



Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024
Vol. 68, n° 2, Aprile - Giugno 2024

Simposio: Alterazioni acute e complesse del parenchima polmonare: clinica, imaging, fisiopatologia

27 febbraio 2024

La reazione acuta del polmone. Dal polmone di Da Nang al CoViD

G. Munafò

La reazione acuta endogena del polmone dovuta a differenti noxae patogene sia extrapolmonari (come ad esempio un trauma grave degli arti inferiori) che intrapolmonari (quali ad esempio una polmonite o un trauma polmonare) è nota da tempo.

Possiamo anzi osservare che il primo approccio scientifico al problema si ebbe già durante la 1° Guerra Mondiale, quando, a seguito dell'esteso uso dei gas bellici si ebbe allora un considerevole numero di morti per asfissia, in alcuni casi con la morte pressoché immediata, primariamente insorta, ma molto frequentemente invece secondariamente insorta, ovvero insorta a distanza di ore dall'esposizione ai tossici.

D'altronde la corretta definizione di una malattia, fin dai tempi ippocratici, è la premessa dell'atto medico e come diceva *Immanuel Kant* "I medici pensano di fare molto per un paziente quando riescono a dare un nome al suo disturbo". Il che, in definitiva, è corretto.

Così, come dicevamo, già durante la Grande Guerra, al tempo del grande clinico William Osler (morto all'età di 70 anni, nel 1919, durante l'epidemia di influenza spagnola), si ebbe il primo approccio scientifico alla reazione acuta endogena del polmone.

Durante quel drammatico evento bellico si ebbero migliaia di morti a causa dell'uso dei gas tossici. In molti casi, quando l'esposizione era modesta, l'insufficienza respiratoria si manifestava a notevole distanza dall'evento e fu chiaro che una severa infiammazione del polmone, indipendentemente dalla sua causa iniziale, può dar luogo a una sindrome caratterizzata da edema polmonare generalizzato.

Questa sindrome procede inesorabilmente verso l'insufficienza respiratoria acuta e spesso è fatale. Fu allora per la prima volta coniata la definizione, ancora attualmente in uso, di Polmone da Shock per definire questo grave quadro patologico.

Oltre alla Medicina, anche la letteratura e la poesia si occuparono di questo dramma. *Wilfred Edward Salter Owen* è considerato da alcuni come il poeta principale della prima guerra mondiale, conosciuto soprattutto per la sua *war poetry* sugli orrori delle trincee. *Wilfred Edward Salter Owen* venne ucciso in azione il 4 Novembre 1918, durante l'attraversamento con il suo reparto del canale *Sambre-Oise*.

Egli descrive molto bene la drammatica morte di questi soldati.

Gas! GAS! Quick, boys! —An ecstasy of fumbling,
Fitting the clumsy helmets just in time;
But someone still was yelling out and stumbling,
And floundering like a man in fire or lime...

My friend, you would not tell with such high zest
To children ardent for some desperate glory,
The old Lie: *Dulce et decorum est*
Pro patria mori

Gas! GAS! Veloci, ragazzi! —Un brancolare frenetico
Mentre indossiamo i goffi elmetti appena in tempo;
Ma qualcuno stava ancora urlando e inciampando,
E dibattendo come un uomo nel fuoco o nella calce viva...

Amico mio, tu non racconteresti con un simile entusiasmo
ai bambini ardenti per un po' di gloria disperata,
l'antica Menzogna: *Dulce et decorum est*
Pro patria mori.

Negli anni '40, durante la guerra successiva quindi, i medici aggiunsero un ulteriore tassello alla conoscenza di questa sindrome. Fu chiaro infatti che i traumatizzati, estratti dalle macerie di Londra durante i bombardamenti nazifascisti, in particolare i traumatizzati con schiacciamento degli arti inferiori, dopo alcune ore di relativa stabilizzazione, sviluppavano sovente un improvviso e drammatico peggioramento clinico, con insufficienza respiratoria e morte, pur in assenza di danno polmonare diretto. La patologia fu chiamata *Crush syndrome* (ovvero *Sindrome da schiacciamento*).

Per un'ulteriore conoscenza del quadro patologico che andiamo descrivendo, dobbiamo giungere a un ulteriore evento bellico successivo a questi ora rammentati, ovvero alla guerra del Vietnam. Durante la guerra del Vietnam questa patologia per la prima volta fu descritta col nome, attualmente più noto e diffuso, di *ARDS (Acute respiratory distress syndrome)*.

Il fatto storico: a *Da Nang*, nel 1967, si svolse una terribile battaglia. La base USA di *Da Nang* fu assediata dai *Viet Cong* e molti *Marines*, feriti furono evacuati. Si trattò della più grande evacuazione in elicottero di militari feriti della storia bellica. Questi soldati, nelle ore successive al trauma, sviluppavano frequentemente un'Insufficienza respiratoria acuta e la morte. Il quadro fu definito inizialmente anche "Polmone di Da Nang".

ARDS è a tutt'oggi uno degli eponimi, il più diffuso, di questa sindrome, che ha molti nomi. Citiamo quelli più noti: Edema polmonare non cardiogeno, Polmonite doppia, Polmone da shock, Polmone post-traumatico, Polmone da Respiratore, Polmone di Da Nang, Polmone bianco.

Nonostante la variabilità dei nomi (ritornando a Kant, che abbiamo citato all'inizio di questo articolo), la sindrome è ben definita dalle caratteristiche cliniche dell'ARDS (*Berlin Definition*):

1. esordio acuto;
2. infiltrati bilaterali alla radiografia frontale del torace;
3. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$;
4. nessuna evidenza di scompenso cardiaco sinistro o sovraccarico di liquidi;
5. presenza di una condizione predisponente.

Vediamo in dettaglio queste caratteristiche. Si tratta di una patologia acuta che insorge a distanza di alcune ore, a volte giorni, dopo l'evento iniziale. La semplice radiografia del torace può essere diagnostica, ed il quadro può essere pressoché patognomonico, caratterizzato da infiltrati diffusi con il classico aspetto

dell'edema polmonare, ma senza l'ingrandimento dell'ombra cardiaca che è invece caratteristica dell'edema polmonare cardiogeno.

I criteri diagnostici includono una caratteristica ipossiemia, con il rapporto PaO₂, ovvero la pressione arteriosa di ossigeno nell'emogasanalisi arteriosa (EGA), fratto la FiO₂ ovvero la percentuale di O₂ nell'aria inspirata, inferiore o uguale a 300.

Il dato della PaO₂ ottenuto dall'EGA, può essere sostituito dalla saturazione arteriosa (SpO₂) ottenuta col pulsossimetro. Infatti una limitazione della definizione di Berlino è l'uso della misurazione dei gas nel sangue per la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO₂). Quando la misurazione dei gas nel sangue non è disponibile, la saturazione di ossigeno tramite pulsossimetria può essere utilizzata come surrogato per evitare un sottorilevamento.

Osserviamo inoltre che un criterio "negativo", criterio peraltro molto utile, può definirsi quello del punto 4, ovvero la mancanza di evidenza di scompenso cardiaco sinistro o sovraccarico di liquidi. Infine, dobbiamo aggiungere che la reazione acuta del polmone è endogena, ma trova come causa *trigger* una molteplicità di patologie. Vediamole in dettaglio.

Cause comuni di ARDS:

- Infettive in genere

1. Polmonite
2. Sepsi
3. Shock traumatico
4. Shock settico

- Non infettive

1. Aspirazione del contenuto gastrico
2. Emotrasfusioni ovvero transfusion-related acute lung injury (TRALI)
3. Trauma multisistemico o importante (soprattutto a carico degli arti inferiori. Già definita *Crush Syndrome*)
4. Pancreatite
5. Sovradosaggio farmacologico

Ritorniamo al rapporto PaO₂/FiO₂. Sulla base del rapporto PaO₂/FiO₂ si possono individuare diversi gradi di gravità della patologia:

1. Mild ARDS (ARDS lieve) con PaO₂/FiO₂ 200-300 mm Hg
2. Moderate ARDS (ARDS moderato) con PaO₂/FiO₂ 100-200 mm Hg
3. Severe ARDS (ARDS grave o severo) con PaO₂/FiO₂ ≤100 mm Hg

Rispettivamente con una mortalità a 90 giorni del:

1. 27%
2. 32%
3. 45%

Per quanto riguarda la Patogenesi, si distinguono fondamentalmente tre fasi:

1. Fase iniziale infiammatoria con attivazione della cascata infiammatoria
2. Fase essudativa (Edema polmonare non cardiogeno), con aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi, nonché la coagulazione intraalveolare e la formazione di membrane ialine
3. Eventuale evoluzione in Fibrosi.

Più in dettaglio, la lesione viene avviata da insulti diretti o indiretti alla delicata struttura alveolare del polmone distale e alla microvascolarizzazione associata. Nella fase essudativa, i macrofagi alveolari residenti vengono attivati, portando al rilascio di potenti mediatori proinfiammatori e chemochine che promuovono l'accumulo di neutrofili e monociti. I neutrofili attivati contribuiscono ulteriormente al danno rilasciando mediatori tossici. La lesione risultante porta alla perdita della funzione barriera, nonché all'allagamento interstiziale e intraalveolare.

L'espressione del fattore tissutale mediata dal fattore di necrosi tumorale (TNF) promuove l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi, nonché la coagulazione intraalveolare e la formazione di membrane ialine.

Note di Fisiopatologia

La successiva risposta infiammatoria alla lesione sottostante porta al danneggiamento delle barriere epiteliali (esacerbate dallo stiramento meccanico) e all'accumulo di liquido edema ricco di proteine negli alveoli. Nel tempo, l'integrità epiteliale viene ristabilita e il liquido alveolare viene riassorbito. La fibrosi può seguire e aumentare il rischio di mortalità.

Fisiopatologicamente, il danno alveolare determina un disaccoppiamento del rapporto ventilazione-perfusione (disaccoppiamento V/Q), come evidenziato dalle osservazioni di un aumento dello shunt (alveoli incapaci di scambiare ossigeno) e dello spazio morto (danno microvascolare che porta alla mancanza di perfusione). Meccanismi patogenetici piuttosto chiari quindi, attualmente (Fonte: Sindrome da distress respiratorio acuto; N Engl J Med 2017).

Riassumendo, le comuni cause di ARDS, si distinguono in Infettive e non Infettive (cause infettive: polmonite, setticemia, sepsi grave, shock settico; cause non infettive: aspirazione del contenuto gastrico, emotrasfusioni, trauma multisistemico, pancreatite, sovradosaggio farmacologico). A questo segue una patologia, l'ARDS, con caratteristiche cliniche molto ben definite (esordio acuto, infiltrati bilaterali alla radiografia frontale del torace, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, nessuna evidenza di scompenso cardiaco sinistro o sovraccarico di liquidi, presenza di una condizione predisponente).

Poiché non sono ancora noti biomarcatori affidabili per la lesione sottostante l'ARDS, la diagnosi si basa su criteri clinici. Nel 2012, i criteri per l'ARDS sono stati rivisti nella "Definizione di Berlino" (e revisioni successive) con l'obiettivo di identificare i pazienti con evidenza di edema alveolare all'imaging del torace causato da danno polmonare intrinseco piuttosto che da aumento della forza idrostatica (ad esempio, insufficienza cardiaca) e con ipossiemia (definita dal rapporto tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso [PaO_2] e la frazione di ossigeno inspirato [FiO_2]) che richiede un certo supporto ventilatorio (pressione positiva di fine espirazione [PEEP] ≥ 5). Le categorie di gravità sono correlate anche alla mortalità a 90 giorni.

Una limitazione della definizione di Berlino è l'uso della misurazione dei gas nel sangue per la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2). Quando la misurazione dei gas nel sangue non è disponibile, la saturazione di ossigeno tramite pulsossimetria può essere utilizzata come surrogato per evitare un sottorilevamento (Source: *Acute Respiratory Distress Syndrome*; N Engl J Med 2017).

COVID-19

Negli anni recenti il mondo ha assistito con angoscia al dramma della più grave pandemia dal tempo della Spagnola (1919). Il COVID-19 è una patologia che, per quanto riguarda il dominante aspetto polmonare, presenta molte affinità con il quadro dell'ARDS che abbiamo descritto.

Il COVID-19 causa con elevata frequenza complicazioni polmonari come polmoniti e, nei casi più gravi, può causare ARDS, *Acute respiratory distress syndrome*, con caratteristiche del tutto simili alla ARDS "classica" che abbiamo descritto in precedenza. In questi pazienti il rapporto PaO_2/FiO_2 è gravemente compromesso con valori in genere inferiori a 200 mmHg.

L'ipossiemia COVID è spesso apparentemente ben tollerata, tant'è vero che è stato coniato il termine di "Ipossiemia felice" ed inizialmente viene rilevata solo attraverso l'uso del Pulsossimetro, uso che è stato fortemente incoraggiato dagli pneumologi durante la recente pandemia.

L'assenza apparente di sintomi iniziali nella ipossiemia del COVID è legata alla sua patogenesi, fondamentalmente dovuta al disaccoppiamento Ventilazione/Perfusione con conseguente iperventilazione da ipossiemia, ma senza ipercapnia.

La fame d'aria si fa invece drammatica con il progredire della patologia COVID relata.

L'ipossiemia COVID relata è dovuta, come dicevamo, al disaccoppiamento Ventilazione/Perfusione, ed esso è prevalentemente dovuto alla immunotrombosi COVID relata (fenomeno che è presente anche nell'ARDS classico su descritto), con endotelite e neovascolarizzazione: effetto spazio morto respiratorio (con conseguente ipossiemia senza ipercapnia, ovvero cosiddetta "Ipossiemia felice", almeno nelle prime fasi della patologia).

Vi è inoltre, come nell'ARDS classico, incremento dell'elastanza che misura la forza di retrazione elastica del polmone e del torace (è il contrario della distensibilità, che viene più comunemente considerata).

Un elevato *Drive* respiratorio può indurre un danno polmonare autoindotto ovvero *Patient Self inflicted lung injury* (P-SILI).

In definitiva, quali sono i danni polmonari da COVID-19?

La causa del danno polmonare da COVID-19 comprende il danno virale diretto, la risposta immunitaria dell'ospite e il barotrauma, ciascuna di queste cause ha il potere potenziale di causare danni polmonari a lungo termine. I comuni reperti TC che residuano dopo l'infezione da COVID-19 includono sfumate opacità a vetro smerigliato perilobulari, bronchiectasie e bande fibrotiche parenchimali.

Nei casi più gravi il COVID conduce a una Fibrosi polmonare interstiziale diffusa irreversibile.

Conclusion

L'ARDS è una patologia ben chiarita nelle sue caratteristiche cliniche e la clinica resta il criterio diagnostico prevalente. Anche le sue caratteristiche fisiopatologiche e i meccanismi che portano all'essudazione endoalveolare, tipica di questa patologia (cosiddetto edema polmonare non cardiogeno) sono piuttosto ben definiti.

A questi fenomeni essudartici si associano fenomeni di microtrombosi che portano a un effetto "spazio morto" che può indurre ipossiemia per disaccoppiamento Ventilazione/Perfusione, senza che si abbia, nelle fasi iniziali ipercapnia.

Fenomeni simili a questi sono alla base di molte patologie respiratorie e sono stati visti, in misura drammatica, negli ultimi quattro anni nel corso del tragico periodo della pandemia COVID.

BIBLIOGRAFIA

Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306: L709-L725.

Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-55.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.

Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.

Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 67-77.

Bellani G, Messa C, Guerra L, et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2216-22.

Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865-73.

Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 438-42.

Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506-17.

Chang R, Elhousseiny KM, Yeh Y-C, Sun W-Z. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(2): e0246318.

Christie JD, Wurfel MM, Feng R, et al. Genome wide association identifies PPF1A1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS One* 2012; 7: e28268.

Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141: 440-5.

Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 331-8.

Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1253-63.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795-805.

Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intens Care Med* 2012; 38: 1573-82.

Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 568-73.

Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1567-75.

Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 2683-95.

Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-68.

Herasevich V, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Gajic O. Validation of an electronic surveillance system for acute lung injury. *Intens Care Med* 2009; 35: 1018-23.

Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293-304.

Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020; 396: 874.

Huang DT, Angus DC, Moss M, et al. Design and rationale of the Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade Trial for acute respiratory distress syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 124-33.

Huh D, Leslie DC, Matthews BD, et al. A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Sci Transl Med* 2012; 4: 159ra147.

Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112-6.

Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage — the role of oxygen, shock, and related factors: a review. *Am J Pathol* 1976; 85: 209-28.

Lee JW, Krasnodembskaya A, McKenna DH, Song Y, Abbott J, Matthay MA. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in ex vivo human lungs injured with live bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 751-60.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-4.

Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 646-50.

Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2175-82

Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681-7.

Meade MO, Young D, Hanna S, et al. Severity of hypoxemia and effect of high frequency oscillatory ventilation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 727-33.

Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 459-74.

Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552.

Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 52-9.

Semler MW, Wheeler AP, Thompson BT, Bernard GR, Wiedemann HP, Rice TW. Impact of initial central venous pressure on outcomes of conservative versus liberal fluid management in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016; 44: 782-9.

Shortt K, Chaudhary S, Grigoryev D, et al. Identification of novel single nucleotide polymorphisms associated with acute respiratory distress syndrome by exome-seq. *PLoS One* 2014; 9: e111953.

Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-104.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-575.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-84.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795-803.

The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.

The SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 874-84.

Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 761-7.

Thompson BT, Guérin C, Esteban A. Should ARDS be renamed diffuse alveolar damage? *Intensive Care Med* 2016; 42: 653-5.

Vaughan AE, Brumwell AN, Xi Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury. *Nature* 2015; 517: 621-5.

Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 1-6.

Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.

Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.

Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 24-32.

Yadav H, Thompson BT, Gajic O. Fifty years of research in ARDS: is acute respiratory distress syndrome a preventable disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 725-36.

Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-5.

Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 806-13.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62.

Prof. Giuseppe Munafò, già Primario Pneumologo, già Docente Scuola di Specializzazione in Pneumologia, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: giuseppe.munafopneumologo@gmail.com

sito web: giuseppemunafopneumologo.wordpress.com