, comportamenti individuali e salute.

La struttura del libro rimane sostanzialmente invariata rispetto alle precedenti edizioni; sono state invece reintrodotte, per ogni capitolo, le *Lecture di approfondimento*: una selezione delle principali risorse bibliografiche.

Esclusivo nell'edizione italiana, è disponibile online un capitolo sulla **COVID-19**, scritto da scienziati e clinici italiani. Fa il punto sulla realtà della pandemia in Italia ed è tenuto in costante aggiornamento. Per informazioni sull'accesso al sito consultare le prime e le ultime pagine del libro.



Harrison

Principi di Medicina interna

20^a Edizione

Volume 1

 EDITOR

J. Larry Jameson, MD, PhD

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Raymond and Ruth Perelman School of Medicine; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

Dennis L. Kasper, MD

William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunobiology, Division of Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Dan L. Longo, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, New England Journal of Medicine, Boston, Massachusetts

Anthony S. Fauci, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Stephen L. Hauser, MD

Robert A. Fishman Distinguished Professor, Department of Neurology; Director, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

cea

casa editrice ambrosiana

Nota: i contributi di Anthony S. Fauci, in qualità di editor e autore, sono stati forniti al di fuori della sua responsabilità di dipendente del Governo degli Stati Uniti. Tali contributi riflettono le sue opinioni personali e professionali, che non sono necessariamente quelle del Governo degli Stati Uniti.

Titolo originale: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed.*, pubblicato da McGraw-Hill Education

Copyright per l'edizione originale:

Copyright © 2018 by McGraw-Hill Education. Previous editions © 2015, 2012, 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Copyright per l'edizione italiana:

Copyright © 2021 CEA – Casa Editrice Ambrosiana, viale Romagna 5, 20089 Rozzano (MI) [82037]
CEA – Casa Editrice Ambrosiana è un marchio editoriale di Zanichelli Editore S.p.A.
www.zanichelli.it

Tutti i diritti riservati. Traduzione autorizzata dell'edizione originale in lingua inglese *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed.* pubblicata da *The McGraw-Hill Education*

I diritti di elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale su supporti di qualsiasi tipo (inclusi magnetici e ottici), di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), i diritti di noleggio, di prestito e di traduzione sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

Fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale con esclusione quindi di strumenti di ordine collettivo) possono essere effettuate, nel limite del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941, n. 633. Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati SIAE o con altre modalità indicate da SIAE.

Per riproduzioni ad uso non personale (per esempio: professionale, economico o commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense o simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume. Le richieste per tale tipo di riproduzione vanno inoltrate a:

Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi), Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano
e-mail: autorizzazioni@clearedi.org e sito web: www.clearedi.org

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo <https://www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi>. L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La riproduzione degli esemplari esistenti nelle biblioteche di tali opere è consentita, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto di autore. Per permessi di riproduzione, anche digitali, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a: segreteria_cea@ceaedizioni.it

Realizzazione editoriale: Epitesto, Milano

Composizione: Pre&stampa, Segrate (MI)

Copertina: Anchora, Milano

Immagine di copertina: © Anchora, Milano

Diciottesima edizione: ottobre 2012

Diciannovesima edizione: gennaio 2017

Ventesima edizione: gennaio 2021

Ristampa: **prima tiratura**

5 4 3 2 1 2021 2022 2023 2024 2025

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra loro. L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro rivolgersi a:

CEA – Casa Editrice Ambrosiana

viale Romagna 5, 20089 Rozzano (MI)

fax 02 52202260 e-mail: segreteria_cea@ceaedizioni.it

Sul sito online.universita.zanichelli.it/harrison-principi20e è possibile verificare se sono disponibili errata corrige o aggiornamenti per questo volume.

Stampato da:

L.E.G.O. S.p.A.

Via Galilei 11, 38015 Lavis (TN)

per conto di Zanichelli editore S.p.A.

Via Innerio 34, 40126 Bologna

PREFAZIONE ALL'EDIZIONE ITALIANA

La pratica della medicina, elemento fondante della professione medica, è profondamente cambiata dall'uscita della prima edizione dell'*Harrison*, nel 1950. Sino allora, essa aveva assunto una connotazione largamente "generalista", nel significato più ampio e positivo del termine, in linea con le conoscenze scientifiche e il quadro epidemiologico-sanitario dell'epoca. Da quegli anni, un formidabile progresso scientifico e tecnologico ha interessato tutti gli ambiti della medicina, generando una mole straordinaria di dati e di informazioni scientifiche, e contribuendo in modo determinante a migliorare definizione, diagnosi, trattamento e prevenzione delle malattie. Questo ha fatto sì che dalla Medicina interna, la disciplina medica clinica presente in Italia sin dal 1887 con la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), gemmassero le diverse specializzazioni mediche. In questo contesto storico, sociale e culturale, è nato nel 1978, sul modello del National Health Service britannico, il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN), un sistema che ancora oggi spicca in Europa e nel mondo per il suo carattere universalistico. Un sistema sanitario però sin dagli inizi incentrato su professionisti che dessero una risposta alla diagnosi e alla terapia delle singole patologie del paziente, dimenticando tuttavia il *paziente* nella sua interezza e il suo *bisogno di cura* globale. Col passare degli anni, lo *specialista d'organo* sostituiva l'*internista* come perno del modello organizzativo, e negli ospedali per acuti le *Cliniche mediche* venivano derubricate a reparti di *Medicina generale* di degenza "ordinaria" e depotenziate negli organici medici e infermieristici, per lasciare il posto ad ampi reparti specialistici. Questo sistema negli anni successivi ha ben presto mostrato crepe e pericolose derive. Il continuo ricorso a visite specialistiche e ultraspecialistiche alla ricerca di una diagnosi o di una terapia risolutiva ha spesso causato inefficacia degli interventi diagnostico-terapeutici, ritardo nelle diagnosi, e generato soprattutto la multiprescrizione farmacologica da parte di schiere di specialisti, di per sé foriera di maggior spesa sanitaria, ospedalizzazioni e mortalità. Inoltre, si è alimentato un crescente convincimento che la più fine conoscenza dei meccanismi delle malattie, l'identificazione più accurata e puntiforme di proteine e geni difettivi, il loro *targeting* con farmaci *mirati e intelligenti*, o la loro manipolazione, potessero essere sufficienti a *curare* il paziente, superando anche le più legittime riserve etico-morali. Oggi, con un quadro epidemiologico profondamente mutato rispetto agli anni '80, trasformato dalla crescita lineare delle patologie croniche non-trasmissibili, cardiovascolari, metaboliche, oncologiche, dalla recrudescenza delle patologie infettive emergenti in un contesto di globalizzazione (per es. la pandemia di Covid-19), dalla multimorbidità che affligge una popolazione sempre più anziana e fragile che non trova risposte in una sanità del territorio e ospedaliera non integrate o disallineate, il SSN mostra ancora di più tutte le sue inadeguatezze.

In questo contesto, è innanzitutto necessario mettere al centro i due attori unici e insostituibili, il paziente e il medico. Per il primo,

non bisogna ancora una volta perdere di vista l'importanza dello stato di salute, di *buona salute*, e il benessere complessivo della persona. Per il secondo, occorre ricordare che abbiamo soprattutto bisogno di un medico che per inclinazione, formazione, visione olistica e competenze multispecialistiche sia anche in grado di comprendere i bisogni del suo paziente, di ascoltare, di comunicare, di visitare, di cogliere l'insieme e non solo le sue parti, di accompagnarlo lungo tutto il suo percorso di malattia. Queste considerazioni dovrebbero portare anche a una riflessione critica sul *core curriculum* dello studente in medicina e dello specializzando, tuttora improntato per il primo a eccessivo nozionismo e scarsa attenzione alle *skills* pratiche, e per il secondo alla mancanza di una comune preparazione internistica alla base di tutte le specialità mediche.

L'*Harrison*, il trattato di Medicina interna che dalla metà del secolo scorso accompagna in tutto il mondo i medici nel loro percorso formativo, è divenuto dal 1967 con la sua versione italiana un punto di riferimento imprescindibile anche per generazioni di studenti, specializzandi e medici italiani. Continuando quindi in una consolidata consuetudine, la SIMI ha collaborato fattivamente alla realizzazione della 20ª edizione italiana dell'*Harrison - Principi di Medicina interna* attraverso il coinvolgimento di alcuni suoi soci nel lavoro, sicuramente non semplice, di traduzione e revisione.

Nell'*Harrison* ritroviamo riferimenti ai principi fondanti della Medicina interna, gli stessi che nella prima metà del XX secolo, nelle grandi cliniche universitarie italiane, i nostri maestri già insegnavano ai medici, e cioè che il paziente non è una semplice collezione di sintomi, segni, funzioni alterate o singole malattie d'organo, ma è un *unicum*, un essere umano con cui è necessario stabilire un rapporto empatico e fiduciario, rapporto alla base del successo di qualunque atto terapeutico. Riconosciamo nell'*Harrison* anche la nuova attenzione a temi di assoluta rilevanza, quali la promozione di una buona salute, la sicurezza e la qualità dell'assistenza sanitaria, le questioni etiche in medicina clinica, l'assistenza ai malati terminali, o l'effetto della globalizzazione sulle malattie infettive emergenti.

Appreziamo soprattutto l'amplessissima trattatistica, aggiornata e di pregevole qualità, nelle sezioni dedicate alle diverse aree della medicina clinica.

Analogamente alla precedente, anche questa edizione italiana è caratterizzata da un progetto grafico molto chiaro ed equilibrato che ne facilita la consultazione e la lettura.

Auguro a tutti una buona lettura con la speranza che il grande impegno profuso da autori ed editor dei testi originali, revisori e traduttori italiani possa contribuire a fornire agli studenti in Medicina, agli specializzandi e ai medici tutti un sicuro riferimento e valido compendio alla loro quotidiana attività.

Prof. Antonello Pietrangelo
Presidente SIMI

Per i Curatori è motivo di sincera soddisfazione presentare la 20ª edizione dell'*Harrison – Principi di Medicina interna*, una pietra miliare in Medicina, che abbraccia un arco temporale di 68 anni e numerose generazioni di studenti e medici. A fronte della significativa evoluzione che ha coinvolto la Medicina e il suo insegnamento, il lettore potrà apprezzare quanto questo classico testo abbia conservato le sue caratteristiche distintive nel panorama dei testi medici – l'acuta focalizzazione sulla presentazione clinica delle malattie, gli approfonditi riepiloghi curati da esperti su fisiopatologia e trattamento, gli aspetti salienti delle nuove frontiere della scienza e della Medicina. Gli Autori dell'*Harrison* sono sempre convinti che, nella professione medica, siamo tutti eterni studenti e che l'aggiornamento continuo rappresenti il nostro obiettivo comune.

L'*Harrison* è pensato per coloro che desiderano continuare a imparare durante tutta la loro carriera. Per lo studente, la Parte 1 inizia con una panoramica su "La pratica della medicina". In questo capitolo introduttivo, i Curatori continuano la tradizione di orientare i medici verso una medicina intesa come *scienza* e come *arte*, sottolineando i valori della nostra professione e nel contempo arricchendola dei più recenti progressi in tema di tecnologie, scienza e pratica clinica. La Parte 2, "Principali manifestazioni e quadri clinici delle malattie", è una caratteristica distintiva dell'*Harrison*. Questi capitoli descrivono con chiarezza come i pazienti si presentino con condizioni cliniche comuni, quali cefalea, febbre, tosse, palpitazioni o anemia, e forniscono una visione d'insieme su sintomi tipici, reperti obiettivi e diagnosi differenziali. La padronanza di questi argomenti prepara lo studente ai capitoli successivi dedicati alle specifiche malattie che incontrerà nei corsi di fisiopatologia e nelle attività cliniche pratiche. Per lo studente o lo specializzando che si stanno preparando all'esame finale, l'*Harrison* si conferma una fonte certa di informazioni documentate, scritte da esperti riconosciuti a livello internazionale. Il tirocinante sarà rassicurato dallo spessore dei contenuti, dal livello di approfondimento delle tabelle e dalla chiarezza delle figure e degli algoritmi clinici. [...] Il clinico, che deve tenersi al passo con un bagaglio culturale e linee guida in continua evoluzione, come parte del costante processo d'apprendimento, può avere piena fiducia che i capitoli dell'*Harrison* sono ampiamente aggiornati in ciascuna edizione. Il libro è un eccellente strumento di consultazione al letto del malato su quesiti clinici, diagnosi differenziali e terapie. Accanto alle ampie e dettagliate sezioni dedicate al trattamento, l'*Harrison* prosegue nella tradizione di presentare le sezioni "Approccio al paziente", che forniscono un quadro d'insieme della gestione pratica di condizioni cliniche comuni, ma spesso complesse.

L'attuale edizione è stata ampiamente modificata sia come formato sia come contenuti. Abbiamo reinserito capitoli che in precedenza erano disponibili solo online. La 20ª edizione vede inoltre il ritorno, al termine di ciascun capitolo, delle "Lecture di approfondimento", che forniscono riferimenti bibliografici selezionati con attenzione dai nostri collaboratori. Gli Autori e i Curatori hanno inoltre effettuato una meticolosa sintesi dell'ampia gamma di nozioni che costituiscono la medicina interna – e le sue principali branche – in un testo a due volumi altamente istruttivo e leggibile. I lettori potranno apprezzare lo stile conciso di scrittura e l'uniformità di presentazione che hanno sempre caratterizzato l'*Harrison*. Il libro è nettamente focalizzato sulle informazioni essenziali, per fornire risposte chiare e definitive ai quesiti clinici. [...]

Accanto all'edizione *Harrison – Principi di Medicina interna* c'è l'*Harrison – Manuale di Medicina*, una versione tascabile riassuntiva degli aspetti clinici essenziali trattati in questo volume [...].

Nella 20ª edizione, esempi di nuovi capitoli sono: "La promozione di una buona salute", dedicato alla prevenzione e alle modifiche praticabili dello stile di vita per aumentare la longevità e la buona salute; "I sistemi sanitari nei Paesi industrializzati", che fornisce un confronto tra i modelli di servizio sanitario di tutto il mondo; "Farmacogenomica", che applica nuovi approcci per selezionare farmaci di precisione e dosi appropriate; "Antibiotico-resistenza", che evidenzia il diffuso e spesso inappropriato impiego degli antibiotici nel contesto clinico e negli allevamenti; "Salute nell'omosessualità maschile, femminile, nei bisessuali e nei transgender", che delinea le strategie per aumentare l'accesso e i modelli di cura per le popolazioni con esigenze sanitarie peculiari; "Neuromielite ottica", che riassume le malattie con manifestazioni cliniche simili alla sclerosi multipla ma che richiedono un trattamento differente; "Cambiamenti globali nell'andamento delle malattie infettive", che prende in rassegna l'evoluzione dinamica delle nuove malattie infettive e il contenimento delle vecchie, alcune delle quali hanno afflitto il genere umano per secoli; e "Approccio alla consulenza medica", che offre consigli pratici volti a garantire che il medico risponda realmente alle necessità di chi ha richiesto la consulenza. Oltre a questi e altri argomenti, la 20ª edizione presenta una nuova e interessante serie di capitoli nell'ultima parte dell'opera, "Prospettive", che fanno intravedere le conquiste scientifiche innovative che a breve trasformeranno la pratica medica. Esempi dei nuovi capitoli dedicati alle nuove frontiere sono "Malattie telomeriche", "Ruolo dell'epigenetica nelle malattie e nel loro trattamento", "Ruolo della biologia circadiana nelle condizioni di salute e malattia" e "Economia comportamentale e salute".

In questa edizione sono stati inoltre inseriti i principali progressi nelle varie branche della Medicina interna. Di particolare interesse sono gli importanti aggiornamenti del classico capitolo dedicato all'HIV/AIDS, che presenta tanto una prospettiva clinica pragmatica quanto un approccio globale e analitico alla patogenesi. Gli aggiornamenti comprendono i più recenti protocolli terapeutici e trattano il tema della combinazione delle modalità di prevenzione, facendo di questo capitolo la più aggiornata trattazione sulla malattia da HIV oggi disponibile.

Il lettore troverà un'ampia trattazione delle malattie neurodegenerative, mirata a evidenziare i principali progressi nella loro classificazione e nel loro trattamento, e a descrivere i nuovi meccanismi responsabili della deposizione e della diffusione degli aggregati proteici patogeni presenti in queste forme. Un altro significativo argomento posto in risalto in questa edizione è la guida pratica all'impiego di terapie altamente efficaci nella sclerosi multipla. Il capitolo dedicato all'epatite cronica discute in dettaglio le nuove e significative scoperte sull'impiego di farmaci antivirali diretti per il trattamento della malattia cronica da virus dell'epatite C; questi farmaci rappresentano uno dei più entusiasmanti progressi terapeutici della medicina contemporanea.

In ambito clinico, continuano a realizzarsi le promesse del *Progetto Genoma Umano*. Tale aspetto permea tutto il libro, ma è evidenziato in particolare dai progressi conseguiti nella nostra comprensione della eterogeneità genetica dei tumori, compresa la nosologia molecolare che distingue entità diverse che condividono aspetti istologici simili. Gli strumenti della genetica ispirano anche l'uso di terapie mirate a specifiche lesioni genetiche e all'attivazione del sistema immunitario. Il counseling genetico ai pazienti con una predisposizione genetica ai tumori (per es. BRCA 1/2) sta caratterizzando le strategie di prevenzione e di riduzione del rischio neoplastico. In rapida espansione è anche la nostra comprensione del microbioma, della sua rilevanza in fisiologia e fisiopatologia,

e delle sue implicazioni per il trattamento di numerose malattie: questi progressi sono focalizzati nel capitolo “Microbioma umano”, completamente riscritto, e nel capitolo “Genomica microbica e malattie infettive”, ampiamente aggiornato. Anche la classificazione e il trattamento del diabete sono stati scrupolosamente aggiornati in base ai più recenti studi, linee guida e terapie. Le linee guida aggiornate sulla terapia sostitutiva con testosterone si basano sui risultati di nuovi studi clinici.

Numerose sono le persone che dobbiamo ringraziare per il loro impegno nella preparazione di questo testo. In primo luogo, gli Autori hanno svolto un eccezionale lavoro di stesura di capitoli ben documentati che riassumono una notevole quantità di dati scientifici e clinici così da offrire un approccio ricco di informazioni e pratico per la cura dei pazienti. Nel contesto attuale, caratterizzato da conoscenze in rapida evoluzione, si sono preoccupati dell'attualità dei contenuti. Siamo ancor più grati ai nostri colleghi che hanno collaborato strettamente con ciascun Curatore per facilitare la comunicazione con i singoli Autori, aiutandoci a garantire l'aggiornamento dei contenuti dell'*Harrison*. In particolare, desideriamo ringraziare per la loro competente assistenza

tecnica Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodriguez e Stephanie Tribuna. Scott Grillo e James Shanahan, nostri compagni da vecchia data nel gruppo McGraw-Hill Education's Professional Publishing, hanno ispirato l'evoluzione creativa e dinamica dell'*Harrison*, guidando lo sviluppo del libro e degli strumenti ad esso correlati in nuovi formati. Kim Davis, quale managing editor, con grande competenza ha garantito che la complessa produzione di questo testo a più autori procedesse in modo spedito ed efficiente. Priscilla Beer e Armen Ovsepyen hanno seguito la produzione dei video e delle animazioni. Jeffrey Herzich, insieme ad altri membri dello staff della McGraw-Hill Education, ha guidato la realizzazione di questa nuova edizione.

Aver partecipato a questa 20ª edizione è stato per noi un privilegio e siamo entusiasti di quanto essa offra ai nostri lettori. Preparando l'*Harrison* abbiamo imparato molto e speriamo che tutti trovino questa edizione straordinariamente utile quale risorsa clinica e formativa.

I Curatori

REVISORI E TRADUTTORI

In ordine alfabetico; le Parti, le Sezioni e i capitoli di competenza sono indicati tra parentesi.

REVISORI

Prof. Walter Ageno

Professore ordinario di Medicina Interna
Università degli Studi dell'Insubria
Direttore del Dipartimento di Emergenza e
Accettazione e responsabile del Centro
Trombosi ed Emostasi
Ospedale di Circolo di Varese
[Sezione 4.3]

Prof. Domenico Alvaro

Professore ordinario di Gastroenterologia
Direttore U.O.C. di Gastroenterologia
Direttore del Dipartimento ad Attività
Integrata (DAI) di Medicina Interna e
Specialità Mediche
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Umberto I, Roma
Direttore del Dipartimento Universitario di
Medicina Traslazionale e di Precisione
Sapienza Università di Roma
[Sezione 10.1, Sezione 10.4]

Prof. Guido Antonelli

Professore ordinario di Microbiologia e
Microbiologia Clinica
Direttore della Scuola di Specializzazione in
Microbiologia e Virologia
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma
Direttore U.O.C. di Microbiologia e
Virologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Umberto I, Roma
[138, Sezione 5.11, Sezione 5.12, 196, 197]

Prof. Francesco Blasi

Professore ordinario di Malattie
dell'Apparato Respiratorio
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-
Chirurgica e dei Trapianti
Università degli Studi di Milano
Direttore U.O.C. di Broncopneumologia
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[31, Sezione 2.5, 121, 122, 273, Parte 7, Parte
15, S11]

Prof. Stefano Calvieri

Professore emerito di Dermatologia e
Venereologia
Sapienza Università di Roma
[32, Sezione 2.8]

Prof. Giampiero Carosi

Professore emerito di Malattie Infettive
Università degli Studi di Brescia
[118-120, 131, 136, 141, 151, 168, Sezione
5.9, 184, Sezione 5.13, 197, Sezione 5.16,
Sezione 5.18 eccetto Capitoli 219 e 220, S5]

Prof. Francesco Castelli

Professore ordinario di Malattie Infettive
Direttore della Clinica di Malattie Infettive e
Tropicali
Dipartimento di Scienze Cliniche e
Sperimentali
Università degli Studi di Brescia
Direttore U.O. di Malattie Infettive
A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia
[173, Sezione 5.17, 219, 220, S14]

Prof. Roberto Cauda

Professore ordinario di Malattie Infettive
Direttore del Dipartimento di Sicurezza e
Bioetica
Direttore della Scuola di Specializzazione di
Malattie Infettive e Tropicali
Università Cattolica S. Cuore, Roma
[117, 123-129, 137, Sezione 5.5 eccetto
Capitolo 141, Sezione 5.6 eccetto Capitoli
151, 157, 159, 168, Sezione 5.7, 174, 175,
182, 183, Sezione 5.15, Sezione 5.19]

Prof. Massimo Colombo

Direttore Liver Center
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Chairman EASL International Liver
Foundation, Ginevra - Svizzera
[Sezione 10.3]

Prof. Franco Contaldo

Professore emerito di Medicina Interna
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
[Sezione 10.2, 394, 395]

Prof.ssa Ilaria Del Giudice

Professore associato di Ematologia
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di
Precisione
Sapienza Università di Roma
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Umberto I, Roma
[Sezione 2.9]

Prof. Carlo Ferrarese

Professore ordinario di Neurologia
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Direttore del Centro di Neuroscienze di
Milano (NeuroMI)
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Direttore della Clinica Neurologica
Ospedale San Gerardo di Monza
[Sezione 2.3, Sezione 2.4 eccetto Capitoli 31
e 32, 132-135, Sezione 8.3, Sezione 13.1,
Sezione 13.2, Sezione 13.3, Sezione 13.4,
477, S9, S10]

Prof. Domenico Girelli

Professore ordinario di Medicina Interna
Università degli Studi di Verona
Direttore U.O. di Medicina Interna
Policlinico Giambattista Rossi, Verona
[Sezione 4.2]

Prof. Stefano Govoni

Professore ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi di Pavia
[Parte 3, Parte 14, S3]

Dr. Francesco Grossi

Direttore U.O.C. di Oncologia Medica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[Sezione 4.1]

Prof.ssa Lidia Larizza

Direttore del Laboratorio di Ricerca
"Citogenetica Medica e Genetica
Molecolare"
IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
[Parte 16, Parte 20 eccetto Capitoli 468, 469,
474, 477]

Prof. Andrea Lenzi

Professore ordinario di Endocrinologia
Direttore del Dipartimento di Medicina
Sperimentale
Sapienza Università di Roma
Direttore dell'Area di Endocrinologia e del
Centro Interdipartimentale Malattie Rare
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Umberto I, Roma
President of the Italian Committee for Biosafety,
Biotechnology and Life Sciences of the
Presidency of the Council of Ministers
[Sezione 12.1, Sezione 12.2]

Prof. Niccolò Marchionni

Professore ordinario di Medicina Interna
Università degli Studi di Firenze
Direttore del Dipartimento
Cardioracovascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze
[Parte 18, Parte 19 eccetto Capitolo 466]

Prof. Salvatore Minisola

Professore ordinario di Medicina Interna
Direttore della Scuola di Specializzazione in
Medicina d'Emergenza-Urgenza
Sapienza Università di Roma
Direttore U.O.C. di Medicina Interna A
e Malattie Metaboliche dell'Osso
Ambulatorio Osteoporosi e Osteopatie
Fragilizanti
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Umberto I, Roma
[Sezione 12.4]

Prof. Piero Montorsi

Professore ordinario di Malattie
dell'Apparato Cardiovascolare
Dipartimento di Scienze Cliniche e di
Comunità
Università degli Studi di Milano
Responsabile U.O. di Cardiologia Invasiva 2
Centro Cardiologico Monzino,
IRCCS, Milano
[Parte 6 eccetto Capitolo 273]

Prof. Antonello Pietrangelo

Professore ordinario di Medicina Interna
Università degli Studi di Modena e Reggio
Emilia
Responsabile U.O.C. di Medicina Interna
Direttore del Dipartimento integrato di
Medicina Interna Generale, d'Urgenza e
Post-Acuzie
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico di Modena
[Parte 1, Sezione 12.5, Parte 17]

Prof. V. Marco Ranieri

Professore ordinario di Anestesiologia
Dipartimento di Scienze Mediche e
Chirurgiche
Alma Mater Studiorum Università di
Bologna
[Sezione 8.1, Sezione 8.2]

Prof. Giuseppe Remuzzi

Direttore dell'Istituto di Ricerche
Farmacologiche Mario Negri
Professore di Nefrologia per "chiara fama"
Università degli Studi di Milano
[Sezione 2.7, 130, Parte 9, S1]

Prof. Giorgio Sesti

Professore ordinario di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Clinica e
Molecolare
Sapienza Università di Roma
[Sezione 12.3 eccetto Capitoli 394 e 395]

Prof. Alberto Siracusano

Professore ordinario di Psichiatria
Direttore della Scuola di Specializzazione in
Psichiatria
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Primario responsabile U.O.C. di Psichiatria e
Psicologia Clinica
Direttore del Dipartimento ad Attività
Integrata (DAI) di Benessere della Salute
Mentale e Neurologica, Dentale e degli
Organi Sensoriali
Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma
[Sezione 13.5]

Prof.ssa Stefania Stefani

Professore ordinario di Microbiologia e
Microbiologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche e
Biotecnologiche
Università degli Studi di Catania
[115, 116, Sezione 5.4, 157, 159, 176, 474, S2,
S13]

Dr. Massimo Vanoli

già Direttore della Struttura Complessa di
Medicina Interna
Ospedale di Merate
già Direttore del Dipartimento interaziendale
di Medicina e Pneumologia
A.S.S.T. di Lecco
[Sezione 2.1, Sezione 2-2, Sezione 2.6, Parte
11, 466, 468, 469, S4, S6, S7, S12]

HANNO COLLABORATO ALLA REVISIONE

Dr.ssa Sistiana Aiello

Ricercatore
Dipartimento di Medicina Molecolare
IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri
Bergamo
[Sezione 2.7, 130, Parte 9, S1]

Dr.ssa Irene Cavalli

Medico specializzando in Anestesia,
Rianimazione, Terapia Intensiva e del
Dolore
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
[Sezione 8.1, Sezione 8.2]

Prof.ssa Cinzia Niolu

Professore associato di Psichiatria
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Responsabile U.O.C. Servizio Psichiatrico
Diagnosi e Cura
Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma
[Sezione 13.5]

Dr. Giuseppe Paraninfo

Dirigente Medico
U.O. di Malattie Infettive
A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia
[Parte 5]

Dr.ssa Margherita Pizzato

Dottoranda in Scienze per la Sanità Pubblica
Dipartimento di Scienze Cliniche e di
Comunità
Università degli Studi di Milano
[Sezione 10.3]

Dr. Riccardo Pofi

Medico specialista in Endocrinologia e
Malattie del Metabolismo
Dottorando in Scienze Endocrinologiche
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma
[Sezione 12.1, 382, 383, 385, 386, 391, 393]

Dr.ssa Carlotta Pozza

Ricercatore TD in Endocrinologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma
[384, 387-390, 392]

Dr. Tommaso Tonetti

Ricercatore di Anestesiologia
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Alma Mater Studiorum Università di
Bologna
[Sezione 8.1, Sezione 8.2]

Dr.ssa Federica Turati

Collaboratore di ricerca
Dipartimento di Scienze Cliniche e di
Comunità
Università degli Studi di Milano
[Sezione 10.3]

TRADUTTORI DELLE INTEGRAZIONI DELLA 20ª EDIZIONE ITALIANA

Prof.ssa Donatella Barisani

Professore associato di Biologia Applicata
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
[Parte 16, 470-473, 475, 476]

Dr.ssa Alessia Bressan

Medico specializzando in Microbiologia e
Virologia
Sapienza Università di Roma
[138, Sezione 5.11, Sezione 5.12, 196]

Dr.ssa Fabiana Busti

Ricercatore TD di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Verona
[96-97, 101-103, 105-110]

Dr.ssa Lucia Maria Caiano

Medico specializzando in Medicina Interna
Università degli Studi dell'Insubria
[Sezione 4.3]

Prof. Stefano Calvieri

Professore emerito di Dermatologia e
Venereologia
Sapienza Università di Roma
[32, Sezione 2.8]

Dr. Sergio Carnevale

Medico specialista in Anatomia Patologica
Cerba Healthcare Italia – Sezione di
Anatomia Patologica
[Parte 1, 468, 469]

Dr. Canio Carriero

Medico specializzando in Malattie Infettive e
Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[154-156, 158, 160, 161]

Dr.ssa Anna Celotti

Medico specialista in Malattie Infettive e
Tropicali
U.O.C. Malattie Infettive
A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia
[128-129, 131, 136, 147-149, 152, 195]

Dr.ssa Erika Chiari

Medico specialista in Malattie Infettive
U.O.C. Malattie Infettive
A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia
[123-127, 137]

Dr.ssa Annacarla Chiesa

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[173]

Dr. Davide Coletto

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[224, Sezione 5.19, S5]

Dr.ssa Agnese Comelli

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[Sezione 5.17, 222]

Prof.ssa Elena Corradini

Professore associato di Medicina Interna
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
[406-408, 411, 412]

Dr. Fausto De Angeli

Medico specializzando in Neurologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
[19, 20, 29, 132-135, 415, 421, 422, 425, 427, 433, 442]

Dr. Giovanni Del Fabro

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[174, 175, Sezione 5.9, Sezione 5.10]

Prof.ssa Ilaria Del Giudice

Professore associato di Ematologia
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Sapienza Università di Roma
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma
[Sezione 2.9]

Dr.ssa Susanna Diamanti

Medico specializzando in Neurologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
[18, 24-26, 28, 30, 300, 417-420, 423, 426, 429, 437, 440, 477, S9]

Dr. Emanuele Focà

Ricercatore in Malattie Infettive
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia
Dirigente Medico
U.O. di Malattie Infettive e Tropicali
A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia
[197]

Dr. Simone Fossella

Medico specializzando in Psichiatria
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
[Sezione 13.5]

Dr.ssa Sara Fraticelli

Medico specialista in Anatomia Patologica
Dottoranda in Scienze Biomediche
Università degli Studi di Pavia
[Sezione 2.6, Sezione 10.1, Sezione 10.4, S6, S12]

Dr. Carlo Fumagalli

Medico specializzando in Geriatria
Università degli Studi di Firenze
[Parte 18, 465, 467]

Dr.ssa Benedetta Fumarola

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[172, 218, 223]

Dr. Michele Ghidini

Medico specialista in Oncologia Medica
U.O.C. di Oncologia Medica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[76-83]

Dr. Sebastiano Gili

Medico specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Dipartimento di Cardiologia Interventistica
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS Milano
[Parte 6 eccetto Capitolo 273]

Dr.ssa Natalia Gregori

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[117-120, 150, 151, 460]

Dr.ssa Giulia Grignani

Dirigente Medico
S.C. di Medicina Interna
A.S.S.T. Lecco – P.O. di Merate
[Sezione 2.1, Sezione 2.2]

Dr.ssa Alice Indini

Medico specialista in Oncologia Medica
U.O.C. Oncologia Medica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[67-72, 84-91]

Prof.ssa Cristina Lanni

Professore associato di Farmacologia
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi di Pavia
[Parte 3, Parte 14, S3]

Dr.ssa Paola Lanza

Medico specialista in Malattie Infettive
U.O. di Malattie Infettive
A.S.S.T. Spedali Civili di Brescia
[Sezione 5.15]

Dr.ssa Giulia Lisi

Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Dipartimento di Salute Mentale
A.S.L. Roma
[Sezione 13.5]

Dr.ssa Flavia Lo Verde

Dottoranda in Basic and Applied Biomedical Sciences
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università degli Studi di Catania
[116, 140, 157, S2]

Dr. Giacomo Marchi

Medico specialista in Medicina Interna
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
[92-95, 104]

Prof. Salvatore Minisola

Professore ordinario di Medicina Interna
Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza
Sapienza Università di Roma
Direttore U.O.C. di Medicina Interna A e Malattie Metaboliche dell'Osso
Ambulatorio Osteoporosi e Osteopatie Fragilizanti
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma
[Sezione 12.4]

Dr.ssa Angelica Maria Monacelli

Medico specializzando in Psichiatria
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
[Sezione 13.5]

Dr.ssa Letizia Corinna Morlacchi

Medico specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[31, Sezione 2.5, 121, 122, 273, Parte 7, Parte 15, S11]

Prof.ssa Cinzia Niolu

Professore associato di Psichiatria
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Responsabile U.O.C. Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura
Fondazione Policlinico Tor Vergata Roma
[Sezione 13.5]

Dott. Mattia Novario

Medico specialista in Anatomia Patologica
S.C. Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica
Ospedale SS. Trinità, Borgomanero
[Sezione 11.2]

Prof. Fabrizio Pasanisi

Professore ordinario di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
[394, 395]

Dr.ssa Michela Pasino

Medico specialista in Medicina Interna
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
[98-100]

Dr.ssa Gabriella Piazza

Traduttrice scientifica
[Sezione 11.1, Sezione 11.3, 462, 466, S4, S7]

Dr.ssa Fiammetta Pirro

Medico specializzando in Neurologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
[21-23, 27, 301, 302, 416, 424, 428, 430-432, 434-436, 438, 439, 441, S10]

Dr.ssa Margherita Pizzato

Dottoranda in Scienze per la Sanità Pubblica
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
[Sezione 10.3]

Dr. Riccardo Pofi

Medico specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Dottorando in Scienze Endocrinologiche
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma
[Sezione 12.1, 382, 383, 385, 386, 391, 393]

Dr.ssa Carlotta Pozza

Ricercatore TD in Endocrinologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma
[384, 387-390, 392]

Dr.ssa Martina Properzi

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[219-221, S14]

Dr.ssa Giulia Renisi

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[146, 153, 194, Sezione 5.16, 461]

Dr.ssa Erika Rijavec

Dirigente Medico
U.O.C. di Oncologia Medica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[65, 66, 73-75]

Dr.ssa Valentina Alice Rossi

Medico specialista in Medicina Interna e Cardiologia
Ospedale Universitario di Zurigo
Svizzera
[Sezione 8.1, Sezione 8.2, S8]

Dr.ssa Lidia Santarpia

Ricercatore universitario
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
[Sezione 10.2]

Prof. Giorgio Sesti

Professore ordinario di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare
Sapienza Università di Roma
[Sezione 12.3 eccetto Capitoli 394 e 395]

Prof.ssa Stefania Stefani

Professore ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università degli Studi di Catania
[Sezione 5.4, 176]

Dr. Stefano Stracquadanio

PhD - Assegnista di Ricerca in Microbiologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università degli Studi di Catania
[115, 139, 159, 474, S13]

Dr.ssa Federica Turati

Collaboratore di ricerca
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
[Sezione 10.3]

Dr. Paolo Ventura

Ricercatore di Medicina Interna
U.O.C. di Medicina Interna
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico di Modena
Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche
Materno-Infantili e dell'Adulto
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
[409, 410, 413, 414]

Dr.ssa Laura Verga

Dottore di Ricerca
U.O.C. di Anatomia Patologica
Dipartimento di Medicina Diagnostica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
[Sezione 2.7, 130, Parte 9, S1]

Dr.ssa Giulia Zambolin

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[141-145]

Dr. Gianluca Zuglian

Medico specializzando in Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Brescia
[162-168, 169-171]

REVISORI DELLA 19ª EDIZIONE ITALIANA

Prof. Guido Antonelli
Prof. Vincenzo Barnaba
Prof. Alfredo Berardelli
Prof. Francesco Blasi
Prof. Stefano Calvieri
Prof. Giampiero Carosi
Prof. Francesco Castelli
Prof. Roberto Cauda
Prof. Massimo Colombo
Prof. Franco Contaldo
Prof. Gino Roberto Corazza
Prof. Giovanni Davi
Dr. Marco Falcone

Prof. Carlo Ferrarese
Prof. Robin Foà
Dr. Elio Giroletti
Prof. Stefano Govoni
Prof.ssa Rosina Lanza
Prof.ssa Lidia Larizza
Prof. Andrea Lenzi
Prof. Niccolò Marchionni
Prof. Francesco Perticone
Prof. Giuseppe Remuzzi
Prof. Gian Maria Rossolini
Prof. Alberto Siracusano
Dr. Massimo Vanoli

Prof. Mario Venditti
Prof. Francesco Violi

Hanno inoltre collaborato:

Dr.ssa Sistiana Aiello
Dr.ssa Raffaella Corvino
Dr.ssa Maria Concetta Cursano
Dr. Daniele Gianfrilli
Prof.ssa Cinzia Niolu
Dr.ssa Silvia Piconese
Dr.ssa Carlotta Pozza
Dr.ssa Valentina Sini

TRADUTTORI DELLE INTEGRAZIONI DELLA 19ª EDIZIONE ITALIANA

Dr.ssa Paola Alberti
Dr.ssa Alessandra Apostoli
Prof. Franco Arturi
Prof.ssa Donatella Barisani
Dr.ssa Nigritella Brianese
Prof. Stefano Calvieri
Dr. Davide Carone
Dr.ssa Erika Chiari
Dr. Marco De Giovanni
Dr.ssa Stella De Nicola
Dr.ssa Elisabetta Degasperis
Dr.ssa Ilaria Del Giudice
Dr. Emanuele Focà
Dr. Angelo Galano
Dr. Daniele Gianfrilli
Dr. Elio Giroletti
Dr.ssa Cecilia Grecchi
Dr.ssa Giulia Grignani
Dr.ssa Evelyn van Hauwermeiren
Prof.ssa Marta Letizia Hribal

Dr.ssa Federica Invernizzi
Dr. Donato Inverso
Dr.ssa Ilaria Izzo
Dr.ssa Paola Lanza
Dr. Marco Vincenzo Lenti
Dr.ssa Angela Raffaella Losito
Dr. Raffaele Maio
Dr. Davide Mangioni
Dr.ssa Valentina Mazzotta
Dr. Giovanni Moioli
Dr.ssa Katia Monteleone
Dr.ssa Letizia Corinna Morlacchi
Dr.ssa Cinzia Niolu
Dr.ssa Donatella Padula
Dr.ssa Ilaria Parenti
Prof. Fabrizio Pisanisi
Dr. Daniele Pastori
Dr.ssa Maria Perticone
Dr. Domenico Piazza
Dr.ssa Gabriella Piazza

Prof. Pasquale Pignatelli
Dr.ssa Carlotta Pozza
Dr.ssa Anna Teresa Roberts
Dr.ssa Paola Rodari
Dr.ssa Paola Roma
Dr. Alessandro Russo
Dr.ssa Lidia Santarpia
Prof.ssa Francesca Santilli
Prof.ssa Angela Sciacqua
Dr. Giovanni Stefanoni
Dr.ssa Giusy Tiseo
Dr.ssa Lucia Urbinati
Dr. Andrea Vavassori
Dr.ssa Laura Verga

Hanno inoltre collaborato:

Dr.ssa Ylenia Barone
Dr.ssa Giulia Lisi
Dr. Giuseppe Parainfo

INDICE DEI CAPITOLI

Prefazione all'edizione italiana	V
Revisori e traduttori	VI
Autori	XXII
Prefazione all'edizione inglese	XXXVI

PARTE 1 La professione medica

1 La pratica della medicina	1
<i>I curatori</i>	
2 La promozione di una buona salute	10
<i>Donald M. Lloyd-Jones, Kathleen M. McKibbin</i>	
3 Il processo decisionale in medicina clinica	15
<i>Daniel B. Mark, John B. Wong</i>	
4 Screening e prevenzione delle malattie	26
<i>Katrina A. Armstrong, Gary J. Martin</i>	
5 I sistemi sanitari nei Paesi industrializzati	31
<i>Richard B. Saltman</i>	
6 Sicurezza e qualità dell'assistenza sanitaria	38
<i>David W. Bates</i>	
7 Discriminazioni etniche e razziali in ambito sanitario	43
<i>Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green</i>	
8 Questioni etiche in medicina clinica	51
<i>Bernard Lo, Christine Grady</i>	
9 Cure palliative e assistenza ai malati terminali	55
<i>Ezekiel J. Emanuel</i>	

PARTE 2 Principali manifestazioni e quadri clinici delle malattie

SEZIONE 1 Dolore

10 Dolore: fisiopatologia e trattamento	76
<i>James P. Rathmell, Howard L. Fields</i>	
11 Dolore toracico	86
<i>David A. Morrow</i>	
12 Dolore addominale	95
<i>Danny O. Jacobs</i>	
13 Cefalea	100
<i>Peter J. Goadsby</i>	
14 Dolore alla schiena e al collo	105
<i>John W. Engstrom</i>	

SEZIONE 2 Alterazioni della temperatura corporea

15 Febbre	120
<i>Charles A. Dinarello, Reuven Porat</i>	
16 Febbre ed eruzioni cutanee	123
<i>Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye</i>	
17 Febbre di origine sconosciuta	134
<i>Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W.M. van der Meer</i>	

SEZIONE 3 Disfunzioni del sistema nervoso

18 Sincope	142
<i>Roy Freeman</i>	
19 Capogiri e vertigine	149
<i>Mark F. Walker, Robert B. Daroff</i>	
20 Fatigue	153
<i>Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas</i>	
21 Cause neurologiche di debolezza e paralisi	155
<i>Michael J. Aminoff</i>	
22 Intorpidimento, formicolio e perdita di sensibilità	159
<i>Michael J. Aminoff</i>	
23 Disturbi della marcia, disequilibrio e cadute	164
<i>Jessica M. Baker, Lewis R. Sudarsky</i>	
24 Confusione e delirium	169
<i>S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller</i>	
25 Demenza	174
<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
26 Afasia, amnesia, eminenza spaziale, sindromi frontali e altri disturbi cerebrali focali	181
<i>M.-Marsel Mesulam</i>	
27 Disturbi del sonno	191
<i>Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper, Charles A. Czeisler</i>	

SEZIONE 4 Alterazioni della visione, dell'udito, dell'olfatto e della faringe

28 Malattie dell'occhio	204
<i>Jonathan C. Horton</i>	
29 Disturbi dell'olfatto e del gusto	223
<i>Richard L. Doty, Steven M. Bromley</i>	
30 Disturbi dell'udito	229
<i>Anil K. Lalwani</i>	
31 Faringodinia, otalgia e sintomi delle vie aeree superiori	239
<i>Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales</i>	
32 Manifestazioni orali delle malattie sistemiche	251
<i>Samuel C. Durso</i>	

SEZIONE 5 Alterazioni delle funzioni respiratoria e circolatoria

33 Dispnea	260
<i>Rebecca M. Baron</i>	
34 Tosse	264
<i>Christopher H. Fanta</i>	
35 Emottisi	267
<i>Anna K. Brady, Patricia A. Kritek</i>	
36 Ipossia e cianosi	269
<i>Joseph Loscalzo</i>	
37 Edema	272
<i>Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo</i>	
38 Approccio al paziente con soffio cardiaco	276
<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
39 Palpitazioni	285
<i>Joseph Loscalzo</i>	

SEZIONE 6 Alterazioni della funzione gastrointestinale

40	Disfagia	286
	<i>Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas</i>	
41	Nausea, vomito e altri disturbi digestivi	289
	<i>William L. Hasler</i>	
42	Diarrea e stipsi	296
	<i>Michael Camilleri, Joseph A. Murray</i>	
43	Perdita di peso involontaria	308
	<i>J. Larry Jameson</i>	
44	Sanguinamento gastrointestinale	310
	<i>Loren Laine</i>	
45	Ittero	315
	<i>Savio John, Daniel S. Pratt</i>	
46	Distensione addominale e ascite	321
	<i>Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman</i>	

SEZIONE 7 Alterazioni della funzione renale e delle vie urinarie

47	Disuria, dolore vescicale e cistite interstiziale/sindrome dolorosa della vescica	325
	<i>John W. Warren</i>	
48	Iperazotemia e alterazioni urinarie	328
	<i>David B. Mount</i>	
49	Alterazioni dei liquidi e degli elettroliti	335
	<i>David B. Mount</i>	
50	Ipercalcemia e ipocalcemia	354
	<i>Sundeep Khosla</i>	
51	Acidosi e alcalosi	357
	<i>Thomas D. DuBose, Jr.</i>	

SEZIONE 8 Alterazioni della pelle

52	Approccio al paziente con malattia cutanea	368
	<i>Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley</i>	
53	Eczema, psoriasi, infezioni cutanee, acne e altre affezioni cutanee comuni	373
	<i>Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley</i>	
54	Manifestazioni cutanee di malattie sistemiche	383
	<i>Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman</i>	
55	Malattie cutanee immunomediate	401
	<i>Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley</i>	
56	Reazioni cutanee da farmaci	409
	<i>Robert G. Micheletti, Misha Rosenbach, Bruce U. Wintroub, Kanade Shinkai</i>	
57	Fotosensibilizzazione e altre reazioni alla luce	419
	<i>Alexander G. Marneros, David R. Bickers</i>	

SEZIONE 9 Alterazioni ematologiche

58	Analisi dello striscio di sangue periferico	427
	<i>Dan L. Longo</i>	
59	Anemia e policitemia	433
	<i>John W. Adamson, Dan L. Longo</i>	
60	Alterazioni dei granulociti e dei monociti	442
	<i>Steven M. Holland, John I. Gallin</i>	
61	Emorragia e trombosi	453
	<i>Barbara A. Konkle</i>	
62	Linfoadenopatie e splenomegalia	461
	<i>Dan L. Longo</i>	

PARTE 3 Farmacologia

63	Principi di farmacologia clinica	469
	<i>Dan M. Roden</i>	
64	Farmacogenomica	480
	<i>Dan M. Roden</i>	

PARTE 4 Oncologia ed ematologia

SEZIONE 1 Malattie neoplastiche

65	Approccio al paziente con cancro	490
	<i>Dan L. Longo</i>	
66	Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori	499
	<i>Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer</i>	
67	Genetica del cancro	509
	<i>Fred Bunz, Bert Vogelstein</i>	
68	Biologia della cellula tumorale	518
	<i>Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo</i>	
69	Principi di terapia antitumorale	538
	<i>Edward A. Sausville, Dan L. Longo</i>	
70	Infezioni nei pazienti con cancro	563
	<i>Robert W. Finberg</i>	
71	Emergenze oncologiche	573
	<i>Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher</i>	
72	Tumori della cute	586
	<i>Brendan D. Curti, Sancy Leachman, Walter J. Urba</i>	
73	Tumori della testa e del collo	597
	<i>Everett E. Vokes</i>	
74	Neoplasie del polmone	602
	<i>Leora Horn, Christine M. Lovly</i>	
75	Carcinoma della mammella	621
	<i>Daniel F. Hayes, Marc E. Lippman</i>	
76	Cancro del tratto gastrointestinale superiore	634
	<i>Robert J. Mayer</i>	
77	Cancro del tratto gastrointestinale inferiore	640
	<i>Robert J. Mayer</i>	
78	Tumori del fegato e delle vie biliari	647
	<i>Josep M. Llovet</i>	
79	Cancro del pancreas	661
	<i>Daniel D. Von Hoff</i>	
80	Tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale e del pancreas	667
	<i>Robert T. Jensen</i>	
81	Carcinoma a cellule renali	688
	<i>Robert J. Motzer</i>	
82	Tumore della vescica e dell'apparato urinario	692
	<i>Noah M. Hahn</i>	
83	Patologie benigne e maligne della prostata	697
	<i>Howard I. Scher, James A. Eastham</i>	
84	Cancro del testicolo	707
	<i>David J. Vaughn</i>	
85	Neoplasie ginecologiche	712
	<i>David Spriggs</i>	
86	Tumori primitivi e metastatici del sistema nervoso	719
	<i>Lisa M. De Angelis, Patrick Y. Wen</i>	

87	Sarcomi dei tessuti molli e dell'osso e metastasi ossee	730
	<i>Shreyaskumar R. Patel</i>	
88	Carcinoma a sede primitiva ignota	735
	<i>Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese</i>	
89	Sindromi paraneoplastiche endocrine/ematologiche	740
	<i>J. Larry Jameson, Dan L. Longo</i>	
90	Sindromi neurologiche paraneoplastiche ed encefalite autoimmune	747
	<i>Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld</i>	
91	Conseguenze tardive del cancro e dei trattamenti oncologici	754
	<i>Carl E. Freter, Dan L. Longo</i>	

SEZIONE 2 Alterazioni dell'emopoiesi

92	Cellule staminali ematopoietiche	759
	<i>David T. Scadden, Dan L. Longo</i>	
93	Anemia sideropenica e altre anemie ipoproliferative	763
	<i>John W. Adamson</i>	
94	Emoglobinopatie	771
	<i>Edward J. Benz, Jr.</i>	
95	Anemie megaloblastiche	781
	<i>A. Victor Hoffbrand</i>	
96	Anemie emolitiche	792
	<i>Lucio Luzzatto</i>	
97	Anemia metaemorragica acuta	807
	<i>Dan L. Longo</i>	
98	Sindromi da insufficienza midollare: anemia aplastica e mielodisplasia	808
	<i>Neal S. Young</i>	
99	Policitemia vera e altre neoplasie mieloproliferative	819
	<i>Jerry L. Spivak</i>	
100	Leucemia mieloide acuta	825
	<i>William Blum, Clara D. Bloomfield</i>	
101	Leucemia mieloide cronica	835
	<i>Hagop Kantarjian, Jorge Cortes</i>	
102	Leucemia linfatica acuta	845
	<i>Dieter Hoelzer</i>	
103	Leucemia linfatica cronica	851
	<i>Jennifer A. Woyach, John C. Byrd</i>	
104	Linfomi non-Hodgkin	858
	<i>Caron A. Jacobson, Dan L. Longo</i>	
105	Linfoma di Hodgkin	870
	<i>Caron A. Jacobson, Dan L. Longo</i>	
106	Neoplasie ematologiche meno comuni	873
	<i>Ayalew Tefferi, Dan L. Longo</i>	
107	Discrasie plasmacellulari	884
	<i>Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson</i>	
108	Amiloidosi	896
	<i>John L. Berk, Vaishali Santhorawala</i>	
109	Biologia e terapia trasfusionale	902
	<i>Jeffery S. Dzieczkowski, Pierre Tiberghien, Kenneth C. Anderson</i>	
110	Trapianto di cellule emopoietiche	910
	<i>Frederick R. Appelbaum</i>	

SEZIONE 3 Alterazioni dell'emostasi

111	Alterazioni delle piastrine e della parete vasale	918
	<i>Barbara A. Konkle</i>	

112	Difetti della coagulazione	926
	<i>Valder R. Arruda, Katherine A. High</i>	
113	Trombosi arteriosa e venosa	935
	<i>Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo</i>	
114	Farmaci antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti e fibrinolitici	941
	<i>Jeffrey I. Weitz</i>	

PARTE 5 Malattie infettive

ONLINE La pandemia di COVID-19 in Italia

Guido Antonelli, Giampiero Carosi, Roberto Cauda, Andrea Pession

SEZIONE 1 Considerazioni generali sulle malattie infettive

115	Approccio al paziente con patologia infettiva	961
	<i>Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper</i>	
116	Meccanismi molecolari della patogenesi microbica	968
	<i>Gerald B. Pier</i>	
117	Approccio al paziente con infezione acuta febbrile	980
	<i>Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper</i>	
118	Principi di immunizzazione e utilizzo dei vaccini	988
	<i>Nancy Messonnier, Anne Schuchat, Lisa A. Jackson</i>	
119	Raccomandazioni sanitarie per i viaggiatori internazionali	999
	<i>Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky</i>	
120	Cambiamenti climatici e malattie infettive	1008
	<i>Aaron S. Bernstein</i>	

SEZIONE 2 Sindromi cliniche: infezioni acquisite in comunità

121	Polmonite	1017
	<i>Lionel A. Mandell, Richard Wunderink</i>	
122	Ascesso polmonare	1029
	<i>Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak</i>	
123	Endocarditi infettive	1031
	<i>Adolf W. Karchmer</i>	
124	Infezioni della cute, dei muscoli e dei tessuti molli	1044
	<i>Dennis L. Stevens</i>	
125	Artriti infettive	1051
	<i>Lawrence C. Madoff</i>	
126	Osteomielite	1057
	<i>Werner Zimmerli</i>	
127	Infezioni e ascessi intraddominali	1065
	<i>Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper</i>	
128	Malattie infettive acute diarroiche e tossinfezioni alimentari	1073
	<i>Richelle C. Charles, Stephen B. Calderwood, Regina C. LaRocque</i>	
129	Infezione da <i>Clostridium difficile</i>, compresa la colite pseudomembranosa	1079
	<i>Dale N. Gerding, Stuart Johnson</i>	
130	Infezioni delle vie urinarie, pielonefrite e prostatite	1084
	<i>Kalpna Gupta, Barbara W. Trautner</i>	
131	Infezioni a trasmissione sessuale: inquadramento generale e approccio clinico	1092
	<i>Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes</i>	
132	Encefaliti	1108
	<i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>	

133	Meningiti acute	1116
	<i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>	
134	Meningiti croniche e ricorrenti	1126
	<i>Walter J. Koroshetz, Michael R. Wilson, Avindra Nath</i>	
135	Ascesso cerebrale ed empiema	1133
	<i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>	
136	Infezioni da morsi	1139
	<i>Sandeep S. Jubbal, Florencia Pereyra, Lawrence C. Madoff</i>	

SEZIONE 3 Sindromi cliniche: infezioni legate all'assistenza sanitaria

137	Infezioni acquisite in ambiente sanitario	1144
	<i>Robert A. Weinstein</i>	
138	Infezioni nel paziente sottoposto a trapianto	1153
	<i>Robert W. Finberg, Joyce D. Fingerioth</i>	

SEZIONE 4 Terapia delle malattie a eziologia batterica

139	Trattamento e profilassi delle infezioni batteriche	1166
	<i>David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese</i>	
140	Antibiotico-resistenza	1183
	<i>David C. Hooper</i>	

SEZIONE 5 Malattie causate da batteri Gram-positivi

141	Infezioni da pneumococco	1189
	<i>David Goldblatt, Katherine L. O'Brien</i>	
142	Infezioni stafilococciche	1198
	<i>Franklin D. Lowy</i>	
143	Infezioni streptococciche	1209
	<i>Michael R. Wessels</i>	
144	Infezioni enterococciche	1218
	<i>Cesar A. Arias, Barbara E. Murray</i>	
145	Difterite e altre infezioni causate da <i>Corynebacteria</i>	1224
	<i>William R. Bishai, John R. Murphy</i>	
146	Infezioni da <i>Listeria monocytogenes</i>	1230
	<i>Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy</i>	
147	Tetano	1232
	<i>C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen</i>	
148	Botulismo	1236
	<i>Agam K. Rao, Susan Maslanka</i>	
149	Gangrena gassosa e altre infezioni da clostridi	1240
	<i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>	

SEZIONE 6 Malattie causate da batteri Gram-negativi

150	Infezioni da meningococco	1246
	<i>Andrew J. Pollard</i>	
151	Infezioni da gonococco	1255
	<i>Sanjay Ram, Peter A. Rice</i>	
152	Infezioni da <i>Haemophilus</i> e da <i>Moraxella</i>	1262
	<i>Timothy F. Murphy</i>	
153	Infezioni da batteri del gruppo HACEK e da altri batteri Gram-negativi	1267
	<i>Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper</i>	
154	Infezioni da <i>Legionella</i>	1271
	<i>Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin</i>	
155	Pertosse e altre infezioni sostenute da <i>Bordetella</i>	1276
	<i>Karina A. Top, Scott A. Halperin</i>	

156	Malattie causate da bacilli enterici Gram-negativi	1281
	<i>Thomas A. Russo, James R. Johnson</i>	
157	Infezioni da <i>Acinetobacter</i>	1295
	<i>Rossana Rosa, L. Silvia Munoz-Price</i>	
158	Infezioni da <i>Helicobacter pylori</i>	1298
	<i>John C. Atherton, Martin J. Blaser</i>	
159	Infezioni da <i>Pseudomonas</i>, <i>Burkholderia</i> e <i>Stenotrophomonas</i>	1303
	<i>Reuben Ramphal</i>	
160	Salmonellosi	1311
	<i>David A. Pegues, Samuel I. Miller</i>	
161	Shigellosi	1318
	<i>Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux</i>	
162	Infezioni da <i>Campylobacter</i> e microrganismi correlati	1322
	<i>Beth D. Kirkpatrick, Martin J. Blaser</i>	
163	Colera e altre malattie causate da vibroni	1325
	<i>Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan</i>	
164	Brucellosi	1331
	<i>Nicholas J. Beeching</i>	
165	Tularemia	1336
	<i>Jeannine M. Petersen, Paul S. Mead</i>	
166	Peste e altre infezioni da <i>Yersinia</i>	1340
	<i>Michael B. Prentice</i>	
167	Infezioni da <i>Bartonella</i>, compresa la malattia da graffio di gatto	1349
	<i>Michael Giladi, Moshe Ephros</i>	
168	Donovanosi	1355
	<i>Nigel O'Farrell</i>	

SEZIONE 7 Infezioni da batteri eterogenei

169	Nocardiosi	1357
	<i>Gregory A. Filice</i>	
170	Actinomicosi	1362
	<i>Thomas A. Russo</i>	
171	Malattia di Whipple	1366
	<i>Thomas A. Russo</i>	
172	Infezioni miste da anaerobi	1369
	<i>Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper</i>	

SEZIONE 8 Malattie da micobatteri

173	Tubercolosi	1380
	<i>Mario C. Raviglione</i>	
174	Lebbra	1405
	<i>Robert H. Gelber</i>	
175	Infezioni da micobatteri non tubercolari	1413
	<i>Steven M. Holland</i>	
176	Agenti antimicobatterici	1418
	<i>Divya Reddy, Max R. O'Donnell</i>	

SEZIONE 9 Malattie da spirochete

177	Sifilide	1429
	<i>Sheila A. Lukehart</i>	
178	Treponematosi endemiche	1437
	<i>Sheila A. Lukehart</i>	
179	Leptosirosi	1440
	<i>Jiří F.P. Wagenaar, Marga G.A. Goris</i>	

180	Febbre ricorrente	1446
	<i>Alan G. Barbour</i>	
181	Borreliosi di Lyme	1450
	<i>Allen C. Steere</i>	

SEZIONE 10 Malattie da rickettsie, micoplasmi e clamidie

182	Malattie da rickettsie	1456
	<i>David H. Walker, J. Stephen Dumler, Lucas S. Blanton, Thomas Marrie</i>	
183	Infezioni da <i>Mycoplasma</i>	1467
	<i>R. Doug Hardy</i>	
184	Infezioni da <i>Chlamydia</i>	1470
	<i>Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn</i>	

SEZIONE 11 Malattie virali: considerazioni generali

185	Virologia medica	1480
	<i>Fred Wang, Elliott Kieff</i>	
186	Chemioterapia antivirale (esclusi i farmaci antiretrovirali)	1490
	<i>Lindsey R. Baden</i>	

SEZIONE 12 Infezioni da virus a DNA

187	Infezioni da herpes simplex virus	1503
	<i>Lawrence Corey</i>	
188	Infezioni da virus varicella-zoster	1512
	<i>Richard J. Whitley</i>	
189	Infezioni da virus di Epstein-Barr, inclusa la mononucleosi infettiva	1516
	<i>Jeffrey I. Cohen</i>	
190	Infezioni da citomegalovirus ed herpesvirus umani di tipo 6, 7 e 8	1521
	<i>Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch</i>	
191	Mollusco contagioso, monkeypox e altri poxvirus	1526
	<i>Fred Wang</i>	
192	Infezioni da parvovirus	1527
	<i>Kevin E. Brown</i>	
193	Infezioni da papillomavirus umani	1530
	<i>Darron R. Brown, Aaron Ermel</i>	

SEZIONE 13 Infezioni da virus respiratori a DNA ed RNA

194	Infezioni respiratorie virali comuni	1537
	<i>James E. Crowe, Jr.</i>	
195	Influenza	1544
	<i>Peter F. Wright</i>	

SEZIONE 14 Infezioni da virus dell'immunodeficienza umana e da altri retrovirus umani

196	Retrovirus umani	1551
	<i>Dan L. Longo, Anthony S. Fauci</i>	
197	Sindrome da virus dell'immunodeficienza umana: AIDS e disturbi associati	1557
	<i>Anthony S. Fauci, Gregory K. Folkers, H. Clifford Lane</i>	

SEZIONE 15 Infezioni da virus a RNA

198	Gastroenteriti virali	1633
	<i>Umeh D. Parashar, Roger I. Glass</i>	
199	Infezioni da enterovirus, parechovirus e reovirus	1638
	<i>Jeffrey I. Cohen</i>	

200	Morbillo	1644
	<i>Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss</i>	
201	Rosolia	1649
	<i>Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef</i>	
202	Parotite epidemica	1652
	<i>Steven A. Rubin</i>	
203	Rabbia e altre infezioni da rhabdovirus	1656
	<i>Alan C. Jackson</i>	
204	Infezioni causate da virus trasmessi da artropodi e roditori ...	1662
	<i>Jens H. Kuhn, Rémi N. Charrel</i>	
205	Infezioni da virus Ebola e Marburg	1683
	<i>Jens H. Kuhn</i>	

SEZIONE 16 Infezioni fungine

206	Diagnosi e terapia delle infezioni fungine	1690
	<i>John E. Edwards, Jr.</i>	
207	Istoplasmosi	1693
	<i>Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat</i>	
208	Coccidioidomicosi	1696
	<i>Neil M. Ampel</i>	
209	Blastomicosi	1700
	<i>S. Travis King, Rathel L. Nolan, III</i>	
210	Criptococcosi	1702
	<i>Arturo Casadevall</i>	
211	Candidosi	1705
	<i>John E. Edwards, Jr.</i>	
212	Aspergillosi	1709
	<i>David W. Denning</i>	
213	Mucormicosi	1714
	<i>Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim</i>	
214	Micosi superficiali e micosi sistemiche meno frequenti	1719
	<i>Carol A. Kauffman</i>	
215	Infezione da <i>Pneumocystis</i>	1725
	<i>Alison Morris, Henry Masur</i>	

SEZIONE 17 Infezioni da protozoi ed elminti: considerazioni generali

216	Introduzione alle infezioni parassitarie	1730
	<i>Sharon L. Reed, Charles E. Davis</i>	
217	Farmaci utilizzati nel trattamento delle infezioni causate da parassiti	1735
	<i>Thomas A. Moore</i>	

SEZIONE 18 Infezioni da protozoi

218	Amebiasi e infezioni da amebe a vita libera	1750
	<i>Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed</i>	
219	Malaria	1757
	<i>Nicholas J. White, Elizabeth A. Ashley</i>	
220	Babesiosi	1774
	<i>Edouard Vannier, Peter J. Krause</i>	
221	Leishmaniosi	1778
	<i>Shyam Sundar</i>	
222	Malattia di Chagas e tripanosomiasi africana	1785
	<i>François Chappuis, Yves Jackson</i>	
223	Infezioni da <i>Toxoplasma</i>	1794
	<i>Kami Kim</i>	

224	Infezioni intestinali da protozoi e tricomoniassi	1801
	<i>Peter F. Weller</i>	

SEZIONE 19 Infezioni da elminti

225	Introduzione alle infezioni da elminti	1807
	<i>Peter F. Weller</i>	
226	Trichinosi e altre infezioni da nematodi tissutali	1808
	<i>Peter F. Weller</i>	
227	Infezioni da nematodi intestinali	1812
	<i>Peter F. Weller, Thomas B. Nutman</i>	
228	Filariosi e infezioni correlate	1817
	<i>Thomas B. Nutman, Peter F. Weller</i>	
229	Schistosomiasi e altre infezioni da trematodi	1823
	<i>Birgitte Jyding Vennervald</i>	
230	Infezioni da cestodi	1830
	<i>A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller</i>	

PARTE 6 Malattie del sistema cardiovascolare

SEZIONE 1 Introduzione alle malattie cardiovascolari

231	Approccio al paziente con possibile malattia cardiovascolare	1838
	<i>Joseph Loscalzo</i>	
232	Basi biologiche del sistema cardiovascolare	1841
	<i>Joseph Loscalzo, Peter Libby, Calum A. MacRae</i>	
233	Epidemiologia delle malattie cardiovascolari	1851
	<i>Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano</i>	

SEZIONE 2 Approccio diagnostico alle malattie cardiovascolari

234	Esame obiettivo del sistema cardiovascolare	1856
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
235	Elettrocardiografia	1865
	<i>Ary L. Goldberger</i>	
236	Imaging cardiaco non invasivo: ecocardiografia, cardiologia nucleare e RM/TC	1873
	<i>Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon</i>	
237	Cateterismo cardiaco e angiografia coronarica	1899
	<i>Jane A. Leopold, David P. Faxon</i>	

SEZIONE 3 Disordini del ritmo cardiaco

238	Principi di elettrofisiologia	1906
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
239	Bradiaritmie: disturbi del nodo senoatriale	1912
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
240	Bradiaritmie: disturbi del nodo atrioventricolare	1917
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
241	Approccio alle tachiaritmie sopraventricolari	1923
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
242	Tachicardia sinusale fisiologica e non fisiologica	1925
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
243	Tachicardia atriale focale	1926
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
244	Tachicardie parossistiche sopraventricolari	1929
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	

245	Flutter atriale comune e tachicardie atriali da macrorientro e multifocali	1934
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
246	Fibrillazione atriale	1936
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
247	Approccio alle aritmie ventricolari	1941
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	
248	Contrazioni ventricolari premature, tachicardia ventricolare non sostenuta e ritmo idioventricolare	1946
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	
249	Tachicardia ventricolare sostenuta	1948
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	
250	Tachicardia ventricolare polimorfa e fibrillazione ventricolare	1951
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	
251	Tempesta aritmica e tachicardia ventricolare incessante	1953
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	

SEZIONE 4 Disturbi del cuore

252	Insufficienza cardiaca: fisiopatologia e diagnosi	1955
	<i>Douglas L. Mann, Murali Chakinala</i>	
253	Insufficienza cardiaca: gestione	1961
	<i>Mandeep R. Mehra</i>	
254	Cardiomiopatie e miocarditi	1972
	<i>Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo</i>	
255	Trapianto cardiaco e circolazione assistita prolungata	1992
	<i>Mandeep R. Mehra</i>	
256	Malattie della valvola aortica	1998
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
257	Insufficienza aortica	2005
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
258	Stenosi valvolare mitralica	2010
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
259	Insufficienza mitralica	2015
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
260	Prolapso valvolare mitralico	2019
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
261	Malattie della valvola tricuspidale	2021
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
262	Malattie della valvola polmonare	2024
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
263	Valvulopatie multiple e miste	2026
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
264	Cardiopatie congenite dell'adulto	2028
	<i>Anne Marie Valente, Michael J. Landzberg</i>	
265	Malattie del pericardio	2040
	<i>Eugene Braunwald</i>	
266	Mixoma atriale e altri tumori cardiaci	2046
	<i>Eric H. Awtry</i>	

SEZIONE 5 Arteriopatia coronarica e periferica

267	Cardiopatia ischemica	2050
	<i>Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo</i>	
268	Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e angina instabile)	2067
	<i>Robert P. Giugliano, Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald</i>	

269	Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST	2074
	<i>Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo</i>	
270	Procedure interventistiche coronariche percutanee e altre tecniche interventistiche	2088
	<i>David P. Faxon, Deepak L. Bhatt</i>	
271	Ipertensione arteriosa	2094
	<i>Theodore A. Kotchen</i>	
272	Patologia renovascolare	2111
	<i>Stephen C. Textor</i>	
273	Trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare	2115
	<i>Samuel Z. Goldhaber</i>	
274	Malattie dell'aorta	2123
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
275	Arteriopatie periferiche	2129
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
276	Malattia venosa cronica e linfedema	2137
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
277	Ipertensione polmonare	2143
	<i>Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo</i>	

PARTE 7 Malattie dell'apparato respiratorio

SEZIONE 1 Diagnosi delle malattie dell'apparato respiratorio

278	Approccio al paziente con malattie dell'apparato respiratorio	2151
	<i>Patricia A. Kritek, Bruce D. Levy</i>	
279	Disturbi della funzione respiratoria	2154
	<i>Edward T. Naureckas, Julian Solway</i>	
280	Procedure diagnostiche nelle malattie respiratorie	2162
	<i>Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M.K. Choi</i>	

SEZIONE 2 Patologie dell'apparato respiratorio

281	Asma	2169
	<i>Peter J. Barnes</i>	
282	Polmoniti da ipersensibilità e addensamenti polmonari con eosinofilia	2182
	<i>Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler</i>	
283	Malattie polmonari da agenti ambientali e occupazionali	2189
	<i>John R. Balmes</i>	
284	Bronchiectasie	2197
	<i>Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak</i>	
285	Fibrosi cistica	2200
	<i>Eric J. Sorscher</i>	
286	Broncopneumopatia cronica ostruttiva	2205
	<i>Edwin K. Silverman, James D. Crapo, Barry J. Make</i>	
287	Interstiziopatie polmonari	2214
	<i>Gary M. Hunninghake, Ivan O. Rosas</i>	
288	Malattie della pleura	2223
	<i>Richard W. Light</i>	
289	Malattie del mediastino	2226
	<i>Richard W. Light</i>	
290	Disturbi della ventilazione	2227
	<i>John F. McConville, Julian Solway, Babak Mókhesi</i>	
291	Apnea del sonno	2230
	<i>Andrew Wellman, Susan Redline</i>	
292	Trapianto di polmone	2236
	<i>Elbert P. Trulock, III</i>	

PARTE 8 Terapia intensiva

SEZIONE 1 Terapia intensiva respiratoria

293	Approccio al paziente critico	2241
	<i>John P. Kress, Jesse B. Hall</i>	
294	Sindrome da distress respiratorio acuto	2250
	<i>Rebecca M. Baron, Bruce D. Levy</i>	
295	Supporto ventilatorio meccanico	2255
	<i>Bartolome R. Celli</i>	

SEZIONE 2 Shock e arresto cardiaco

296	Approccio al paziente in shock	2260
	<i>Anthony F. Massaro</i>	
297	Sepsi e shock settico	2266
	<i>Christopher W. Seymour, Derek C. Angus</i>	
298	Shock cardiogeno ed edema polmonare	2274
	<i>David H. Ingbar, Holger Thiele</i>	
299	Collasso cardiovascolare, arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa	2282
	<i>Christine M. Albert, William G. Stevenson</i>	

SEZIONE 3 Terapia intensiva neurologica

300	Coma	2293
	<i>S. Andrew Josephson, Allan H. Ropper, Stephen L. Hauser</i>	
301	Gravi encefalopatie acute e debolezza muscolare da terapia intensiva	2300
	<i>J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, S. Andrew Josephson, Daryl R. Gress</i>	
302	Emorragia subaracnoidea	2310
	<i>J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress</i>	

PARTE 9 Malattie del rene e delle vie urinarie

303	Biologia cellulare e molecolare del rene	2315
	<i>Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson</i>	
304	Danno renale acuto	2324
	<i>Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre</i>	
305	Malattia renale cronica	2337
	<i>Joanne M. Bargman, Karl L. Skorecki</i>	
306	Dialisi nel trattamento dell'insufficienza renale	2349
	<i>Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow</i>	
307	Trapianto di rene nel trattamento dell'insufficienza renale	2354
	<i>Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker</i>	
308	Malattie glomerulari	2361
	<i>Julia B. Lewis, Eric G. Neilson</i>	
309	Malattia del rene policistico e altre alterazioni ereditarie dello sviluppo tubulare	2380
	<i>Jing Zhou, Martin R. Pollak</i>	
310	Malattie tubulointerstiziali del rene	2387
	<i>Laurence H. Beck, Jr., David J. Salant</i>	
311	Danno renale di origine vascolare	2395
	<i>Ronald S. Go, Nelson Leung</i>	
312	Nefrolitiasi	2399
	<i>Gary C. Curhan</i>	
313	Ostruzione delle vie urinarie	2404
	<i>Julian L. Seifter</i>	

PARTE 10 Malattie dell'apparato gastrointestinale

SEZIONE 1 Malattie del tratto alimentare

- 314** Approccio al paziente con malattia gastrointestinale 2409
William L. Hasler, Chung Owyang
- 315** Endoscopia digestiva 2416
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian
- 316** Malattie dell'esofago 2444
Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano
- 317** Ulcera peptica e malattie correlate 2455
John Del Valle
- 318** Disturbi dell'assorbimento 2481
Henry J. Binder
- 319** Malattie infiammatorie intestinali 2495
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg
- 320** Sindrome dell'intestino irritabile 2515
Chung Owyang
- 321** Malattia diverticolare e comuni patologie dell'ano-retto 2523
Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart
- 322** Insufficienza vascolare mesenterica 2532
Satinderjit Locham, Mahmoud Malas
- 323** Occlusione intestinale acuta 2535
Danny O. Jacobs
- 324** Appendicite e peritonite acuta 2539
Danny O. Jacobs

SEZIONE 2 Nutrizione

- 325** Fabbisogni nutrizionali e valutazione della dieta 2544
Johanna Dwyer
- 326** Carenza ed eccesso di vitamine e minerali traccia 2550
Paolo M. Suter, Robert M. Russell
- 327** Malnutrizione e valutazione dello stato nutrizionale 2561
Gordon L. Jensen
- 328** Nutrizione enterale e parenterale 2566
L. John Hoffer, Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

SEZIONE 3 Malattie del fegato e delle vie biliari

- 329** Approccio al paziente con malattia epatica 2576
Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle
- 330** Valutazione della funzionalità epatica 2583
Daniel S. Pratt
- 331** Iperbilirubinemia 2587
Allan W. Wolkoff
- 332** Epatite virale acuta 2593
Jules L. Dienstag
- 333** Epatiti tossiche e da farmaci 2614
William M. Lee, Jules L. Dienstag
- 334** Epatite cronica 2623
Jules L. Dienstag
- 335** Epatopatia alcolica 2650
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell
- 336** Steatosi epatica e steatoepatite non alcolica 2652
Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

- 337** Cirrosi e sue complicanze 2656
Bruce R. Bacon
- 338** Trapianto di fegato 2665
Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag
- 339** Malattie della colecisti e delle vie biliari 2674
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SEZIONE 4 Malattie del pancreas

- 340** Approccio al paziente con patologia pancreatica 2686
Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks
- 341** Pancreatite acuta e cronica 2690
Darwin L. Conwell, Peter A. Banks, Norton J. Greenberger

PARTE 11 Malattie immunomediate, infiammatorie e reumatologiche

SEZIONE 1 Sistema immunitario normale e patologico

- 342** Introduzione al sistema immunitario 2703
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci
- 343** Complesso maggiore di istocompatibilità 2737
Gerald T. Nepom
- 344** Malattie da immunodeficienze primitive 2746
Alain Fischer

SEZIONE 2 Malattie da lesioni immunomediate

- 345** Orticaria, angioedema e rinite allergica 2758
Katherine N. Cahill, Joshua A. Boyce
- 346** Anafilassi 2766
David Hong, Joshua A. Boyce
- 347** Mastocitosi 2768
Cem Akin, Joshua A. Boyce
- 348** Autoimmunità e malattie autoimmuni 2771
Betty Diamond, Peter E. Lipsky
- 349** Lupus eritematoso sistemico 2777
Bevra Hannahs Hahn
- 350** Sindrome da antifosfolipidi 2789
Haralampos M. Moutsopoulos
- 351** Artrite reumatoide 2791
Ankooor Shah, E. William St. Clair
- 352** Febbre reumatica acuta 2805
Jonathan R. Carapetis
- 353** Sclerosi sistemica (scleroderma) e disturbi correlati 2810
John Varga
- 354** Sindrome di Sjögren 2826
Haralampos M. Moutsopoulos
- 355** Spondiloartriti 2830
Joel D. Taurog
- 356** Sindromi vasculitiche 2843
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci
- 357** Sindrome di Behçet 2859
Haralampos M. Moutsopoulos
- 358** Miopatie infiammatorie 2860
Steven A. Greenberg, Anthony A. Amato

359	Policondrite ricorrente	2868
	<i>Carol A. Langford</i>	
360	Sarcoidosi	2871
	<i>Robert P. Baughman, Elyse E. Lower</i>	
361	Malattia IgG4-correlata	2878
	<i>John H. Stone</i>	
362	Febbre mediterranea familiare e altre malattie autoinfiammatorie ereditarie	2882
	<i>Daniel L. Kastner</i>	

SEZIONE 3 Malattie delle articolazioni e dei tessuti adiacenti

363	Approccio alle malattie articolari e del sistema muscoloscheletrico	2886
	<i>John J. Cush</i>	
364	Osteoartrite	2896
	<i>David T. Felson, Tuhina Neogi</i>	
365	Gotta e altre artropatie da cristalli	2905
	<i>H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen</i>	
366	Fibromialgia	2910
	<i>Leslie J. Crofford</i>	
367	Artrite associata a malattie sistemiche e altre artropatie	2913
	<i>Carol A. Langford, Brian F. Mandell</i>	
368	Disturbi periarticolari degli arti	2921
	<i>Carol A. Langford</i>	

PARTE 12 Endocrinologia e metabolismo

SEZIONE 1 Endocrinologia

369	Approccio al paziente con patologia endocrina	2925
	<i>J. Larry Jameson</i>	
370	Meccanismi di azione degli ormoni	2929
	<i>J. Larry Jameson</i>	
371	Ipotiroidismo: fisiologia degli ormoni ipofisari	2937
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
372	Ipopituitarismo	2941
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
373	Malattie tumorali dell'ipofisi anteriore	2948
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
374	Malattie della neuroipofisi	2963
	<i>Gary L. Robertson</i>	
375	Fisiologia della tiroide e test diagnostici	2972
	<i>J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman</i>	
376	Ipotiroidismo	2978
	<i>J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman</i>	
377	Iperitiroidismo	2983
	<i>J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman</i>	
378	Patologia nodulare tiroidea e cancro della tiroide	2992
	<i>J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman</i>	
379	Malattie della corticale del surrene	3001
	<i>Wiebke Arlt</i>	
380	Feocromocitoma	3021
	<i>Hartmut P.H. Neumann</i>	
381	Neoplasie endocrine multiple	3028
	<i>R.V. Thakker</i>	

382	Sindromi poliendocrine autoimmuni	3038
	<i>Peter A. Gottlieb, Aaron W. Michels</i>	

SEZIONE 2 Medicina basata sul genere e sul sesso

383	Anomalie dello sviluppo sessuale	3044
	<i>John C. Achermann, J. Larry Jameson</i>	
384	Malattie del testicolo e del sistema riproduttivo maschile	3053
	<i>Shalender Bhasin, J. Larry Jameson</i>	
385	Disordini del sistema riproduttivo femminile	3074
	<i>Janet E. Hall</i>	
386	Disturbi mestruali e dolore pelvico	3081
	<i>Janet E. Hall</i>	
387	Irsutismo	3086
	<i>David A. Ehrmann</i>	
388	Menopausa e terapia ormonale postmenopausale	3090
	<i>JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk</i>	
389	Infertilità e contraccezione	3099
	<i>Janet E. Hall</i>	
390	Disfunzione sessuale	3104
	<i>Kevin T. McVary</i>	
391	La salute della donna	3113
	<i>Andrea Dunaif</i>	
392	La salute dell'uomo	3118
	<i>Shalender Bhasin, Shehzad Basaria</i>	
393	Salute nell'omosessualità maschile, femminile, nei bisessuali e nei transgender	3126
	<i>Baligh R. Yehia, Harvey J. Makadon</i>	

SEZIONE 3 Obesità, diabete mellito e sindrome metabolica

394	Patobiologia dell'obesità	3130
	<i>Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier</i>	
395	Valutazione clinica e terapia dell'obesità	3136
	<i>Robert F. Kushner</i>	
396	Diabete mellito: diagnosi, classificazione e fisiopatologia	3144
	<i>Alvin C. Powers, Kevin D. Niswender, Carmella Evans-Molina</i>	
397	Diabete mellito: gestione e terapia	3154
	<i>Alvin C. Powers, Kevin D. Niswender, Michael R. Rickels</i>	
398	Diabete mellito: complicanze	3172
	<i>Alvin C. Powers, John M. Stafford, Michael R. Rickels</i>	
399	Ipglicemia	3180
	<i>Philip E. Cryer, Stephen N. Davis</i>	
400	Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine	3187
	<i>Daniel J. Rader, Sekar Kathiresan</i>	
401	Sindrome metabolica	3202
	<i>Robert H. Eckel</i>	

SEZIONE 4 Malattie dell'osso e metabolismo minerale

402	Metabolismo osseo e minerale in condizioni fisiologiche e in corso di malattia	3209
	<i>F. Richard Bringham, Marie B. Demay, Henry M. Kronenberg</i>	
403	Malattie delle paratiroidi e omeostasi del calcio	3222
	<i>John T. Potts, Jr., Harald W. Jüppner</i>	
404	Osteoporosi	3245
	<i>Robert Lindsay, Felicia Cosman</i>	
405	Malattia ossea di Paget e altre displasie ossee	3265
	<i>Murray J. Favus, Tamara J. Vokes</i>	

SEZIONE 5 Disturbi del metabolismo intermedio

406	Malattie ereditarie del tessuto connettivo	3274
	<i>Darwin J. Prockop, John F. Bateman</i>	
407	Emocromatosi	3285
	<i>Lawrie W. Powell</i>	
408	Malattia di Wilson	3290
	<i>George J. Brewer</i>	
409	Porfirie	3293
	<i>Robert J. Desnick, Manisha Balwani</i>	
410	Disturbi del metabolismo delle purine e delle pirimidine	3306
	<i>John N. Mecchella, Christopher M. Burns</i>	
411	Malattie da accumulo lisosomiale	3312
	<i>Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski</i>	
412	Malattie da accumulo di glicogeno e altre malattie ereditarie del metabolismo dei carboidrati	3319
	<i>Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen</i>	
413	Disturbi ereditari del metabolismo degli aminoacidi nell'adulto	3326
	<i>Nicola Longo</i>	
414	Difetti ereditari del trasporto di membrana	3331
	<i>Nicola Longo</i>	

PARTE 13 Malattie neurologiche

SEZIONE 1 Diagnosi delle malattie neurologiche

415	Approccio al paziente con malattia neurologica	3335
	<i>Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser</i>	
416	La neuroradiologia nelle malattie neurologiche	3342
	<i>William P. Dillon</i>	
417	Biologia delle malattie neurologiche	3352
	<i>Stephen L. Hauser, Arnold R. Kriegstein, Stanley B. Prusiner</i>	

SEZIONE 2 Malattie del sistema nervoso centrale

418	Crisi epilettiche ed epilessia	3365
	<i>Daniel H. Lowenstein</i>	
419	Malattie cerebrovascolari	3384
	<i>Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III</i>	
420	Ictus ischemico	3395
	<i>Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III</i>	
421	Emorragia intracranica	3408
	<i>Wade S. Smith, J. Claude Hemphill, III, S. Claiborne Johnston</i>	
422	Emicrania e altre cefalee primarie	3414
	<i>Peter J. Goadsby</i>	
423	Malattia di Alzheimer	3426
	<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
424	Demenza frontotemporale	3434
	<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
425	Demenza vascolare	3437
	<i>Joel Kramer, William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
426	Demenza a corpi di Lewy	3439
	<i>William W. Seeley, Caroline M. Tanner, Bruce L. Miller</i>	
427	Malattia di Parkinson	3440
	<i>C. Warren Olanow, Christine Klein, Anthony H.V. Schapira</i>	

428	Tremore, corea e altri disturbi del movimento	3453
	<i>C. Warren Olanow, Christine Klein, Jose A. Obeso</i>	
429	Sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone	3463
	<i>Robert H. Brown, Jr.</i>	
430	Malattie da prioni	3471
	<i>Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller</i>	
431	Disturbi atassici	3477
	<i>Roger N. Rosenberg</i>	
432	Malattie del sistema nervoso autonomo	3482
	<i>Christopher H. Gibbons, John W. Engstrom</i>	
433	Nevralgia trigeminale, paralisi di Bell e altre patologie dei nervi cranici	3492
	<i>M. Flint Beal, Stephen L. Hauser</i>	
434	Malattie del midollo spinale	3498
	<i>Stephen L. Hauser</i>	
435	Commozione cerebrale e altri traumi cranici	3509
	<i>Geoffrey T. Manley, Stephen L. Hauser, Michael McCrea</i>	
436	Sclerosi multipla	3515
	<i>Bruce A.C. Cree, Stephen L. Hauser</i>	
437	Neuromielite ottica	3530
	<i>Bruce A.C. Cree, Stephen L. Hauser</i>	

SEZIONE 3 Disturbi di nervi e muscoli

438	Neuropatie periferiche	3533
	<i>Anthony A. Amato, Richard J. Barohn</i>	
439	Sindrome di Guillain-Barré e altre neuropatie immunomediate	3556
	<i>Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato</i>	
440	Miastenia gravis e altre patologie della giunzione neuromuscolare	3564
	<i>Anthony A. Amato</i>	
441	Distrofie muscolari e altre patologie del muscolo	3571
	<i>Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.</i>	

SEZIONE 4 Sindrome da affaticamento cronico

442	Sindrome da affaticamento cronico	3588
	<i>Gijs Bleijenberg, Jos W.M. van der Meer</i>	

SEZIONE 5 Disturbi psichiatrici e dipendenze

443	Biologia dei disturbi psichiatrici	3591
	<i>Robert O. Messing, Eric J. Nestler, Matthew W. State</i>	
444	Disturbi mentali	3597
	<i>Victor I. Reus</i>	
445	Alcol e disturbi da uso di alcol	3615
	<i>Marc A. Schuckit</i>	
446	Disturbi correlati agli oppioidi	3622
	<i>Thomas R. Kosten, Colin N. Haile</i>	
447	Cocaina e altre comuni sostanze d'uso	3626
	<i>Karran A. Phillips, Antonello Bonci</i>	
448	Dipendenza da nicotina	3631
	<i>David M. Burns</i>	

PARTE 14 Intossicazioni, sovradosaggio farmacologico e avvelenamento

- 449** Intossicazione da metalli pesanti 3637
Howard Hu
- 450** Intossicazione e sovradosaggio da farmaci 3641
Mark B. Mycyk
- 451** Malattie causate da morsi di rettili e da animali marini 3657
Charles Lei, Kirsten B. Hornbeak, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris
- 452** Infestazioni da ectoparassiti e morsi e punture di artropodi . . . 3669
Richard J. Pollack, Scott A. Norton

PARTE 15 Disordini associati a fattori ambientali

- 453** Malattia da altitudine 3679
Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin
- 454** Ipotermia e lesioni periferiche da congelamento 3686
Daniel F. Danzl
- 455** Malattie da calore 3691
Daniel F. Danzl

PARTE 16 Geni, ambiente e malattia

- 456** Principi di genetica umana 3697
J. Larry Jameson, Peter Kopp
- 457** Applicazioni della genetica in medicina 3721
Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt
- 458** Terapia genica e cellulare nella medicina clinica 3727
Katherine A. High, Malcolm K. Brenner
- 459** Microbioma umano 3732
Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

PARTE 17 Medicina globale

- 460** Aspetti globali della medicina 3745
Joseph J. Rhatigan, Paul Farmer
- 461** Cambiamenti globali nell'andamento delle malattie infettive . . . 3757
George W. Rutherford, Jaime Sepulveda
- 462** Cure primarie e salute globale 3760
Tim Evans, Kumanan Rasanathan

PARTE 18 Invecchiamento

- 463** Biologia dell'invecchiamento 3771
Rafael de Cabo, David G. Le Couteur
- 464** Problematiche cliniche associate all'invecchiamento 3778
Joseph G. Ouslander, Bernardo Reyes

PARTE 19 Consulenze mediche

- 465** Approccio alla consulenza medica 3797
Jack Ende, Jeffrey Berns
- 466** Malattie mediche in gravidanza 3799
Robert L. Barbieri, John T. Repke
- 467** Valutazione medica del paziente chirurgico 3806
Prashant Vaishnav, Kim A. Eagle

PARTE 20 Prospettive

- 468** Economia comportamentale e salute 3813
Kevin G. Volpp, George Loewenstein, David A. Asch
- 469** Approccio della medicina complementare, alternativa e integrativa 3824
Josephine P. Briggs
- 470** Malattie telomeriche 3828
Rodrigo T. Calado, Neal S. Young
- 471** Ruolo dell'epigenetica nelle malattie e nel loro trattamento . . . 3833
Brian C. Capell, Shelley L. Berger
- 472** DNA mitocondriale, caratteri e patologie ereditabili 3839
Karl L. Skorecki, Bruce H. Cohen
- 473** Applicazioni della biologia delle cellule staminali nella medicina clinica 3852
John A. Kessler
- 474** Genomica microbica e malattie infettive 3856
Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung
- 475** Ruolo della biologia circadiana nelle condizioni di salute e malattia 3870
Jonathan Cedernaes, Kathryn Moynihan Ramsey, Joseph Bass
- 476** Medicina di rete: biologia dei sistemi in salute e malattia . . . 3882
Joseph Loscalzo
- 477** Tecnologie neuroterapeutiche emergenti 3889
Jyoti Mishra, Karunesh Ganguly
- Indice analitico I-1

I contenuti online sono direttamente fruibili tramite desktop, notebook, smartphone o tablet. È sufficiente:

- registrarsi a **my.zanichelli.it** (vedi le istruzioni nella prima pagina del libro)
- abilitare le risorse collegate a questo libro e accedere al sito: <https://online.universita.zanichelli.it/harrison-principi20e>

Capitolo esclusivo per l'edizione italiana*

La pandemia di COVID-19 in Italia – Definizione e inquadramento storico, eziologia, epidemiologia, patogenesi e immunità, clinica, diagnostica, trattamento, aspetti pediatrici, profilassi
Guido Antonelli, Giampiero Carosi, Roberto Cauda, Andrea Pession

* Il capitolo è stato realizzato in autonomia da Autori italiani. Gli Editor dell'Harrison non hanno partecipato alla stesura o revisione.

Parte 21 – Video

- V1 Disturbi della deambulazione**
Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind
- V2 Afasia primaria progressiva, perdita di memoria e altri disturbi cerebrali focali**
Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil D. Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia
- V3 Neuro-oftalmologia**
Jonathan C. Horton
- V4 Paziente comatoso**
S. Andrew Josephson
- V5 Endoscopia digestiva**
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian
- V6 Screening neurologico**
Daniel H. Lowenstein
- V7 Esame neurologico completo**
Martin A. Samuels

Parte 22 – Capitoli supplementari

- S1 Squilibri idroelettrolitici e turbe acido-base: casi clinici**
David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.
- S2 Bioterrorismo microbico**
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci
- S3 Terrorismo chimico**
Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.
- S4 Terrorismo radiologico**
Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner
- S5 Infezioni nei veterani di guerra**
Andrew W. Artenstein
- S6 Assistenza sanitaria ai militari veterani**
Stephen C. Hunt, Charles W. Hoge
- S7 Immunodeficienze primitive associate (o secondarie) ad altre malattie**
Alain Fischer

- S8 Traumi cardiaci**
Eric H. Awtry
- S9 Tecnica della puntura lombare**
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser
- S10 Classificazione delle atassie spinocerebellari**
Roger N. Rosenberg
- S11 Medicina iperbarica e subacquea**
Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell
- S12 Il laboratorio clinico nella medicina moderna**
Anthony A. Killeen
- S13 Diagnosi di laboratorio delle malattie infettive**
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk
- S14 Diagnosi di laboratorio delle infezioni parassitarie**
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

Parte 23 – Atlanti

- A1 Atlante delle eruzioni cutanee associate a febbre**
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye
- A2 Atlante delle manifestazioni orali delle malattie**
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz
- A3 Atlante di biopsie renali e sedimenti urinari**
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson
- A4 Atlante delle manifestazioni cutanee delle malattie sistemiche**
Thomas J. Lawley, Benjamin K. Stoff, Calvin O. McCall
- A5 Atlante di ematologia**
Dan L. Longo
- A6 Atlante di campioni di sangue nella malaria e nella babesiosi**
Nicholas J. White, Joel G. Breman
- A7 Atlante di elettrocardiografia**
Ary L. Goldberger
- A8 Atlante di imaging non invasivo**
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon
- A9 Atlante delle aritmie cardiache**
Ary L. Goldberger
- A10 Atlante dell'aterosclerosi**
Peter Libby
- A11 Atlante della rivascolarizzazione percutanea**
Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon
- A12 Atlante di diagnostica per immagini del torace**
Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.
- A13 Atlante istologico del fegato**
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan
- A14 Atlante delle sindromi vasculitiche**
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci
- A15 Atlante delle manifestazioni cliniche delle malattie metaboliche**
J. Larry Jameson
- A16 Atlante di neuroimaging**
Andre D. Furtado, Luciano Villarinho, William P. Dillon

ALGORITMI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

ALLERGOLOGIA, IMMUNOLOGIA, REUMATOLOGIA

- Fig. 345-4** Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della rinite. 2765
- Fig. 349-2** Algoritmo per la diagnosi e la terapia iniziale del lupus eritematoso sistemico. 2781
- Fig. 354-1** Algoritmo per il trattamento della sindrome di Sjögren. 2829
- Fig. 355-2** Algoritmo per la diagnosi o l'esclusione della spondiloartrite assiale. 2835
- Fig. 356-1** Algoritmo per l'approccio al paziente con sospetta diagnosi di vasculite. 2845
- Fig. 360-8** Proposta di approccio al trattamento di un paziente con possibile sarcoidosi. 2876
- Fig. 360-9** Il trattamento della sarcoidosi acuta si basa sulla gravità della sintomatologia e sull'estensione dell'interessamento d'organo. 2877
- Fig. 360-10** L'approccio alla sarcoidosi cronica si basa sul fatto che la terapia con glucocorticoidi sia o non sia tollerata. 2877
- Fig. 363-1** Algoritmo per la diagnosi dei disturbi muscoloscheletrici. 2887
- Fig. 363-2** Algoritmo di inquadramento diagnostico delle malattie muscoloscheletriche più frequenti. 2888
- Fig. 363-6** Algoritmo per l'uso e l'interpretazione dell'aspirazione e dell'analisi del liquido sinoviale. 2894

ALTERAZIONI CIRCOLATORIE

- Fig. 37-1** Condizioni cliniche in cui una riduzione della gittata cardiaca e la resistenza vascolare sistemica causano una riduzione del riempimento arterioso con conseguente attivazione neuroumorale e ritenzione renale di sodio e acqua. 273
- Fig. 38-5** Diagnosi differenziale di un soffio olosistolico. 280

CARDIOLOGIA

- Fig. 38-9** Strategia per valutare i soffi cardiaci. 284
- Fig. 231-1** Approccio alla valutazione di un soffio cardiaco. 1840
- Fig. 244-6** Algoritmo di trattamento dei pazienti che si presentano con tachicardia sopraventricolare in condizioni emodinamicamente stabili. 1933
- Fig. 254-18** Algoritmo di trattamento della cardiomiopatia ipertrofica dipendente dalla presenza e gravità dei sintomi, e dalla presenza di un gradiente intraventricolare con ostruzione all'efflusso. 1991
- Fig. 256-4** Strategia di gestione dei pazienti con stenosi aortica severa. 2003
- Fig. 257-1** Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza aortica. 2008
- Fig. 258-1** Strategie di gestione del paziente con stenosi mitrale. 2013
- Fig. 259-1** Strategie di gestione dell'insufficienza mitralica. 2017

- Fig. 261-1** Strategie di gestione dei pazienti con insufficienza tricuspidale. 2023
- Fig. 267-3** Valutazione del paziente con cardiopatia ischemica nota o sospetta. 2055
- Fig. 267-4** Algoritmo per il trattamento del paziente con cardiopatia ischemica. 2064
- Fig. 268-3** Algoritmo di valutazione e gestione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta. 2069
- Fig. 269-5** Algoritmo per la valutazione della necessità di impiantare un defibrillatore cardioverter. 2086
- Fig. 467-1** Algoritmo composito per la valutazione e la stratificazione del rischio cardiaco in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca. 3807

DISTURBI DEL TRATTO URINARIO

- Fig. 307-2** Algoritmo tipico per il trattamento del ricevente il trapianto di rene nell'immediato periodo post-trapianto. 2358

EMATOLOGIA E ONCOLOGIA

- Fig. 59-17** Classificazione fisiologica delle anemie. 440
- Fig. 59-18** Approccio alla diagnosi differenziale nel paziente con emoglobina elevata (possibile policitemia). 442
- Fig. 70-2** Algoritmo diagnostico e terapeutico per pazienti neutropenici con febbre. 571
- Fig. 71-2** Trattamento dei pazienti oncologici affetti da dolore lombare. 577
- Fig. 71-4** Trattamento dei pazienti ad alto rischio di sindrome da lisi tumorale. 583
- Fig. 73-1** Algoritmo diagnostico per la valutazione di un paziente con adenopatia cervicale senza lesione della mucosa primitiva. 598
- Fig. 74-3** Algoritmo per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule. 609
- Fig. 74-5** Algoritmo per la gestione del carcinoma polmonare a piccole cellule. 611
- Fig. 74-6A** Algoritmo per la valutazione dei noduli polmonari solitari. 613
- Fig. 74-6B** Algoritmo per la valutazione dei noduli polmonari solitari solidi. 613
- Fig. 74-6C** Algoritmo per la valutazione dei noduli polmonari solitari semisolidi. 613
- Fig. 74-7** Gestione del carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante. 619
- Fig. 74-8** Approccio per la terapia di prima linea nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV. 621
- Fig. 78-8** Programma di stadiazione e trattamento del colangiocarcinoma intraepatico proposto dall'Associazione Internazionale per la lotta contro il cancro al fegato. 659

Fig. 88-2	Algoritmo terapeutico per l'adenocarcinoma e l'adenocarcinoma scarsamente differenziato a origine sconosciuta	738
Fig. 88-3	Algoritmo terapeutico per il carcinoma squamocellulare a origine sconosciuta	739
Fig. 94-3	Fisiopatologia delle crisi falcemiche	774
Fig. 100-2	Algoritmo per la terapia della leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi	832
Fig. 107-6	Algoritmo di trattamento del mieloma multiplo	893
Fig. 108-1	Algoritmo per la diagnosi e la tipizzazione dell'amiloidosi	897
Fig. 111-2	Algoritmo per la valutazione del paziente trombocitopenico	919
Fig. 114-1	Classificazione dei farmaci antitrombotici	941

EMERGENZE E TERAPIA INTENSIVA

Fig. 293-2	Approccio al paziente in stato di shock	2244
Fig. 294-5	Algoritmo per la gestione iniziale dell'ARDS	2254
Fig. 295-2	Diagramma di flusso operativo per la gestione giornaliera dei pazienti candidati allo svezzamento dalla ventilazione meccanica	2259
Fig. 298-2	Gestione d'emergenza nei pazienti con shock cardiogeno	2277
Fig. 299-3A	Algoritmo per l'approccio all'arresto cardiaco dovuto a tachicardia o fibrillazione ventricolare (ritmi defibrillabili)	2287
Fig. 299-3B	Algoritmo per l'approccio all'arresto cardiaco dovuto a bradiaritmia/asistolia e attività elettrica senza polso	2287
Fig. S4-1	Linee guida generali per il trattamento delle vittime dell'esposizione a radiazioni	S4-4
Fig. S4-2	Algoritmo per l'evacuazione delle vittime di un disastro da agenti radiologici	S4-5

ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO

Fig. 372-1	Diagnosi e trattamento del deficit di ormone della crescita nell'adulto	2947
Fig. 373-3	Diagnosi e trattamento del prolattinoma	2956
Fig. 373-5	Trattamento dell'acromegalia	2958
Fig. 373-6	Diagnosi e trattamento della malattia di Cushing	2960
Fig. 373-7	Diagnosi e trattamento dell'adenoma ipofisario non funzionante	2962
Fig. 376-2	Valutazione dell'ipotiroidismo	2981
Fig. 377-2	Valutazione della tireotossicosi	2986
Fig. 378-4	Approccio al paziente con nodulo tiroideo	3000
Fig. 379-10	Algoritmo per la gestione del paziente con sospetta sindrome di Cushing	3008
Fig. 379-12	Algoritmo per la gestione dei pazienti con sospetto eccesso di mineralcorticoidi	3011
Fig. 379-13	Algoritmo per la gestione del paziente con una massa surrenalica scoperta incidentalmente	3013
Fig. 379-16	Algoritmo per la gestione del paziente con sospetta insufficienza surrenalica	3018
Fig. 384-5	Valutazione della ginecomastia	3066
Fig. 384-6	Valutazione dell'ipogonadismo	3067
Fig. 387-2	Algoritmo per la valutazione e la diagnosi differenziale dell'irsutismo	3089

Fig. 388-4	Algoritmo per la gestione dei sintomi della menopausa	3098
Fig. 390-3	Algoritmo per la valutazione e il trattamento dei pazienti con disfunzione erettile	3108
Fig. 395-1	Algoritmo di modello di gestione per le malattie croniche per la cura primaria dei pazienti con obesità e sovrappeso	3139
Fig. 397-2	Elementi essenziali nel trattamento integrato del diabete tipo 2	3160
Fig. 397-3	Controllo della glicemia nel diabete tipo 2	3164
Fig. 398-4	Screening per l'albuminuria da eseguire annualmente nei pazienti con diabete tipo 1 da più di 5 anni, nei pazienti con diabete di tipo 2 e durante la gravidanza	3175
Fig. 399-2	Insufficienza autonoma associata all'ipoglicemia nel diabete mellito insulinopenico	3183
Fig. 403-6	Algoritmo per la valutazione dei pazienti con ipercalcemia	3236
Fig. 407-3	Algoritmo per lo screening dell'emocromatosi associata a mutazione di <i>HFE</i>	3289

GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

Fig. 40-2	Approccio al paziente con disfagia	288
Fig. 42-2	Algoritmo per il trattamento della diarrea acuta	300
Fig. 42-3	Algoritmo per il trattamento della diarrea cronica	304
Fig. 42-4	Algoritmo per il trattamento della stipsi	307
Fig. 44-1	Algoritmo diagnostico per pazienti con sanguinamento acuto dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico basato sulle caratteristiche endoscopiche	313
Fig. 44-2	Algoritmo diagnostico per pazienti con sanguinamento acuto dal tratto inferiore dell'apparato gastroenterico	314
Fig. 45-1	Valutazione del paziente con ittero	317
Fig. 46-3	Algoritmo per la diagnosi di ascite secondo il gradiente siero-ascite di albumina	323
Fig. 317-12	Approccio alla selezione di antibiotici in pazienti con infezione da <i>Helicobacter pylori</i>	2469
Fig. 317-13	Approccio alla dispepsia di recente insorgenza	2471
Fig. 329-1	Algoritmo per la valutazione delle alterazioni dei test di funzionalità epatica	2581
Fig. 330-1	Algoritmo per la valutazione del paziente con test epatici cronicamente alterati	2584
Fig. 335-2	Algoritmo terapeutico per l'epatite alcolica	2652
Fig. 337-3	Gestione dell'emorragia ricorrente da varici esofagee	2662
Fig. 337-5	Trattamento dell'ascite refrattaria	2664
Fig. 340-1	Algoritmo per la diagnosi di pancreatite cronica	2688

GENETICA CLINICA

Fig. 67-6	Algoritmo per l'esecuzione di test genetici in una famiglia con predisposizione al cancro	515
Fig. 457-2	Approccio al test genetico	3723
Fig. 472-9	Indagini cliniche e di laboratorio per una sospetta malattia mitocondriale	3847

INVECCHIAMENTO

Fig. 464-5	Algoritmo che illustra l'approccio e la gestione delle cadute nei pazienti anziani	3787
-------------------	--	------

Fig. 464-7	Algoritmo che illustra l'approccio e la gestione del delirium nei pazienti anziani ospedalizzati	3790
-------------------	--	------

MALATTIE INFETTIVE

Fig. 31-2	Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della faringite acuta	247
Fig. 123-4	Uso diagnostico dell'ecocardiografia transesofagea e transtoracica	1037
Fig. 127-3	Algoritmo per il trattamento dei pazienti con ascessi intraddominali mediante drenaggio percutaneo . . .	1070
Fig. 128-1	Algoritmo clinico per l'approccio al paziente con diarrea infettiva acquisita in comunità o tossinfezione alimentare.	1075
Fig. 130-4	Approccio diagnostico alle infezioni delle vie urinarie	1088
Fig. 147-1	Algoritmo dell'evoluzione clinica e fisiopatologica del tetano	1234
Fig. 158-1	Schema della relazione tra colonizzazione da parte di <i>Helicobacter pylori</i> e insorgenza di malattie del tratto gastrointestinale superiore	1300
Fig. 158-2	Algoritmo per il trattamento dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i>	1302
Fig. 180-3	Algoritmo per il trattamento della febbre ricorrente.	1448
Fig. 181-2	Algoritmo per il trattamento delle varie manifestazioni acute e croniche della borreliosi di Lyme	1454
Fig. 197-33	Algoritmo per la sindrome acuta da HIV	1595
Fig. 197-37	Algoritmo per la valutazione della diarrea nel paziente con infezione da HIV	1603
Fig. 203-6	Algoritmo per la profilassi post-esposizione della rabbia	1660
Fig. S5-1	Approccio sindromico alla diagnosi differenziale di infezioni sospette in un veterano di ritorno da una guerra in terra straniera	S5-8

NEFROLOGIA

Fig. 48-1	Approccio al paziente con iperazotemia	330
Fig. 48-2	Approccio al paziente con ematuria	332
Fig. 48-3	Approccio al paziente con proteinuria	333
Fig. 48-4	Approccio al paziente con poliuria.	335
Fig. 49-5	Approccio diagnostico all'iponatriemia	339
Fig. 49-6	Approccio diagnostico all'ipernatriemia	344
Fig. 49-7	Approccio diagnostico all'ipokaliemia	349
Fig. 49-8	Approccio diagnostico all'iperkaliemia.	353
Fig. 307-2	Algoritmo tipico per il trattamento del ricevente il trapianto di rene nell'immediato periodo post-trapianto	2358
Fig. 310-1	Algoritmo per il trattamento della nefrite interstiziale acuta allergica e immunomediata di altro tipo. . . .	2389
Fig. 313-1	Approccio diagnostico all'ostruzione delle vie urinarie nell'insufficienza renale di natura indefinita	2406

NEUROLOGIA E PSICHIATRIA

Fig. 133-1	Fisiopatologia delle complicanze neurologiche delle meningiti batteriche.	1117
Fig. 418-2	Valutazione di un paziente adulto che ha presentato una crisi epilettica	3372
Fig. 418-5	Trattamento farmacologico dello stato epilettico tonico-clonico generalizzato negli adulti.	3382
Fig. 419-1	Gestione medica dell'ictus e dell'attacco ischemico transitorio.	3385
Fig. 427-7	Opzioni di trattamento nella gestione della malattia di Parkinson	3452
Fig. 436-4	Algoritmo terapeutico per la sclerosi multipla recidivante	3527
Fig. 438-1	Approccio alla valutazione delle neuropatie periferiche.	3533
Fig. 440-2	Algoritmo per la gestione della miastenia gravis . . .	3569
Fig. 441-1	Valutazione diagnostica dei pazienti con ipostenia intermittente.	3573
Fig. 441-2	Valutazione diagnostica dei pazienti con ipostenia persistente.	3573
Fig. 444-1	Linee guida per il trattamento del disturbo depressivo maggiore.	3606

PATOLOGIE CORONARICHE E DEI VASI PERIFERICI

Fig. 269-4	Riperfusione nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST	2079
-------------------	---	------

PNEUMOLOGIA

Fig. 33-2	Possibile algoritmo per la valutazione del paziente con dispnea.	263
Fig. 35-1	Approccio alla gestione dell'emottisi	268
Fig. 273-3	Come decidere se è necessario un approccio diagnostico di imaging.	2117
Fig. 273-6	Test di imaging per diagnosticare la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare	2119
Fig. 273-7	Gestione della tromboembolia polmonare acuta . . .	2119
Fig. 288-1	Approccio alla diagnosi dei versamenti pleurici. . . .	2223

PRESENTAZIONI SISTEMICHE

Fig. 17-1	Approccio strutturato al paziente con febbre di origine sconosciuta	138
Fig. 21-3	Algoritmo utile nell'inquadramento diagnostico iniziale di un paziente con ipostenia.	158
Fig. 30-2	Algoritmo per l'approccio all'ipoacusia.	231
Fig. 57-1	Algoritmo per la diagnosi di fotosensibilità.	425
Fig. 386-2	Algoritmo per la valutazione dell'amenorrea.	3083

Harrison

Principi di Medicina interna

20^a Edizione

Volume 1

CAPITOLO

33

Dispnea

Rebecca M. Baron

Il consensus statement dell'American Thoracic Society definisce la *dispnea* come "un'esperienza soggettiva di difficoltà respiratoria che consiste in sensazioni qualitativamente distinte che variano in intensità. Tale esperienza deriva da interazioni tra multipli fattori fisiologici, psicologici, sociali e ambientali, e può indurre risposte secondarie di tipo fisiologico e comportamentale". La dispnea, in quanto sintomo, può essere percepita solamente dalla persona che la sta provando e quindi da quest'ultima deve essere segnalata. Al contrario, i clinici possono rilevare e misurare i segni di aumento del lavoro respiratorio, come la tachipnea, l'uso della muscolatura accessoria e la retrazione intercostale.

La dispnea è un fenomeno comune ed è stato riportato che fino alla metà dei pazienti ricoverati e un quarto dei pazienti ambulatoriali hanno provato dispnea, con una prevalenza del 9-13% nella popolazione generale e fino al 37% tra gli adulti di età ≥ 70 anni. La dispnea è motivo frequente di accesso al pronto soccorso, per un totale di circa 3-4 milioni di visite l'anno. Inoltre, è sempre più evidente che il grado di dispnea può meglio prevedere la prognosi della broncopneumopatia ostruttiva (BPCO) rispetto al volume espiratorio forzato nel primo secondo (*forced expiratory volume in the 1st second*, FEV₁); pertanto nelle linee guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) del 2017 sono state incluse scale di valutazione della dispnea per la valutazione della gravità della BPCO. La dispnea potrebbe anche prevedere la prognosi di altre patologie cardiache e polmonari croniche. La dispnea può derivare da una vasta gamma di cause polmonari, cardiache e neurologiche sottostanti e il chiarimento di particolari sintomi può indirizzare verso una specifica eziologia e/o uno specifico meccanismo d'azione determinante la dispnea (anche se spesso sono richiesti ulteriori test diagnostici, come sarà discusso di seguito).

TABELLA 33-1 Esempio di metodo clinico per misurare la dispnea: Scala Modificata della Dispnea del Medical Research Council^a

Grado di dispnea	Descrizione
0	Nessun problema derivato dalla dispnea da sforzo, se non per l'esercizio fisico estremo
1	Mancanza di fiato per il cammino in piano o su una collina dolce
2	Cammina più lentamente dei coetanei su un percorso in piano a causa della mancanza di fiato oppure si deve fermare per riposare mentre cammina al proprio passo su percorso in piano
3	Si ferma per riposare dopo aver camminato per circa 100 metri oppure dopo aver camminato pochi minuti su un percorso in piano
4	Mancanza di fiato tale da impedire al paziente di lasciare il proprio domicilio, oppure mancanza di fiato per le attività della vita quotidiana (per es. vestirsi/spogliarsi)

^a Che è stata incorporata nelle linee guida GOLD 2017 come un possibile strumento per misurare la dispnea nella BPCO.

Fonte: modificata da D.A. Mahler, C.K. Wells, "Evaluation of clinical methods for rating dyspnea", *Chest*, 93:580, 1988.

■ MECCANISMI SOTTOSTANTI ALLA DISPNEA

I meccanismi sottostanti alla dispnea sono complessi, poiché alla dispnea possono essere associate diverse sensazioni respiratorie. Benché gran parte della ricerca abbia contribuito ad aumentare la nostra comprensione dei meccanismi sottostanti a particolari sensazioni respiratorie come l'"oppressione toracica" o la "fame d'aria", è probabile che un determinato stato di malattia possa produrre la sensazione di dispnea attraverso più di un meccanismo. La dispnea può insorgere da una varietà di percorsi, compresa la generazione di segnali afferenti dal sistema respiratorio al sistema nervoso centrale (SNC), di segnali efferenti dal SNC ai muscoli respiratori, e in particolare quando c'è una discrepanza nella segnalazione integrativa tra questi due percorsi, definita "mismatch tra segnali efferenti e riafferenti" (Fig. 33-1).

I *segnali afferenti* stimolano il SNC (tronco cerebrale e/o corteccia) e comprendono principalmente: (a) i chemocettori periferici nel corpo carotideo e nell'arco aortico e i chemocettori centrali nel midollo spinale, che sono attivati da ipossiemia e ipercapnia e potrebbero produrre la sensazione di "fame d'aria"; e (b) i meccanocettori nelle vie aeree superiori, nei polmoni (inclusi recettori di stiramento, recettori irritanti e recettori J) e nella parete toracica (compresi i fusi muscolari come recettori di stiramento e gli organi tendinei che monitorano la generazione di forza), che sono attivati nel contesto di un carico di lavoro aumentato da uno stato di malattia che produce un aumento della resistenza delle vie aeree, che può essere associato a sintomi di costrizione toracica (per es. asma o BPCO) o a riduzione della compliance del polmone o della parete toracica (per es. fibrosi polmonare). Altri segnali afferenti all'interno dell'apparato respiratorio che innescano la dispnea possono derivare dalle risposte del recettore vascolare polmonare ai cambiamenti della pressione dell'arteria polmonare e dal muscolo scheletrico (chiamati *metaborecettori*), che si ritiene possano rilevare i cambiamenti nell'ambiente biochimico.

I *segnali efferenti* sono inviati dal SNC (corteccia motoria e tronco encefalico) ai muscoli respiratori e sono anche trasmessi collateralmente alla corteccia sensoriale; si ritiene siano alla base delle sensazioni di sforzo respiratorio (o "lavoro di respirazione") e forse che contribuiscano alle sensazioni di "fame d'aria", soprattutto in risposta a un aumento del carico ventilatorio nel caso di malattie come la BPCO. Inoltre, la paura o l'ansia possono aumentare il senso di dispnea esacerbando il disturbo fisiologico sottostante alla risposta a un aumento della frequenza respiratoria o a un pattern alterato di respirazione.

■ VALUTAZIONE DELLA DISPNEA

Mentre è ben noto che la dispnea è un sintomo difficilmente misurabile in modo affidabile a causa dei molteplici possibili domini pertinenti che possono essere misurati (per es. esperienza sensoriale-percettiva, angoscia, impatto o carico sintomatologico) e che non esiste un accordo uniforme sugli strumenti per la valutazione della dispnea, il consenso attuale è che la dispnea dovrebbe essere valutata formalmente nel contesto più pertinente e vantaggioso per la gestione dei pazienti; inoltre, che i domini specifici misurati siano adeguatamente descritti. C'è un discreto numero di nuovi strumenti che sono stati sviluppati per la valutazione formale della dispnea. Per esempio, i criteri GOLD 2017 raccomandano l'uso della *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (MMRC; Tab. 33-1) per valutare l'impatto di tale sintomo nella BPCO.

■ DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Questo capitolo si concentra in gran parte sulla dispnea cronica, che è definita come sintomatologia dispnoica che duri da più di un mese e che può derivare da un'ampia varietà di condizioni sottostanti, più comunemente attribuibili a patologie polmonari o cardiache, che rappresentano fino all'85% delle cause di dispnea. Tuttavia, fino a un terzo dei pazienti può avere ragioni multifattoriali alla base della dispnea. Esempi

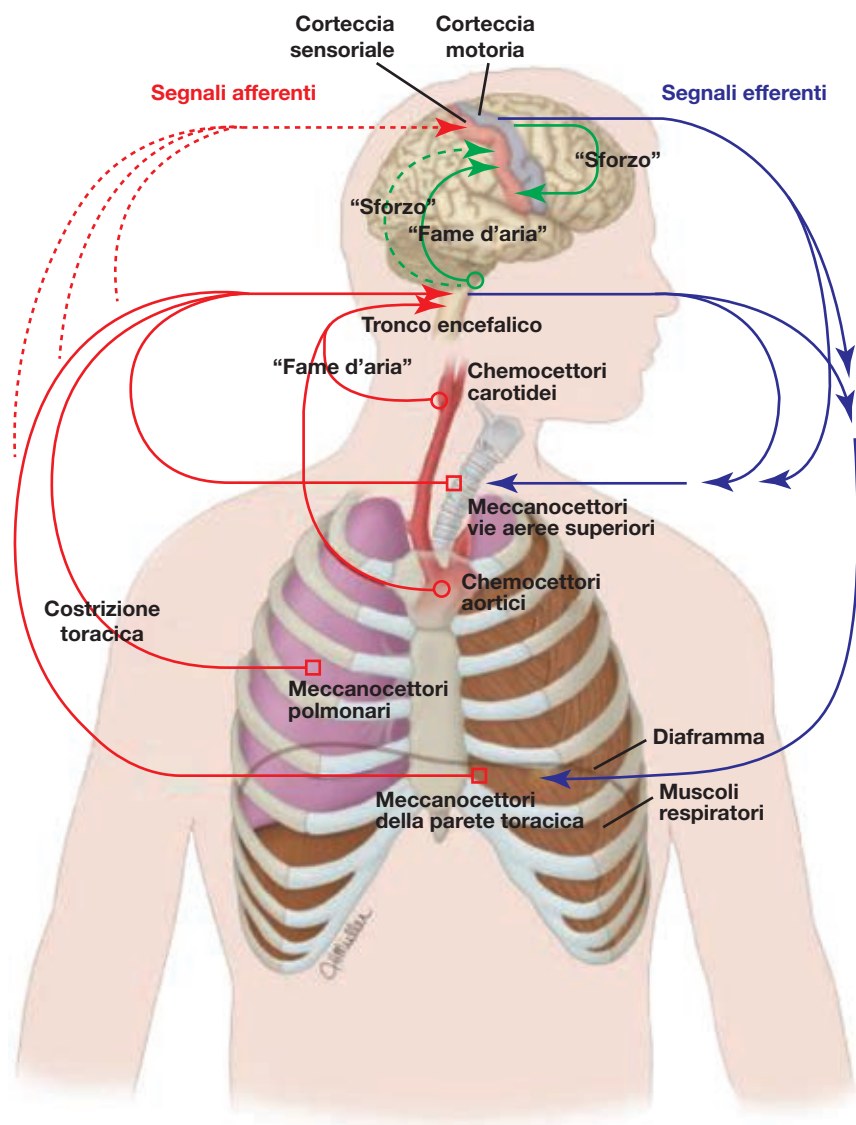


Figura 33-1 Vie di segnalazione cellulare sottostanti la dispnea. La dispnea deriva da una serie di input sensoriali, molti dei quali portano a distinte frasi descrittive utilizzate da pazienti (mostrate tra virgolette nella figura). La sensazione di sforzo respiratorio deriva probabilmente dai segnali trasmessi dalla corteccia motoria alla corteccia sensoriale (*freccia verde*) quando i comandi motori in uscita vengono inviati ai muscoli ventilatori (*segnali efferenti, freccia blu*). Il comando motorio in uscita dal tronco encefalico (*freccia blu*) potrebbe anche essere accompagnato da segnali trasmessi alla corteccia sensoriale e contribuisce alla sensazione di sforzo (*freccia verde tratteggiata*). La sensazione di fame d'aria probabilmente deriva da una combinazione di stimoli che aumentano il desiderio di respirare, come l'ipossimemia o l'ipercapnia (mediata dai segnali dei chemocettori nel corpo carotideo e nell'arco aortico, indicati da segnali afferenti *in rosso*), l'ipercapnia acuta o l'acidosi (mediata dai segnali dei chemocettori periferici e centrali, indicati da segnali afferenti *in rosso*), l'infiammazione delle vie aeree e dell'interstizio polmonare (mediata da afferenze polmonari, indicate da segnali afferenti *in rosso*) e recettori vascolari polmonari. La dispnea deriva in parte da una discrepanza percepita tra i messaggi efferenti in uscita verso i muscoli ventilatori e i segnali afferenti in arrivo dai polmoni e dalla parete toracica. Il senso di costrizione toracica, spesso associato al broncospasmo, è in gran parte mediato dalla stimolazione dei recettori irritanti vagali. Segnali afferenti (*frecce rosse*) dai meccanocettori delle vie aeree, dei polmoni e della parete toracica probabilmente passano attraverso il tronco encefalico prima di essere trasmessi alla corteccia sensoriale, sebbene sia anche possibile che alcune informazioni afferenti aggirino il tronco encefalico e vadano direttamente alla corteccia sensoriale (*freccia tratteggiata*). *Frecce e testo rossi*: segnali afferenti; *Frecce e testo blu*: segnali efferenti; *Frecce verdi*: segnali all'interno del sistema nervoso centrale; *Linee tratteggiate*: percorsi ipotizzati; *Cerchi vuoti rossi*: chemocettori; *Quadrati vuoti rossi*: meccanocettori. (Modificata da UpToDate 2017.)

di condizioni che sono alla base della dispnea sono descritti in **tabella 33-2**, con i possibili meccanismi alla base dei sintomi di presentazione.

Le cause di dispnea attribuibili al sistema respiratorio includono le malattie delle vie aeree (per es. asma e BPCO), le malattie del parenchima (più comunemente le interstiziopatie sono osservate nel contesto della dispnea cronica, ma possono essere presenti con sintomi simili anche processi di riempimento alveolare, come la polmonite da ipersensibilità o la bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*, BOOP), le malattie che colpiscono la parete toracica (per es. anomalie ossee come cifoscoliosi o patologie che determinano debolezza neuromuscolare come la sclerosi laterale amiotrofica) e le malattie che colpiscono la vascularizzazione polmonare (per es. l'ipertensione polmonare, che a sua volta può insorgere da una grande varietà di cause sottostanti, oppure la malattia tromboembolica cronica). Tra le malattie che colpiscono il sistema cardiovascolare e che possono presentarsi con dispnea sono inclusi i processi che influenzano la funzione del cuore sinistro, come la patologia coronarica e la cardiomiopatia, nonché le patologie che colpiscono il pericardio, inclusa la pericardite restrittiva e il tamponamento cardiaco. Altre condizioni che potrebbero determinare dispnea ma non sono direttamente legate al sistema polmonare o cardiovascolare sono l'anemia (con potenziale influenza sulla capacità di trasportare ossigeno), il decondizionamento allo sforzo e i disturbi psicologici come l'ansia. Distinguere tra la miriade di processi che potrebbero sottostare alla dispnea può essere molto impegnativo. Un approccio graduale, che inizi con la raccolta dell'anamnesi e l'esame obiettivo, seguiti da test di laboratorio mirati, che potrebbero in seguito condurre a diagnostica di

secondo livello e al riferimento a uno specialista, può aiutare a chiarire la causa alla base della dispnea. Tuttavia, una percentuale sostanziale di pazienti potrebbe avere dispnea persistente nonostante sia stato applicato un trattamento specifico nei confronti del meccanismo coinvolto, oppure potrebbe non vedere mai identificata l'esatta causa che ha determinato dispnea.

APPROCCIO AL PAZIENTE

Dispnea

IN GENERALE (Fig. 33-2) Per i pazienti con nota malattia polmonare, cardiaca o neuromuscolare preesistente e peggioramento della dispnea, la valutazione sarà volta inizialmente a determinare se tale patologia nota sia progredita oppure se si sia sviluppato un nuovo processo che causi dispnea. Per i pazienti senza una causa potenziale nota preesistente di dispnea, la valutazione iniziale sarà focalizzata sulla determinazione di una possibile eziologia sottostante. Determinare la causa sottostante, se possibile, è estremamente importante, poiché il trattamento può variare notevolmente in base alla condizione predisponente. L'anamnesi e l'esame obiettivo rimangono fondamentali per la valutazione della dispnea, seguiti da test diagnostici iniziali (come già indicato) che potrebbero richiedere anche il riferimento a specialisti (per es. pneumologo, cardiologo, neurologo, esperti di medicina del sonno o della dispnea), se la causa della dispnea rimane indeterminata (Fig. 33-2). In almeno i due terzi dei pazienti, saranno necessari ulteriori test diagnostici oltre alla presentazione clinica iniziale.

TABELLA 33-2 Diagnosi differenziale dei processi patologici determinanti la dispnea

Sistema	Tipo di processo	Esempio del processo patologico	Possibili sintomi di presentazione della dispnea	Possibili reperti obiettivi	Possibili meccanismi determinanti dispnea	Indagini diagnostiche iniziali (e possibili riscontri)
Polmonare	Patologia delle vie aeree	Asma, BPCO	Costrizione toracica, tachipnea, aumento del WOB, fame d'aria, incapacità di fare un respiro profondo	Fischi espiratori, utilizzo della muscolatura accessoria, ipossiemia da sforzo (specialmente nella BPCO)	Aumento del WOB, ipossiemia, ipercapnia, stimolazione dei recettori polmonari	Picco di flusso (ridotto); spirometria (sindrome disventilatoria ostruttiva); Rx torace (iperinflazione, perdita del parenchima nella BPCO)
	Patologia del parenchima	Interstiziopatia ^a	Fame d'aria, incapacità di fare un respiro profondo	Crepiti secchi teleinspiratori, ipocratismo digitale, ipossiemia da sforzo	Aumento del WOB, aumento del drive respiratorio, ipossiemia, ipercapnia, stimolazione dei recettori polmonari	Spirometria globale con pletismografia (sindrome disventilatoria restrittiva); Rx e TC torace (interstiziopatia)
	Patologia della parete toracica	Cifoscoliosi; patologia neuromuscolare	Aumento del WOB, incapacità di fare un respiro profondo	Ridotta escursione diaframmatica; atelettasia	Aumento del WOB; stimolazione dei recettori polmonari (se è presente atelettasia)	Spirometria globale con pletismografia (sindrome disventilatoria restrittiva); MIP e MEP (ridotte in caso di patologia neuromuscolare)
Polmonare e cardiocircolatorio	Letto vascolare polmonare	Ipertensione polmonare	Tachipnea	Elevate pressioni nelle camere cardiache destre, ipossiemia da sforzo	Aumento del drive respiratorio, ipossiemia, stimolazione dei recettori vascolari	Diffusione alveolocapillare (ridotta); ECG; ecocardiogramma (per valutare le pressioni delle camere destre) ^b
Cardiaco	Scompenso cardiaco sinistro	Coronaropatia, cardiomiopatia ^c	Costrizione toracica, fame d'aria	Elevate pressioni nelle camere cardiache sinistre; rantoli umidi all'esame obiettivo; polso paradossoso (patologia pericardica)	Aumento del WOB e del drive, ipossiemia, stimolazione dei recettori polmonari e vascolari ^d	Da considerare proBNP nel contesto acuto; ECG; ecocardiogramma; potrebbe essere necessario il test da sforzo e/o il cateterismo cardiaco
	Patologia pericardica	Pericardite costrittiva; tamponamento cardiaco				
Altro	Variabile	Anemia Decondizionamento /disallenamento Problema psicologico	Dispnea da sforzo Scarso allenamento Ansia	Variabile	Metabocettori (anemia, scarso allenamento); chemocettori (metabolismo anerobico da scarso allenamento); alcuni soggetti potrebbero avere un'aumentata sensibilità all'ipercapnia	Emocromo per l'anemia; escludere le altre cause

^a La diagnosi differenziale delle interstiziopatie comprende la fibrosi polmonare idiopatica, le connettiviti, la polmonite indotta da farmaci o occupazionale, la linfangite da malignità; i processi che in natura sono più alveolari che interstiziali possono anch'essi contribuire, anche se meno comunemente, alla dispnea cronica delle malattie polmonari parenchimali e comprendono entità quali polmonite da ipersensibilità, bronchiolite obliterante, polmonite organizzativa ecc.

^b Per questi pazienti si potrebbe considerare in aggiunta l'angio-TC per valutare la presenza di tromboemboli, la scintigrafia ventilatoria/perfusoria per valutare la presenza di patologia tromboembolica cronica e il cateterismo cardiaco destro per valutare ulteriormente l'ipertensione polmonare.

^c La disfunzione diastolica è spesso osservata nel contesto clinico della rigidità del ventricolo sinistro e contribuisce in modo significativo alla dispnea insidiosa, che può essere difficile da trattare.

^d Può stimolare i metabocettori se la gittata cardiaca è sufficientemente ridotta da provocare acidosi lattica.

Abbreviazioni: BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; ECG, elettrocardiogramma; MIP/MEP, massime pressioni inspiratorie e massime espiratorie (ottenute nel laboratorio di fisiopatologia); proBNP, peptide natriuretico cerebrale; WOB, lavoro respiratorio.

ANAMNESI Si dovrebbe chiedere al paziente di descrivere con proprie parole come percepisce il disturbo, così come gli effetti della posizione, delle infezioni e degli stimoli ambientali sulla dispnea, dal momento che la descrizione potrebbe essere utile nell'orientarsi verso una determinata eziologia. A titolo esemplificativo, il sintomo di costrizione toracica potrebbe suggerire la possibilità di broncospasmo, mentre la sensazione di non riuscire a respirare profondamente potrebbe essere correlata all'iperinflazione dinamica della BPCO. L'ortopnea è un indicatore comune di insufficienza cardiaca congestizia, di alterazione meccanica del diaframma asso-

ciata a obesità o di asma associata a reflusso esofageo. La dispnea notturna suggerisce insufficienza cardiaca congestizia o asma. Gli episodi acuti, intermittenti di dispnea riflettono più probabilmente episodi di ischemia miocardica, broncospasmo o embolia polmonare, mentre la dispnea persistente cronica è più tipica della BPCO, delle pneumopatie interstiziali e delle patologie tromboemboliche croniche. Si dovrebbero raccogliere informazioni sui fattori di rischio per le malattie polmonari farmaco-indotte oppure occupazionali e le coronaropatie. Il mixoma atriale sinistro o la sindrome epatopolmonare dovrebbero essere presi in considerazione quando

il paziente lamenta *platipnea*, definita come dispnea in posizione eretta e sollievo in posizione supina.

ESAME OBIETTIVO I parametri vitali iniziali potrebbero essere utili per suggerire una determinata eziologia nel contesto del resto della valutazione. Per esempio, la presenza di febbre potrebbe far dirigere la diagnosi verso un sottostante processo infettivo o infiammatorio; la presenza di ipertensione nel contesto di uno scompenso cardiaco potrebbe indicare una disfunzione diastolica; la presenza di tachicardia potrebbe essere associata a molti diversi processi, tra cui febbre, disfunzione cardiaca e disallineamento; e la presenza di ipossiemia a riposo suggerisce processi che coinvolgono ipercapnia, mismatch ventilazione-perfusione, shunt, oppure una ridotta capacità di diffusione. Si dovrebbe inoltre rilevare la saturazione di ossigeno sotto sforzo, come descritto oltre. L'esame obiettivo dovrebbe iniziare già durante il colloquio con il paziente. L'incapacità del paziente di conversare senza fermarsi per compiere un respiro profondo suggerisce una condizione che conduce a stimolo dei fattori di controllo o un peggioramento della pompa ventilatoria con ridotta capacità vitale. Il riscontro di un aumentato lavoro respiratorio (retrazioni sopraclavari, uso dei muscoli accessori della ventilazione e la posizione del tripode, caratterizzata dalla posizione seduta con le mani attorno alle ginocchia) è indicativo dell'aumento delle resistenze delle vie aeree o della rigidità dei polmoni e della parete toracica. Quando si misurano i parametri vitali, si dovrebbe valutare accuratamente anche la frequenza respiratoria e ricercare l'eventuale presenza di polso paradossale (Cap. 265); se la pressione sistolica si riduce di più di 10 mmHg, bisognerebbe prendere in considerazione la BPCO, l'asma acuto oppure una patologia del pericardio. Nel corso dell'esame obiettivo generale andrebbero indagati eventuali segni di anemia (pallore congiuntivale), cianosi e cirrosi (angiomi, ginecomastia). L'esame del torace dovrebbe focalizzarsi sui seguenti elementi: simmetria dei movimenti; percussione (l'ottusità è indicativa di versamenti pleurici, l'ipertimpanismo è segno di enfisema); auscultazione (fischi, ronchi, prolungamento della fase espiratoria e diminuzione dei rumori respiratori sono indicativi di patologie delle vie aeree; i rantoli suggeriscono un quadro di edema interstiziale o di fibrosi). L'esame obiettivo cardiologico dovrebbe focalizzarsi sui segni di elevate pressioni del cuore destro (distensione delle vene giugulari, edema, accentuata componente polmonare del secondo tono cardiaco), sulla disfunzione ventricolare sinistra (ritmo di galoppo S_3 ed S_4) e sulle malattie valvolari (soffi). Quando esamina l'addome, con il paziente in posizione supina, il medico dovrebbe notare eventuali movimenti paradossi dell'addome, così come i segni di distress respiratorio: il rientramento dell'addome durante l'inspirazione è un segno di debolezza diaframmatica; il rigonfiamento dell'addome durante la fase espiratoria è suggestivo di edema polmonare. L'ipocratismo digitale può essere un indice di fibrosi polmonare interstiziale o di bronchiectasie, e la presenza di gonfiore o deformazioni delle articolazioni, così come alterazioni suggestive della presenza della malattia di Raynaud possono essere indicative di una collagenopatia che può associarsi a malattia polmonare.

I pazienti dovrebbero essere invitati a camminare con un saturimetro per osservare l'eventuale ricomparsa dei sintomi. Il paziente dovrebbe essere rivalutato durante e alla fine dell'esercizio, per riconoscere nuovi segni non presenti a riposo (per es. presenza di broncospasmo) e cambiamenti nella saturazione di ossigeno.

IMAGING DEL TORACE Dopo la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo, andrebbe effettuata una radiografia del torace se la diagnosi è ancora incerta. Vanno valutati i volumi polmonari: l'iperinsufflazione indica una malattia polmonare ostruttiva, mentre bassi volumi polmonari suggeriscono edema interstiziale o fibrosi, disfunzione diaframmatica o alterazioni motorie della parete toracica. Il parenchima polmonare dovrebbe essere esaminato per la ricerca di malattie interstiziali, addensamenti ed

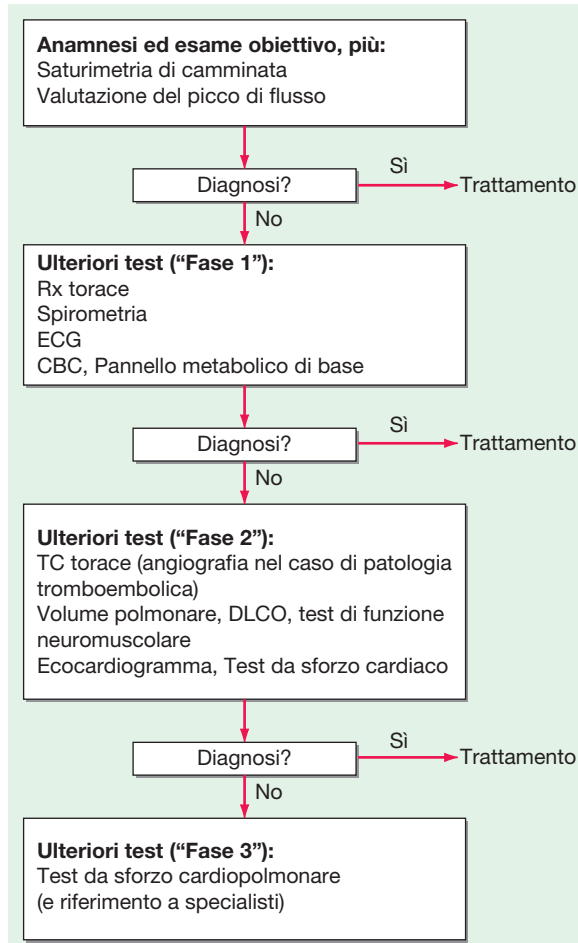


Figura 33-2 Possibile algoritmo per la valutazione del paziente con dispnea. Come descritto nel testo, l'approccio al paziente dovrebbe iniziare con un'anamnesi dettagliata e l'esame obiettivo, seguito progressivamente da indagini strumentali non invasive e successivamente invasive, fino al riferimento allo specialista a seconda della sospetta sottostante causa della dispnea. CBC, conta completa del sangue; DLCO, diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; ECG, elettrocardiogramma. (Modificata da N.G. Karnani et al., *Am Fam Physician*, 71:1529, 2005.)

enfisema. L'accentuazione della trama vascolare polmonare nelle zone superiori indica ipertensione venosa polmonare, mentre l'ingrandimento delle arterie polmonari centrali potrebbe suggerire ipertensione arteriosa polmonare. Un ingrandimento del profilo cardiaco potrebbe far dirigere la diagnosi verso una miocardiopatia dilatativa o una malattia valvolare. I versamenti pleurici bilaterali sono tipici dell'insufficienza cardiaca congestizia e di alcune forme di collagenopatia vascolare. I versamenti unilaterali inducono il sospetto di carcinoma e di embolia polmonare, ma possono anche manifestarsi nel contesto di uno scompenso cardiaco oppure come versamenti parapneumonici. La TC del torace è in genere utilizzata per ulteriori approfondimenti sul parenchima polmonare (pneumopatia interstiziale) e per individuare una possibile embolia polmonare nel caso la diagnosi rimanesse incerta.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI Gli esami di laboratorio dovrebbero includere un ematocrito per escludere un'anemia occulta, come possibile causa di riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno che contribuisce alla dispnea, e un pannello metabolico di base, che può essere utile per escludere una significativa acidosi metabolica (e viceversa, un'elevata bicarbonatemia potrebbe indicare una possibile ritenzione di anidride carbonica, che potrebbe essere osservata nell'insufficienza respiratoria cronica – in tale contesto, l'emogasanalisi arteriosa può fornire utili informazioni aggiuntive). Indagini strumentali dovrebbero comprendere un elettrocardiogramma, per cercare segni di ipertrofia ventricolare sinistra e pregresso infarto del miocardio, e una spirometria che

può rivelarsi diagnostica nel caso di una sindrome disventilatoria ostruttiva oppure invece suggerire la possibilità di una sindrome disventilatoria restrittiva (che a quel punto renderebbe indicati altri esami, comprese la pletismografia, la diffusione alveolocapillare del CO ed eventualmente i test di funzione neuromuscolare). L'ecocardiografia è indicata nei pazienti in cui si sospetta disfunzione sistolica, ipertensione polmonare o valvulopatia cardiaca. Il test di broncoprovocazione e/o la misurazione domiciliare del picco di flusso potrebbero essere utili nei pazienti con sintomi intermittenti suggestivi di asma, che presentino esame obiettivo toracico e prove di funzionalità respiratoria nei limiti di norma; fino a un terzo dei pazienti con diagnosi clinica di asma non ha effettivamente una patologia da iperreattività delle vie aeree quando sottoposto a test accurati. La titolazione del peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP) è sempre più utilizzata per valutare la presenza di scompenso cardiaco congestizio nei pazienti con dispnea acuta, ma potrebbe essere elevata anche nei pazienti con scompenso destro.

DISTINZIONE DELLA DISPNEA DA CAUSE CARDIOVASCOLARI O RESPIRATORIE

Se un paziente ha evidenza di malattia sia cardiaca sia respiratoria non responsiva al trattamento oppure se rimangono incerti i fattori che primariamente causano dispnea, andrebbe eseguito un test da sforzo cardiopolmonare (*cardiopulmonary exercise test*, CPET) per determinare quale apparato sia responsabile della limitazione dell'attività fisica. Il CPET prevede un esercizio incrementale limitato dai sintomi, con misurazione della ventilazione e degli scambi gassosi polmonari, e, in alcuni casi, rilevazione invasiva delle pressioni vascolari polmonari e della gittata cardiaca. Se, al picco dell'esercizio, il paziente, al raggiungimento della ventilazione massima predetta, mostra un aumento dello spazio morto o ipossiemia, o sviluppa broncospasmo, l'apparato respiratorio potrebbe essere la causa del problema. In alternativa, se la frequenza cardiaca è superiore all'85% del massimo predetto, se la soglia anaerobica viene raggiunta precocemente, se la pressione arteriosa diventa eccessivamente elevata o si riduce durante l'esercizio, se il polso di O₂ (consumo di O₂/frequenza cardiaca, un indice della gittata cardiaca) si riduce o se si verificano alterazioni ischemiche all'elettrocardiogramma, la causa della dispnea è verosimilmente un'alterazione dell'apparato cardiovascolare. Inoltre, il CPET potrebbe anche aiutare nell'orientarsi verso un deficit periferico dell'estrazione dell'ossigeno oppure verso una patologia neuromuscolare/metabolica come possibili cause della dispnea.

TRATTAMENTO

Dispnea

Il primo obiettivo è correggere le condizioni che producono la dispnea e affrontare le cause potenzialmente reversibili con il trattamento appropriato per ciascuna patologia. Potrebbero essere necessari molteplici interventi differenti, dal momento che la dispnea deriva spesso da cause multifattoriali. Se non è possibile ottenere un completo sollievo dalla dispnea con il trattamento della condizione scatenante, è necessario fare uno sforzo per ridurre l'intensità del sintomo e il suo relativo effetto sulla qualità della vita del paziente. Nonostante una maggiore comprensione dei meccanismi alla base della dispnea, ci sono stati pochi progressi nelle strategie di trattamento della dispnea. L'ossigenoterapia dev'essere somministrata se la saturazione di O₂ a riposo è ≤ 88% oppure se la saturazione del paziente scende a questi livelli con l'attività fisica o durante il sonno. In particolare, per i pazienti con BPCO, è stato dimostrato che l'ossigenoterapia supplementare in caso di ipossiemia riduce la mortalità e i programmi di riabilitazione respiratoria hanno dato risultati positivi sulla dispnea, sulla capacità da sforzo e sui tassi di ospedalizzazione. Gli oppioidi si sono dimostrati efficaci nel ridurre i sintomi della dispnea, in gran parte riducendo la fame d'aria, probabilmente sopprimendo il drive respiratorio e influenzando l'attività corticale. Tuttavia, gli oppioidi dovrebbero essere considerati individualmente per ogni paziente, in base al rapporto rischio-beneficio per quanto riguarda gli effetti di depressione respiratoria. Gli studi sugli ansiolitici non hanno dimostrato un significativo beneficio di questi farmaci sulla dispnea. Sono attualmente in fase di studio altri approcci terapeutici per la dispnea, compresa la furosemide per via inalatoria, che potrebbe alterare le informazioni sensoriali afferenti.

RINGRAZIAMENTI

Con il precedente contributo di Richard M. Schwartzstein.

LETTURE DI APPROFONDIMENTO

BANZETT RB et al: Multidimensional dyspnea profile: An instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J* 45:1681, 2015.

LAVIOLETTE L, LAVENEZIANA P ON BEHALF OF THE ERS RESEARCH SEMINAR FACULTY: Dyspnoea: A multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 43:1750, 2014.

PARSHALL MB et al: An Official American Thoracic Society Statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185:435, 2012.

WAHLS SA: Causes and evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician* 86:173, 2012.

CAPITOLO 34

Tosse

Christopher H. Fanta

La tosse svolge una funzione protettiva essenziale per le vie aeree e i polmoni umani. Se privati di un efficace riflesso della tosse, siamo a rischio di fenomeni di ristagno delle secrezioni delle vie aeree e di materiale aspirato che predispongono a infezioni, atelettasia e compromissione respiratoria. D'altro canto, una tosse eccessiva può condurre a esaurimento: può essere complicata da vomito, sincope, dolore muscolare e/o fratture costali; può inoltre aggravare la lombalgia, le ernie inguinali o addominali e l'incontinenza urinaria; può inoltre rappresentare un fattore importante di impedimento al normale svolgimento delle interazioni sociali. La tosse è spesso un indizio di patologia respiratoria sottostante. In molti casi, la tosse è la chiara e riconosciuta manifestazione

di una patologia, per esempio in un'infezione acuta delle vie aeree. Tuttavia, la tosse persistente in assenza di altri sintomi respiratori porta comunemente i pazienti a cercare l'assistenza di un medico.

PATOGENESI DELLA TOSSE

La tosse spontanea è provocata dalla stimolazione delle terminazioni dei nervi sensitivi, che si ritiene siano formati principalmente da recettori adattativi e fibre C. Il riflesso della tosse può essere scatenato da stimoli sia chimici (per es. la capsaicina) sia meccanici (per es. i particellati dell'inquinamento atmosferico). È stato scoperto un canale ionico cationico – il recettore-canale vanilloide di tipo 1 (TRPV1, *transient receptor potential vanilloid 1*) – che determina variazioni transitorie di potenziale sui recettori rapidamente adattativi e sulle fibre C; si tratta del recettore per la capsaicina e la sua espressione è maggiore nei pazienti che soffrono di tosse cronica. Le terminazioni nervose afferenti innervano estesamente la faringe, la laringe e le vie aeree fino ai bronchioli terminali e si estendono al parenchima polmonare. Possono anche trovarsi nel meato uditivo esterno (branca auricolare del nervo vago o nervo di Arnold) e nell'esofago. I segnali sensitivi viaggiano attraverso

il nervo vago e i nervi laringei superiori fino a una regione del tronco encefalico nel nucleo del tratto solitario, vagamente identificata come il “centro della tosse”. Il riflesso della tosse coinvolge una serie altamente orchestrata di azioni muscolari involontarie e il potenziale input può giungere anche da vie corticali. Le corde vocali vengono addotte, così che si verifica un'occlusione transitoria delle vie aeree superiori. I muscoli espiratori si contraggono, generando una pressione intratoracica positiva di circa 300 mmHg. Con l'improvviso rilascio della contrazione delle corde vocali, si generano flussi espiratori rapidi, che eccedono la normale area descritta dai flussi espiratori massimali sulla curva flusso-volume (Fig. 34-1). La contrazione della muscolatura liscia bronchiale insieme alla compressione dinamica delle vie aeree restringe il calibro delle vie aeree stesse e rende massima la velocità dell'esalazione. L'energia cinetica disponibile per rimuovere il muco dalle pareti interne delle vie aeree è direttamente proporzionale al quadrato della velocità del flusso aereo espiratorio. Un profondo respiro prima di un colpo di tosse ottimizza la funzione dei muscoli espiratori: una serie di ripetuti colpi di tosse a volumi polmonari sempre più bassi porta il punto della massima velocità espiratoria sempre più alla periferia del polmone.

■ TOSSE INEFFICACE

La tosse debole o inefficace compromette la capacità di disostruire le vie aeree inferiori dalle secrezioni, predisponendo a infezioni più gravi e alle loro complicanze. La debolezza o la paralisi dei muscoli espiratori (addominali e intercostali) e il dolore alla parete toracica o all'addome rappresentano le prime e più importanti cause di tosse inefficace (Tab. 34-1). La forza della tosse è generalmente valutata in termini qualitativi; il picco di flusso espiratorio o la massima pressione espiratoria alla bocca possono essere utilizzati come degli indicatori surrogati della forza della tosse. Sono stati sviluppati numerosi sistemi e tecniche al fine di migliorare la forza e l'efficacia della tosse, da quelli più semplici (sostegno dei muscoli addominali con un cuscino saldamente tenuto per ridurre il dolore postoperatorio durante la tosse) a quelli più complessi (un sistema meccanico che, tramite una maschera facciale o un tubo tracheale, applica un ciclo di pressione positiva rapidamente seguito da pressione negativa). La tosse può non essere efficace nel rimuovere le secrezioni nonostante una normale capacità di generare velocità espiratorie adeguate; questa incapacità può essere dovuta sia ad anormali secrezioni delle vie aeree (per es. bronchiectasie nella fibrosi cistica) sia ad alterazioni strutturali delle vie aeree (per es. tracheomalacia con eccessivo collasso espiratorio della trachea).

■ TOSSE SINTOMATICA

La tosse si può presentare insieme ad altri sintomi respiratori che, nell'insieme, conducono a una diagnosi; per esempio, la tosse accompagnata da respiro sibilante, mancanza di fiato e oppressione toracica, comparsi dopo l'esposizione a un gatto o ad altri allergeni, è suggestiva di asma. Alcune volte, tuttavia, la tosse è il sintomo principale, o addirittura l'unico, di una patologia, e potrebbe avere una durata e/o una gravità tali da spingere il paziente a cercare un sollievo. La durata della tosse è anche un indizio per identificarne l'eziologia, almeno retrospettivamente. La tosse acuta (meno di 3 settimane) è generalmente dovuta a un'infezione del tratto respiratorio, ad aspirazione o inalazione di agenti chimici tossici o di fumo. La tosse subacuta (di durata dalle 3 alle 8 settimane) è un esito comune della tracheobronchite, come della pertosse o della *sindrome tussigena postvirale*. La tosse cronica (più di 8 settimane) può essere causata da una grande varietà di patologie cardiopolmonari, comprese quelle di eziologia infiammatoria, infettiva, neoplastica e cardiovascolare. Qualora la valutazione iniziale con esame obiettivo e radiografia del torace risulti normale, le più comuni cause identificabili di tosse cronica sono l'asma, il reflusso gastroesofageo, lo scolo mucoso retrorinale e i farmaci (ACE-inibitori [ACE, *angiotensin converting enzyme*]). In un fumatore di sigarette di lunga data, una tosse produttiva e mattutina è suggestiva di bronchite cronica. Una tosse secca, irritativa, che persiste per più di 2 mesi a seguito di uno o più episodi di infezione delle vie aeree (*tosse post-bronchitica*) è una causa molto comune di tosse cronica, specialmente nei mesi invernali.

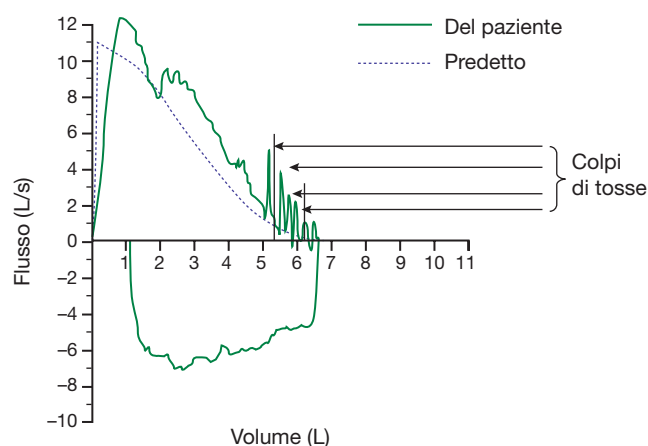


Figura 34-1 Curva flusso-volume. Sono evidenti i picchi di flusso espiratorio elevato raggiunti con la tosse.

TABELLA 34-1 Cause di tosse inefficace

- Diminuita forza dei muscoli respiratori
- Dolore alla parete toracica o all'addome
- Deformità della parete toracica (per es. cifoscoliosi grave)
- Alterata chiusura della glottide o tracheostomia
- Tracheobroncomolacia
- Secrezioni anormali delle vie aeree
- Depressione dei centri respiratori (per es. anestesia, sedazione o coma)

■ VALUTAZIONE DELLA TOSSE CRONICA

Con l'eccezione dell'eventuale nostra capacità di percepire il suono delle eccessive secrezioni delle vie aeree, dettagli come la sonorità della tosse, il momento della giornata in cui si verifica e la modalità di presentazione (per es. attacchi parossistici) raramente danno indizi utili per identificare l'eziologia della tosse. A prescindere dalla causa che l'ha determinata, la tosse spesso peggiora quando il paziente assume la posizione clinostatica durante la notte, con l'eloquio oppure con l'iperpnea tipica dell'esercizio fisico; spesso, invece, migliora con il sonno. Un'eccezione potrebbe essere la tosse che si verifica solo in concomitanza di determinate esposizioni ad allergeni o dell'esercizio fisico a basse temperature, come nell'asma. Tra le domande anamnestiche certamente utili alla diagnosi vi sono quelle che riguardano le circostanze in cui è comparsa la tosse, cosa migliora o peggiora la tosse e se la tosse sia produttiva di espettorato.

L'esame obiettivo deve ricercare gli eventuali segni suggestivi di patologia cardiopolmonare, compresi sibili o crepitii all'auscultazione del torace. La valutazione dei canali uditivi e delle membrane timpaniche (per la ricerca di eventuale irritazione timpanica secondaria alla stimolazione del nervo di Arnold), delle narici (per la rinite o per la poliposi) e delle unghie (per l'ippocratismo digitale) potrebbe fornire importanti indizi per la diagnosi eziologica. Dal momento che la tosse potrebbe essere la manifestazione di una patologia sistemica, quale la sarcoidosi o una vasculite, è ugualmente importante un esame obiettivo puntuale e completo.

L'esecuzione di una radiografia del torace è virtualmente indicata in tutti i casi di tosse cronica. L'elenco delle patologie che possono causare tosse persistente, in assenza di altri sintomi e/o di anomalie riscontrabili all'esame obiettivo, è estremamente lungo. Vi sono comprese patologie gravi, come la sarcoidosi o il morbo di Hodgkin nei giovani adulti, le neoplasie polmonari nei pazienti più anziani e la tubercolosi polmonare in tutto il mondo. Una lastra del torace anormale spinge a una valutazione che possa spiegare il motivo di tale riscontro radiologico. In un paziente che soffre di tosse cronica produttiva è obbligatorio l'esame colturale dell'escreato, perché determinare la causa di ipersecrezione di muco è particolarmente importante. L'espettorato di aspetto purulento dovrebbe essere inviato al laboratorio di microbiologia per l'esame

culturale standard e, in alcuni casi, anche per la ricerca dei micobatteri. L'esame citologico dell'escreato mucoso potrebbe risultare utile nei casi di sospetta neoplasia maligna e aspirazione orofaringea oppure per distinguere la bronchite neutrofila da quella eosinofila. L'aspirazione di sangue – a prescindere dal fatto che si tratti di tracce, di sangue misto a secrezioni mucose, o di sangue puro – merita un approccio particolare per quanto riguarda la fase diagnostica e terapeutica.

■ TOSSE CRONICA CON RADIOGRAFIA DEL TORACE NORMALE

Si ritiene che in più del 90% dei pazienti affetti da tosse cronica e con una lastra del torace sostanzialmente normale le cause di questo sintomo possano essere ascritte a una delle seguenti (da sola o in combinazione): l'utilizzo di farmaci ACE-inibitori, lo scolo retronasale, il reflusso gastroesofageo e l'asma. Tuttavia, l'esperienza clinica non supporta questa ipotesi e la stretta aderenza a questo concetto scoraggia la ricerca di spiegazioni alternative sia da parte dei clinici sia da parte dei ricercatori. Negli anni più recenti, è emerso il concetto di "sindrome da ipersensibilità dei recettori della tosse", che enfatizza il ruolo putativo delle terminazioni nervose sensitive sensibilizzate e delle vie neurali afferenti nel determinare la tosse cronica refrattaria, in maniera simile al dolore cronico neuropatico. Si presenta come una tosse secca o minimamente produttiva e una sensazione di vellicio alla gola, che peggiora con l'eloquio, le risate e lo sforzo. È più comune nelle donne rispetto agli uomini e può durare per anni. Mancano criteri diagnostici specifici; tale diagnosi è sospettata quando sono state escluse tutte le altre possibili eziologie con test diagnostici o tentativi terapeutici falliti. È ancora incerto se la tosse persistente quotidiana possa stimolare una risposta infiammatoria e possa quindi automantenersi.

La tosse da ACE-inibitori si verifica in circa il 5-30% dei pazienti in terapia con ACE-inibitori e non è un effetto dose-dipendente. L'ACE metabolizza la bradichinina e altre tachichinine, come la sostanza P. Il meccanismo patogenetico della tosse associata agli ACE-inibitori potrebbe coinvolgere la sensibilizzazione delle terminazioni nervose sensitive legata all'accumulo di bradichinina. Qualsiasi paziente che soffra di tosse cronica non altrimenti spiegabile e che assuma contemporaneamente ACE-inibitori dovrebbe immediatamente sospendere tale terapia, a prescindere dal periodo intercorso tra l'inizio della stessa e l'insorgenza dei sintomi. Nella maggioranza dei casi è disponibile un'alternativa efficace e sicura: i bloccanti del recettore dell'angiotensina (sartani), infatti, non provocano tosse. Il mancato miglioramento del quadro sintomatologico dopo un mese di sospensione del trattamento con ACE-inibitore depone fortemente a sfavore di questa ipotesi diagnostica.

Lo scolo retronasale da qualsiasi eziologia può provocare tosse come risposta alla stimolazione dei recettori sensitivi del riflesso della tosse nell'ipofaringe oppure all'aspirazione di secrezioni provenienti dalla trachea. Ne possono essere indizi il gocciolamento nasale, la frequente necessità di schiarirsi la gola, gli starnuti e la rinorrea. All'esame obiettivo del naso, con l'aiuto dello speculum, è possibile osservare eccesso di secrezioni mucose o purulente, mucosa nasale infiammata o edematosa e/o polipi nasali; inoltre, si possono evidenziare secrezioni o un aspetto "acciotolato" della mucosa lungo la parete posteriore del faringe. Sfortunatamente, non vi è alcun mezzo per quantificare lo scolo retronasale. In molti casi, tale diagnosi deve basarsi sulle informazioni soggettive riportate dal paziente. Tuttavia, è bene ricordare che in effetti molti pazienti con scolo mucoso retronasale non soffrono di tosse.

Il legame tra il reflusso gastroesofageo e la tosse cronica pone le stesse difficoltà di interpretazione. Si ritiene che il reflusso di materiale gastrico nella porzione inferiore dell'esofago possa scatenare la tosse tramite un riflesso che ha inizio nella mucosa esofagea. Il reflusso a livello del faringe (reflusso laringofaringeo) con la conseguente aspirazione di materiale gastrico provoca una bronchite chimica e una possibile polmonite, che possono stimolare la tosse per molti dei giorni successivi, ma è un reperto raro tra i pazienti con tosse cronica. Il senso di bruciore retrosternale dopo i pasti o in clinostatismo, le eruttazioni frequenti, la secchezza delle fauci e la faringodinia sono tutti segni indicativi di reflusso gastroesofageo. Tuttavia, il reflusso può anche non dare al-

cun disturbo, oppure essere associato a una sintomatologia minima. L'infiammazione della glottide, rilevata alla laringoscopia, potrebbe essere una manifestazione del reflusso ricorrente a livello della gola, ma si tratta di un reperto non specifico. La quantificazione della frequenza e del livello del reflusso potrebbe richiedere il ricorso a tecniche invasive per la misurazione diretta del pH esofageo (posizionamento attraverso la via nasofaringea di un catetere con una sonda per la determinazione del pH nell'esofago e mantenimento in tale sede per 24 ore; oppure posizionamento per via endoscopica di una capsula radiotrasmettente nell'esofago) e a tecniche più nuove per riconoscere il reflusso non acido. Rimane oggetto di discussione se la precisa interpretazione dei risultati di questi test possa garantire il legame causale tra reflusso e tosse cronica. Ancora una volta, bisogna ricordare che molti pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo sintomatico non lamentano tosse.

La tosse come sola manifestazione di asma è piuttosto comune nei bambini, ma non negli adulti. La tosse dovuta all'asma, in assenza di respiro sibilante, dispnea e/o oppressione toracica, viene definita *tosse variante asma*. Un'anamnesi suggestiva per tosse variante asma è quella di un soggetto che riporta l'insorgenza della tosse in concomitanza dell'esposizione ai tipici fattori scatenanti l'asma e la risoluzione della tosse non appena tali fattori siano stati allontanati. Alcuni esami strumentali possono agevolmente confermare la diagnosi di asma (alla spirometria, ostruzione dei flussi aerei, che varia nel tempo e che è reversibile in risposta a un broncodilatatore) o escluderla con certezza (esito negativo del test di bronco-provocazione – per es. metacolina). In un paziente in grado di effettuare misurazioni affidabili, il monitoraggio domiciliare del picco di flusso può essere utilizzato come una metodica economica per supportare o confutare una diagnosi di asma.

La bronchite cronica eosinofila provoca tosse cronica, con una lastra del torace normale. Tale patologia è caratterizzata da eosinofilia (eosinofili > 3%) sull'escreato, in assenza di ostruzione dei flussi o di iperreattività bronchiale ed è trattata efficacemente con steroidi inalatori.

Il trattamento della tosse cronica in un paziente con una lastra del torace normale è spesso empirico ed è diretto contro le cause della tosse ritenute più probabili sulla base delle notizie anamnestiche, dei reperti obiettivi ed, eventualmente, delle prove di funzionalità respiratoria. La terapia dello scolo retronasale dipende dall'eziologia presunta (infezione, allergia o rinite vasomotoria) e potrebbe comprendere antistaminici sistemici, decongestionanti, antibiotici, lavaggi nasali con fisiologica e spray nasali a base di glucocorticoidi, antistaminici e anticolinergici. Gli antiacidi, gli antagonisti del recettore H_2 per l'istamina e gli inibitori di pompa protonica sono utilizzati per neutralizzare o ridurre la produzione di acido gastrico nella malattia da reflusso gastroesofageo; terapie aggiuntive possono essere regimi dietetici appropriati, elevazione della testa e del torace durante il sonno e farmaci per migliorare lo svuotamento gastrico. La tosse variante asma tipicamente risponde bene agli steroidi inalatori e all'uso saltuario di broncodilatatori β -agonisti.

I pazienti che non rispondono al trattamento delle comuni cause di tosse o nei quali tali cause siano state escluse da indagini diagnostiche adeguate dovrebbero essere sottoposti a TC del torace. Tra le patologie che possono provocare tosse cronica e non essere riconosciute alla radiografia del torace sono comprese le neoplasie, le interstiziopatie precoci, le bronchiectasie e le infezioni da micobatteri atipici. D'altro canto, i pazienti con tosse cronica che presentino esame obiettivo del torace, prove di funzionalità respiratoria, ossigenazione e indagini TC nei limiti di norma, dovrebbero essere rassicurati circa l'assenza di una patologia polmonare grave.

■ CONSIDERAZIONI GLOBALI



L'esposizione regolare all'aria inquinata può provocare tosse cronica e necessità di schiarire la gola, così come una patologia delle vie aeree inferiori. Le seguenti sono tutte cause di inquinamento dell'aria che causa tosse: il fumo dei carburanti per le cucine e il riscaldamento, specialmente nelle case non ben ventilate; l'esposizione ad agenti tossici in luoghi di lavoro mancanti degli aggiornamenti standard nei sistemi di sicurezza; gli agenti chimici ambientali e i particolati nell'aria altamente inquinata. Sono disponibili poche possibilità terapeutiche.

tiche: il trattamento si basa sul miglioramento della qualità dell'aria (per es. utilizzo di una stufa a camino in casa), l'interruzione dell'esposizione agli agenti tossici e l'utilizzo di maschere facciali appropriate.

■ TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA TOSSE

È stato tentato senza un significativo successo il trattamento empirico della tosse cronica idiopatica, utilizzando steroidi inalatori, broncodilatatori inalatori anticolinergici e antibiotici macrolidi. I sedativi della tosse attualmente disponibili sono solo modestamente efficaci. I più potenti sono i narcotici od oppioidi, come la codeina o l'idrocodone, che si ritiene agiscano sul "centro della tosse" a livello del tronco encefalico. La tendenza dei sedativi della tosse oppioidi a causare sonnolenza e stipsi e la potenzialità di dare dipendenza limitano la possibilità di utilizzarli a lungo termine. Il *destrometorfano* è un medicinale da banco, un sedativo della tosse che agisce anch'esso a livello centrale, ma ha meno effetti collaterali e minor efficacia dei sedativi della tosse oppioidi. Si ritiene che abbia un diverso sito d'azione dei sedativi della tosse oppioidi e può essere utilizzato in combinazione con questi ultimi in caso di necessità. Il *benzonatato* è un agente considerato in grado di inibire l'attività delle terminazioni nervose sensitive della via del riflesso della tosse. È solitamente privo di effetti collaterali; tuttavia la sua efficacia come sedativo della tosse è variabile e imprevedibile. I tentativi di trattamento della sindrome da ipersensibilità dei recettori della tosse si sono focalizzati sull'inibizione delle vie neurali. Alcuni

piccoli *case series* e studi clinici randomizzati controllati hanno indicato qualche beneficio dall'utilizzo off-label di gabapentin, pregabalin o amitriptilina. Studi recenti suggeriscono un ruolo per le modifiche del comportamento, utilizzando speciali tecniche di logopedia, ma l'applicazione diffusa di questa modalità non è attualmente praticabile. C'è una grande necessità di nuovi agenti sedativi della tosse, che siano privi dei limiti offerti dalle terapie attualmente disponibili. Tra i nuovi approcci terapeutici in corso di studio sono inclusi gli antagonisti del recettore per le neurochinine, gli antagonisti del canale ionico TRPV1 e i nuovi agonisti dei recettori per gli oppioidi e gli agenti simil-oppioidi.

LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- BRIGHTLING CE et al: Eosinophilic bronchitis as an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 160:406, 1999.
- GIBSON PG, VERTIGAN AE: Management of chronic refractory cough. *BMJ* 351:h5590, 2015.
- KAHRILAS PJ et al: Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 150:1341, 2016.
- RAMSAY LE et al: Double-blind comparison of losartan, lisinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with previous angiotensin converting enzyme inhibitor-associated cough. *J Hypertens Suppl* 13:S73, 1995.
- RYAN NM et al: Gabapentin for refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 380:1583, 2012.
- SMITH JA, WOODCOCK A: Chronic cough. *N Engl J Med* 375:1544, 2016.

CAPITOLO 35

Emottisi

Anna K. Brady, Patricia A. Kritek

L'emottisi è l'espettorazione di sangue dal tratto respiratorio. Il primo passo nella valutazione è accertare se il sanguinamento proviene dall'albero respiratorio o se invece origini dalle cavità nasali (cioè epistassi) o dal tratto gastrointestinale (cioè ematemesi), poiché le terapie per queste eziologie saranno significativamente diverse. Una volta che il sanguinamento sia effettivamente emottisi, è importante definire l'esatta natura di tale espettorazione, in quanto il termine può essere applicato al catarro con striature ematiche, all'espettorato rosato schiumoso tipico dell'edema polmonare o al sangue rosso vivo. I passi successivi includono l'identificazione della fonte e l'eziologia del sanguinamento.

■ ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'EMOTTISI

L'emottisi può insorgere da qualsiasi parte del tratto respiratorio; dalla glottide agli alveoli. Più comunemente, il sanguinamento deriva dai bronchi o dalle vie aeree di medie dimensioni, ma spesso è necessaria una valutazione approfondita dell'intero albero respiratorio.

Una caratteristica unica del polmone che predispone all'emottisi di varia gravità è il suo doppio afflusso di sangue: le circolazioni polmonari e bronchiali. Il primo è un sistema a bassa pressione essenziale per lo scambio di gas a livello alveolare; al contrario, le arterie bronchiali originano dall'aorta e sono sotto pressione sistemica. Le arterie bronchiali riforniscono le vie aeree e hanno la capacità di neovascolarizzare tumori e di dilatare le vie aeree nelle bronchiectasie e lesioni cavitarie. La maggioranza delle emottisi è dovuta ai vasi del circolo bronchiale ed è, quindi, sotto pressione sistemica, rendendo più difficile arrestare il sanguinamento.

■ EZIOLOGIA

L'emottisi deriva comunemente da infezioni, neoplasie maligne o patologie vascolari; tuttavia, la diagnosi differenziale per il sanguinamento dall'albero respiratorio è ampia e variegata.

Infezioni La maggior parte dell'espettorato con striature ematiche e dell'emottisi di piccolo volume è dovuta alle bronchiti virali. I pazienti con bronchite cronica sono a rischio di superinfezione batterica con organismi come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, che aumentano l'infiammazione delle vie aeree e il rischio di sanguinamento. Allo stesso modo, i pazienti con bronchiectasie sono particolarmente a rischio di emottisi durante le riacutizzazioni della malattia. A causa dell'infezione batterica ricorrente, le vie respiratorie bronchiectasiche sono dilatate, infiammate e altamente vascolarizzate, rifornite dalla circolazione bronchiale. In diverse *case series*, le bronchiectasie sono la principale causa di emottisi massiva e successiva morte.

La tubercolosi è stata a lungo la causa più comune di emottisi in tutto il mondo, ma ora è superata nei Paesi industrializzati da bronchite e bronchiectasie. Nei pazienti con tubercolosi, lo sviluppo della malattia cavitaria è spesso la causa del sanguinamento, ma possono esserlo anche complicazioni più rare come l'erosione di un aneurisma dell'arteria polmonare in una cavità preesistente (cioè l'*aneurisma di Rasmussen*).

Altri agenti infettivi come funghi endemici, *Nocardia* e i micobatteri non tubercolari possono presentarsi come patologie polmonari cavitarie complicate da emottisi. Inoltre, le specie di *Aspergillus* possono sviluppare micetomi all'interno di cavità preesistenti, e la neovascolarizzazione di questi spazi infiammati può portare al sanguinamento. Gli ascessi polmonari e la polmonite necrotizzante possono causare sanguinamento devitalizzando il parenchima polmonare. Gli organismi più comunemente responsabili includono *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e anaerobi orali.



La paragonimiasi può imitare la tubercolosi ed è un'altra causa significativa di emottisi osservata a livello globale; è comune nel Sud-est asiatico e in Cina, benché anche in Nord America siano stati segnalati casi legati a ingestione di gamberi crudi. Dovrebbe essere considerata una causa di emottisi nelle persone recentemente immigrate da aree endemiche.

Patologia vascolare L'emottisi deriva comunemente dall'edema polmonare dovuto alla elevata pressione diastolica ventricolare sinistra. Benché la descrizione classica dell'espettorato nell'edema polmonare è "rosa e schiumoso", si può osservare un ampio spettro di emottisi in questo quadro clinico, incluso il sangue rosso vivo.

Un'embolia polmonare con infarto parenchimale può presentarsi con emottisi, sebbene la maggior parte delle embolie polmonari non

