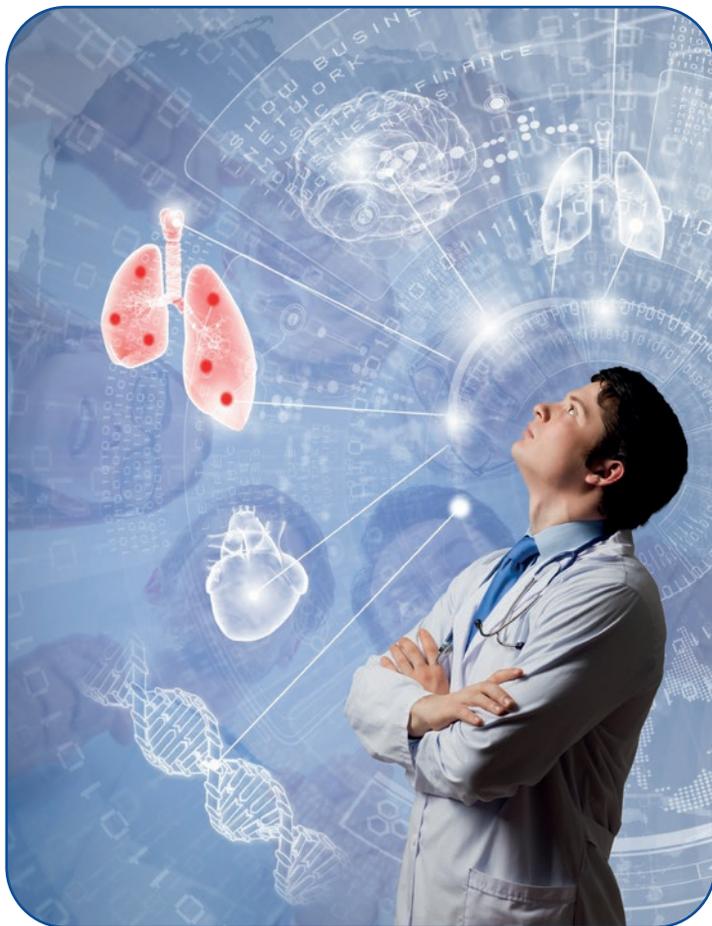


Pneumorama

Rivista Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica - Anno XXVIII - Numero 106 | **Primavera 2022** | www.sintexservizi.it | Poste Italiane S.p.a. - Spedizione in abbonamento postale 70% - LO/BG



ISSN 1970-4925

17 Tumore al polmone *oncogene addicted*: un mosaico sempre più ricco

B. Del Rio, E. Garbo, L. Di Prima, G. Ferrari
D. Garino, M. Cani, S. Novello

24 Disfunzione neuropsicologica e OSAS

A. Cicolin, A. Giordano

41 L'epidemia da svapo in adolescenza Nuove sfide per il pediatra

M.E. Di Cicco, R. Cutrera

45 Farmacovigilanza: perché segnalare le reazioni avverse a farmaci e vaccini?

M.C. Bilancio, O. Leoni

50 Sicurezza ed efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave dell'anziano

G. Seminara, S. Principe, N.A. Scichilone



Stefano Galletti



CORSI FAD di
**ECOGRAFIA
MUSCOLOSCHIELETRICA (MSK)**

*Riconoscere il normale
per diagnosticare il patologico*

Le conoscenze di anatomia umana e topografica sono imprescindibile bagaglio di ogni medico, indipendentemente dalla specialità: l'anatomia è stata e sempre sarà la base sulla quale costruire la propria esperienza.



Scuola di Ecografia - Bologna
Direttore - *Dr. Stefano Galletti*

I Corso

Anatomia ecografica e biomeccanica muscoloscheletrica
disponibile dal 17 Gennaio 2022

II Corso

Patologia ecografica muscoloscheletrica
disponibile dal 7 Marzo 2022

III Corso

Interventistica ecoguidata muscoloscheletrica e terapia del dolore
disponibile dal 1 Aprile 2022

Maggiori informazioni, costi e iscrizioni
fad.sintexservizi.it

Tutti i corsi sono accreditati ECM

PROVIDER ECM

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
☎ +39 02 66790460 - ✉ info@sintexservizi.it

SEGUICI SU  

Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 106 | Primavera 2022

Direttore Responsabile | Giuseppe Insalaco (PA)

Redazione | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Gianluca Botto (Garbagnate Milanese - MI), Filippo Bove (Monte di Procida - NA), Antonella Caminati (MI), Enrica Capelletto (Orbassano - TO), Francesca Chiominto (Nemi - RM), Maurizio Cortale (TS), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (Bassano del Grappa - VI), Fausto De Michele (NA), Maria Elisa Di Cicco (PI), Davide Elia (MI), Amir Eslami (PG), Paola Faverio (MB), Giovanni Maria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Chiara Finotti (MI), Maddalena Genco (BA), Noemi Grassi (Garbagnate Milanese - MI), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Andrea Melani (SI), Giandomenico Nollo (TN), Roberto Parrella (NA), Massimo Pistolesi (FI), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Massimo Domenico Torre (MI), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zuccatosta (AN)

Segreteria di Redazione | Mirka Pulga
mirka.pulga@sintexservizi.it

Progetto grafico e immagine | SINTEX EDITORIA
grafica@sintexservizi.it

Relazioni esterne e pubblicità | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
direzione@sintexservizi.it

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano

© 2022 SINTEX SERVIZI S.r.l. - Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione di testi e immagini senza il permesso scritto dell'Editore.

Gli Autori autorizzano l'Editore a utilizzare il loro nome per promuovere le loro ricerche scientifiche nel contesto della pubblicazione della rivista. L'Editore non è in nessun caso responsabile delle informazioni fornite dagli Autori. Gli Autori certificano la veridicità e l'esattezza dei contenuti dei loro articoli.
www.sintexservizi.it

Direzione, redazione e amministrazione | SINTEX EDITORIA
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
editoria@sintexservizi.it

Abbonamenti | Abbonamento annuale: € 70,00
Modalità bonifico: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano
Filiale 77199, via Buonarroti 22
IBAN: IT89 Y030 6901 7891 0000 0010 883
Indicare nella causale nome, cognome, recapiti e-mail e telefonico dell'abbonato/a.

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale.

Garanzia di riservatezza | L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati, sia in modalità cartacea sia in modalità elettronica. È possibile richiedere gratuitamente cancellazione o rettifica ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. 196/2003 (e successive modificazioni) scrivendo a privacy@sintexservizi.it.

Registrazione | Periodico iscritto al Tribunale di Monza
n. 1116 del 2 Ottobre 1995.

Chiuso in Redazione nel mese di maggio 2022

www.sintexservizi.it





LA CURA DELLA BPCO ATTRAVERSO IL TELEMONTORAGGIO

L'impegno di AIPO-ITS: la tecnologia al servizio del medico per la prevenzione delle riacutizzazioni e riduzione delle ospedalizzazioni

TELEMONTORAGGIO

Tecnologia basata su intelligenza artificiale che migliora la gestione e l'aderenza del paziente alla malattia.

I VANTAGGI PER IL MEDICO E LA STRUTTURA

prevenzione
controllo
aderenza



Dispositivo medico certificato*
specifico per la BPCO

VISITA IL SITO
www.telemonitoraggio.aiponet.it



Follow-up costante del paziente in modalità remota integrata al patient management complessivo.



Miglioramento della programmazione sanitaria con riduzione di accessi alle urgenze e riduzione dei ricoveri ospedalieri.

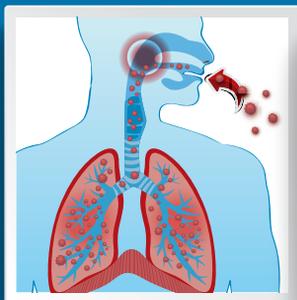
Approvato da



* Ministero della Salute. Certificato CE 0477 dispositivo medico di classe IIa n. 0477_MDD_19_3188_1 Identificativo di registrazione BD/RDM 1830076

EDITORIALE	Si diceva che la primavera fosse iniziata anzi tempo G. Insalaco	5
LA SCHEDA	Sta a noi decidere quando far partire la Medicina del futuro C. Zerbino	7
CHIRURGIA TORACICA	Il linfangioma cistico S. Vaquer, A. Astaneh, M.D. Torre	10
MEDICINA INTERNA	Le diarree infettive A. Sacchetta	14
ONCOLOGIA	Tumore al polmone <i>oncogene-addicted</i> : un mosaico sempre più ricco B. Del Rio, E. Garbo, L. Di Prima, G. Ferrari, D. Garino, M. Cani, S. Novello	17
RADIOLOGIA ED ECOGRAFIA	Una scansione salva la vita. Caso clinico A. Zanforlin, M. Pistolesi, A. Triani	21
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	Disfunzione neuropsicologica e OSAS A. Cicolin, A. Giordano	24
MALATTIE RARE DEL POLMONE	Carenza congenita di alfa1-antitripsina I. Ferrarotti	28
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Patogenesi della tosse A. Vaghi, N. Grassi	32
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Stato dell'arte nella gestione del paziente respiratorio critico affetto da SARS-CoV-2 L. Capitelli, B. Bellofiore	37
PEDIATRIA	L'epidemia da svapo in adolescenza Nuove sfide per il pediatra M.E. Di Cicco, R. Cutrera	41
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA	Farmacovigilanza: perché segnalare le reazioni avverse a farmaci e vaccini? M.C. Bilancio, O. Leoni	45
GERIATRIA	Sicurezza ed efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave dell'anziano G. Seminara, S. Principe, N.A. Scichilone	50
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT	Gli <i>screening</i> quale strumento per prendere decisioni informate F.S. Mennini	54
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	L'importanza della disostruzione bronchiale F. Chiominto	56
POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA	Le cronicità respiratorie tra postumi del COVID-19 e il PNRR F. De Michele	59
NOTE DI BIOETICA	La comunicazione (<i>Seconda parte</i>) F.M. Zambotto	63
OLTRE IL RESPIRO	Come una belva nella giungla. Pandemia e Amore S. Lo Bue	66

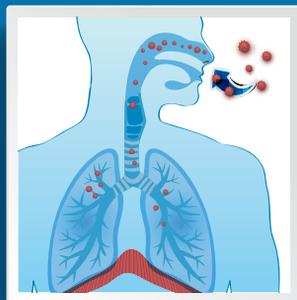
Il naso è il primo filtro naturale che protegge da virus e batteri



Il ristagno di muco infetto, causa del naso chiuso, **obbliga a respirare tramite la bocca rendendo ancora più facile l'ingresso di virus e batteri** nei polmoni.



ATOMIX WAVE rimuove il muco infetto dal naso e le secrezioni accumulate nel rinofaringe, **abbattendo la carica virale** presente nel naso.



Il naso, libero dal muco infetto, svolge correttamente la sua **funzione di filtro naturale** proteggendo l'organismo da virus e batteri.

ATOMIX® wave

È la soluzione **pratica e funzionale che elimina il muco infetto** e abbatte **la carica virale** presente nel naso.



L'UNICO CON SISTEMA A PRESSIONE

RICHIEDI UN CAMPIONE GRATUITO

compila la richiesta usando il qr code oppure manda una mail a info@tredmedical.com



Si diceva che la primavera fosse iniziata anzi tempo¹

Giuseppe Insalaco

È primavera? Alla primavera viene attribuito un temperamento instabile, talvolta imprevedibile. Ha le sue alternanze di pioggia battente e tiepido sole, caldo e freddo si scambiano frequentemente la scena. È la stagione dell'energia, del rinnovamento, del risveglio. Avremmo voluto risvegliarci finalmente in un mondo che ritorna alla "normalità", dopo gli anni complessi trascorsi. Oggi la quotidiana realtà di un mondo senza pace ci obbliga ancora a una necessaria resilienza confidando nell'arrivo della primavera.

Come riportato in uno dei più bei racconti della letteratura mondiale, *La belva nella giungla*, di Henry James, vivere nella paura che qualcosa accada è lo stesso di non vivere. La nostra mente non può costantemente pensare al male, la preoccupazione necessita di stemperare nella distrazione, è necessario orientare l'energia psichica su elementi positivi, sulla ripresa, su nuovi progetti.

Così vi invito a leggere il presente numero del trimestrale *Pneumorama*, Primavera 1|2022.

Le tematiche affrontate riguardano la scelta nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) di investire sulle tecnologie digitali e sulla telemedicina. Altri argomenti

di grande interesse sono il linfangioma cistico, le diarree infettive, le tecniche di profilazione molecolare per i pazienti affetti da tumore polmonare.

Ancora, il ruolo dell'ecografia in Pneumologia, la patogenesi della tosse, l'importanza di una diagnosi genica nell'enfisema.

Interessante, inoltre, l'analisi della disfunzione neuropsicologica nell'OSAS e il contributo sulle cronicità respiratorie, problema di salute pubblica da affrontare nel PNRR.

Sono poi approfondite tematiche riguardanti lo stato dell'arte nella gestione del paziente respiratorio critico affetto da SARS-CoV-2, la sicurezza ed efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave dell'anziano e l'importanza dell'*Health Technology Assessment* (HTA) in un programma di *screening*.

In ambito pediatrico verrà fatta luce sulla nuova epidemia di uso delle sigarette elettroniche da parte degli adolescenti. Ancora di grande interesse i contributi sull'importanza della Farmacovigilanza e, nello spazio dedicato a *La voce del fisioterapista*, l'importanza della disostruzione bronchiale.

Concludiamo poi con le *Note di bioetica* sulle funzioni della comunicazione.

Buona ripresa a tutti Voi!!

Bibliografia

1) JAMES H. *La bestia nella giungla*. Milano: Il Saggiatore, 2022.

I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



A I P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



ADVANCING RESEARCH IN INTERVENTIONAL PULMONOLOGY

26th - 27th May 2022 - Florence

6° FORUM PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

28 Maggio 2022 - Firenze

Endorsed by



Grand Hotel Mediterraneo Firenze
Centro Congressi Globo

Sta a noi decidere quando far partire la Medicina del futuro

Carlo Zerbino

Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ha destinato alla telemedicina 1 miliardo di euro di risorse economiche e questo conferma un'umentata sensibilità dei decisori politici nei confronti di questi temi.

Anche l'interesse dei medici verso il potenziale impiego di applicazioni di telemedicina nella cura dei pazienti è sensibilmente cresciuto. Secondo la *Ricerca dell'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità* del Politecnico di Milano, il servizio di telemedicina più utilizzato è il teleconsulto con medici specialisti (lo usa il 47% degli specialisti e il 39% dei medici di Medicina Generale - MMG). A seguire la televisita (39% degli specialisti e dei MMG) e il telemonitoraggio (28% specialisti e 43% MMG).

Far viaggiare i dati e non le persone questo è il principio su cui si basa la telemedicina.

I medici sono sempre più connessi con i pazienti grazie ai canali digitali e l'intelligenza artificiale (IA) mostra un forte potenziale nei processi di personalizzazione delle cure: Medicina e tecnologia si stanno

spostando verso un modello sanitario connesso, la cosiddetta *Connected Care*.

I progressi tecnologici in campo medico hanno fatto sì che i dispositivi medici portatili siano diventati familiari ai pazienti. Le funzionalità di monitoraggio di cui sono dotati questi dispositivi sono sempre più performanti e sensibili grazie all'incessante progresso tecnologico che comprende anche algoritmi avanzati dai quali è possibile ottenere funzioni di diagnostica e di gestione del trattamento fruibili anche in ambito extra-ospedaliero.

I sistemi di telemonitoraggio rilevano il peggioramento delle condizioni, inviano allarmi per una pronta risposta sanitaria e consentono di condividere le informazioni fra gli specialisti interessati. In questo modo si aumenta la sicurezza, si riducono gli accessi al Pronto Soccorso, unitamente al numero di giorni di ospedalizzazione, nonché i costi per la cura dei pazienti.

Grazie alla *partnership* fra l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society (AIPO-ITS) e BPCOmedia, è nato un sistema di telemonitoraggio in grado di migliorare radicalmente l'assistenza dei pazienti affetti da Broncopneumopa-

tia Cronica Ostruttiva (BPCO). I pazienti affetti da tale patologia presentano periodicamente delle riacutizzazioni, cioè fasi più o meno lunghe e a insorgenza più o meno rapida, durante le quali i sintomi peggiorano. Le riacutizzazioni vanno segnalate il prima possibile al medico curante in quanto, soprattutto se non trattate adeguatamente e rapidamente, possono portare a gravi conseguenze per il paziente, come un ricovero in ospedale o anche la morte.

Si tratta di un nuovo approccio al monitoraggio della patologia basato su un algoritmo di IA, certificato e validato, in grado di prevedere e diagnosticare in tempo le riacutizzazioni attraverso una serie di allarmi. Il kit è composto da una *app* (per Android e iOS), un pulsiossimetro collegato a uno *smartphone* e da una scheda per l'attivazione che consente l'acquisizione di tre misurazioni giornaliere. Il sistema misura lo stato di avanzamento della patologia, prevede le riacutizzazioni, segnala eventuali situazioni critiche e si connette con il medico curante che potrà ricevere

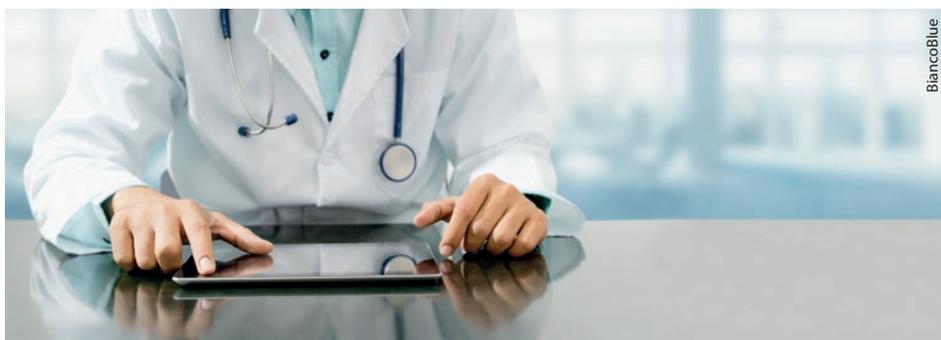
segnalazioni di allarme e orientare il paziente verso la giusta terapia.

In particolare, il sistema è in grado di rilevare situazioni potenzialmente pericolose quali l'ipossia e la tachicardia. Obiettivo della *partnership* è implementare l'impiego del telemonitoraggio nella pratica clinica per la gestione e l'assistenza dei pazienti con BPCO, allo scopo di:

- ▶ migliorare il controllo dei sintomi e dell'*empowerment* del paziente;
- ▶ ridurre la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO utilizzando i sistemi di *alert* e di IA specifici e certificati;
- ▶ migliorare la *compliance* terapeutica;
- ▶ individuare precocemente le riacutizzazioni.

Grazie al telemonitoraggio si potrebbero evitare riacutizzazioni gravi e ricoveri ospedalieri che rappresentano le condizioni di maggior pericolo per il paziente, soprattutto in caso di recente dimissione, e di fatto sono interventi a più elevato costo per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).





Le prestazioni di telemedicina non sostituiscono la prestazione tradizionale, basata sul rapporto diretto medico-paziente, ma la integrano al fine di migliorarne efficienza, appropriatezza ed efficacia.

Se da un lato, a fronte degli ingenti investimenti previsti dal PNRR, la Medicina del futuro ha l'occasione di avere le risorse, dall'altro, senza l'impegno concreto di tutti noi, non si potrà concretizzare.

Solo l'alleanza medico-paziente sarà capace di una Medicina del futuro:

- ▶ **preventiva**, in grado di tenere le persone il più a lungo possibile in uno stato di buona salute e/o di anticipare i tempi delle diagnosi;
- ▶ **data-driven**, ove l'osservazione e il ricordo dei sintomi lasceranno il posto a metodi quantitativi grazie all'utilizzo dei dati in ogni fase del *patient journey*;
- ▶ **collaborativa e integrata**, in grado di collegare le "stazioni di cura" in parallelo al fine di uno scambio dati reciproco e in modo integrato;
- ▶ **predittiva**, attraverso algoritmi in grado di dare previsioni sul nostro stato di salute e sulla probabilità di sviluppare patologie e condizioni;
- ▶ **connessa**, tra dispositivi medici personali indossabili, ingeribili o magari integrati nell'ambiente circostante, come l'arredo di casa, capaci di raccogliere

dati in modo continuo e passivo oppure a nostra richiesta;

- ▶ **ubiqua**, saremo in grado di andare sempre meno in ospedale o comunque presso punti di erogazione, ma le prestazioni saranno dove ci troviamo noi, a casa, al lavoro o a scuola;
- ▶ **personale**, anche in altri settori, come quello del turismo o dell'intrattenimento, i nuovi servizi saranno molto più facili da utilizzare, attraverso il concetto di *user experience*, che abbiamo imparato ad apprezzare, saranno più facili e veloci, adatti alle nostre esigenze e anche stati d'animo.

È con l'adozione delle nostre scelte attive e l'utilizzo delle tecnologie digitali che avremo una salute più accessibile, sostenibile e umana.

La persona sarà il luogo della cura.

I medici saranno potenziati dalla tecnologia.

Starà a noi tutti realizzare questo futuro della Medicina, agendo oggi.

Il linfangioma cistico

Sara Vaquer
Arash Astaneh
Massimo D. Torre

Il linfangioma cistico è una rara malformazione congenita dello sviluppo del sistema linfatico. È caratterizzato da proliferazioni focali ectopiche di cellule del sistema linfatico ben differenziate che formano una massa multicistica o spongiosa.

Il termine linfangioma viene utilizzato riferendosi a un gruppo eterogeneo di lesioni per eziologia e patogenesi, il che causa confusione sulla terminologia. Nel 2014 la Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) suggeriva di sostituire il termine con “malformazione linfatica” ritenendola una definizione più appropriata soprattutto perché non tutte le lesioni, che in letteratura sono denominate linfangiomi, presentano un’alterata proliferazione cellulare.

Dal punto di vista patologico si distinguono tre categorie: linfangioma semplice, cavernoso o cistico, a seconda delle dimensioni del vaso linfatico da cui derivano le cellule ectopiche.

Il linfangioma semplice è caratterizzato da piccole cavità linfatiche rivestite da esili

pareti endoteliali.

Il linfangioma cavernoso presenta ampie lacune a contenuto linfatico, circoscritte da pareti spesse, con corteccia fibrosa peri-avventiziale.

Il linfangioma cistico, invece, è caratterizzato da ampi spazi a contenuto linfatico, rivestiti da cellule endoteliali monostratificate, con uno stroma caratterizzato da collagene e cellule muscolari.

Una stessa lesione, inoltre, può avere aree con caratteristiche del linfangioma cistico e aree con aspetto cavernoso¹.

Dal punto di vista clinico si possono identificare due forme principali: la prima è una variante tipica nell’infanzia, spesso voluminosa, che si estende nel collo, chiamata anche igroma cistico ed è una malformazione dovuta a una alterazione durante l’embriogenesi e si presenta con caratteristiche cavernose cistiche; la seconda variante è più rara, dell’età adulta, e si presenta solitamente come lesione cistica confinata, spesso reperto accidentale poiché asintomatica. Tutte le varianti hanno comunque la potenzialità di raggiungere ampi volumi, portando a sviluppare possibili sintomi di

compressione delle strutture adiacenti.

Essendo l'igroma la variante più diffusa, la maggior parte dei linfangiomi sono diagnosticati nei primi due anni di vita in sede cervicale.

Altre possibili localizzazioni, purché rare, posso essere: spleniche, mesenteriche, mediastiniche, della parete toracica, della regione inguinale, delle guance, della lingua, del retroperitoneo e delle estremità. Le possibili localizzazioni seguono l'embriogenesi del sistema linfatico, derivante dal mesoderma.

Solo 1% dei linfangiomi cistici è confinato al torace. Queste lesioni, inoltre, rappresentano tra il 0,7-4,5% delle masse mediastiniche e, tra i linfatismi cervicali, il 10% ha una estensione nel mediastino².

Le dimensioni del linfangioma cistico del mediastino possono variare da pochi centimetri fino a provocare l'occupazione di un intero emitorace.

Alla radiografia appaiono come una lesione ovale/tonda ben definita. Possono essere associate a versamento pleurico destro o sinistro chiloso. Quindi un quadro

di cisti mediastinica o toracica associata a versamento è altamente sospetto per linfangioma cistico.

Alla TC (Figura 1), le lesioni sono ipodense con capsula ben definita. Spesso la lesione si adatta anatomicamente alle strutture piuttosto che dislocarle. L'attenuazione è bassa e omogenea, ma può presentarsi anche maggiore in caso la lesione si complichì e diventi una combinazione di fluido, tessuto solido e trigliceridi. Possono presentarsi come uniloculari o multiloculari, sono spesso septate. La presenza di calcificazioni è molto rara.

L'utilizzo dell'ecografia, dove possibile, è importante per escludere la natura vascolare (insieme all'angiografia polmonare). Sotto guida ecografica il linfangioma appare come una massa multicistica, con forma regolare e bordi ben definiti, i muscoli e il grasso adiacente sono delineati, e la densità è simile a quella dell'acqua.

Alla risonanza magnetica si evidenziano masse ipointense nelle immagini T1 e iperintense nelle sequenze T2 pesate. La capsula assorbe *enhancement* e può aiutare

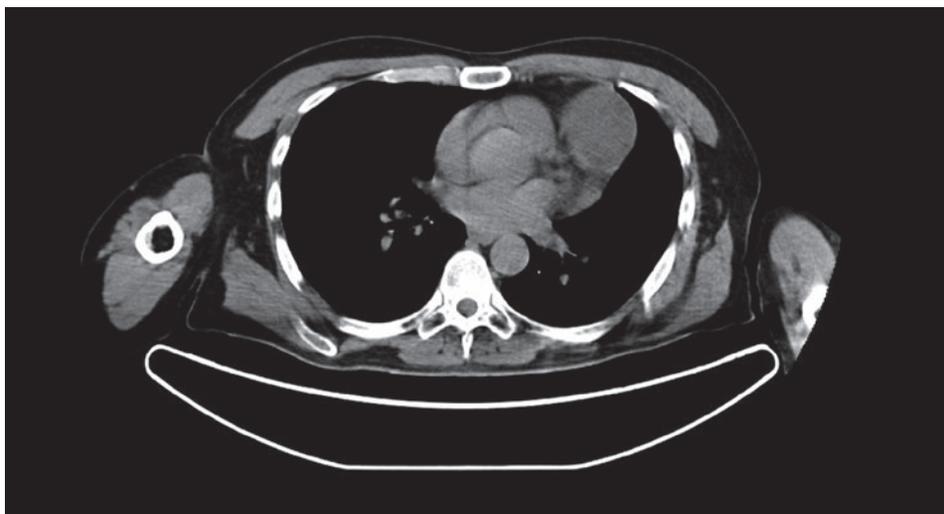


Figura 1. Immagine TC di linfangioma cistico.

a distinguere che non ci sia coinvolgimento dei tessuti molli o di osso³.

La linfo-scintigrafia è l'esame migliore per caratterizzare la lesione e porre diagnosi di linfangioma cistico. In letteratura, l'utilizzo della linfo-scintigrafia è segnalato principalmente per lo studio della linfoangiomasiosi, rara malattia congenita caratterizzata dalla presenza di linfangiomi multipli. Per quanto riguarda lo studio di singole lesioni, questa modalità diagnostica è poco utilizzata essendo un esame altamente specifico per una diagnosi differenziale rara e spesso non presa in considerazione⁴.

La diagnosi differenziale di linfangioma cistico toracico si pone considerando tutte le lesioni cistiche del mediastino, in particolare le cisti benigne che possono avere una simile presentazione, anche se il linfangioma cistico, al contrario di altre diagnosi, può presentarsi in tutti i distretti del mediastino in simili percentuali. Questo è rilevante perché nei singoli casi, la localizzazione della cisti, aiuta a restringere le possibili diagnosi differenziali ma non a escludere la diagnosi di linfangioma cistico.

Le possibili diagnosi differenziali sono: cisti broncogenica, cisti da duplicazione esofagea, cisti pericardica, meningocele, cisti tipiche, schwannoma, teratoma. Le cisti maligne, invece, hanno una presentazione diversa ed è quindi più semplice differenziarle³.

La chirurgia è il *gold standard* nel trattamento del linfangioma cistico. L'aspetto più importante è la resezione completa e radicale della cisti per prevenirne la recidiva.

Il linfoangioma spesso cresce circondando le strutture adiacenti più che sposterle. Questo vuol dire che può circondare vasi, bronchi o organi mediastinici rendendo la resezione difficile e l'intervento impegnativo. Una maggiore difficoltà è data dalla

parete sottile della lesione che rappresenta una ulteriore difficoltà durante lo scollamento dai tessuti circostanti. Nonostante siano di natura benigna, i linfangiomi cistici hanno una natura insidiosa a livello locale e un'alta ricorrenza in caso di resezione non radicale. Ciò rende la diagnosi preoperatoria di linfangioma estremamente importante considerando che la recidiva dopo incompleta resezione è nettamente superiore, 35-64%, rispetto a una resezione completa, 17-24%⁴. Per questo motivo diversi articoli suggeriscono un *follow-up* post-operatorio, senza però indicare con precisione con che regolarità o estensione.

In caso il paziente non fosse candidato a chirurgia, l'opzione con i migliori risultati è la terapia sclerotizzante tramite iniezioni di agenti sclerosanti, per esempio ethibloc, etanolo o altri, direttamente nelle concamerazioni della lesione per rallentare l'evoluzione⁵.

Altri trattamenti possibili ma considerati a fine palliativo, avendo riscontrato scarsi risultati, sono: terapia laser, radioterapia, chemioterapia, interferon- α o *follow-up* (specialmente per i linfangiomi localizzati nel collo).

Le maggiori complicanze del linfangioma cistico sono: chilotorace, chilopericardio, infezioni e compressioni locali, per esempio la compressione delle vie aeree.

Il chilotorace è una delle principali complicanze pre e post-operatorie di linfangioma cistico. La Figura 2 è una linfo-scintigrafia post-operatoria, dopo rimozione di linfangioma cistico con complicanza di chilotorace.

In questi casi il trattamento può essere conservativo, con somministrazione di somatostatina, nutrizione parenterale e dieta a basso contenuto di grassi. Oppure, per chilotorace refrattario, si opta per l'opzione

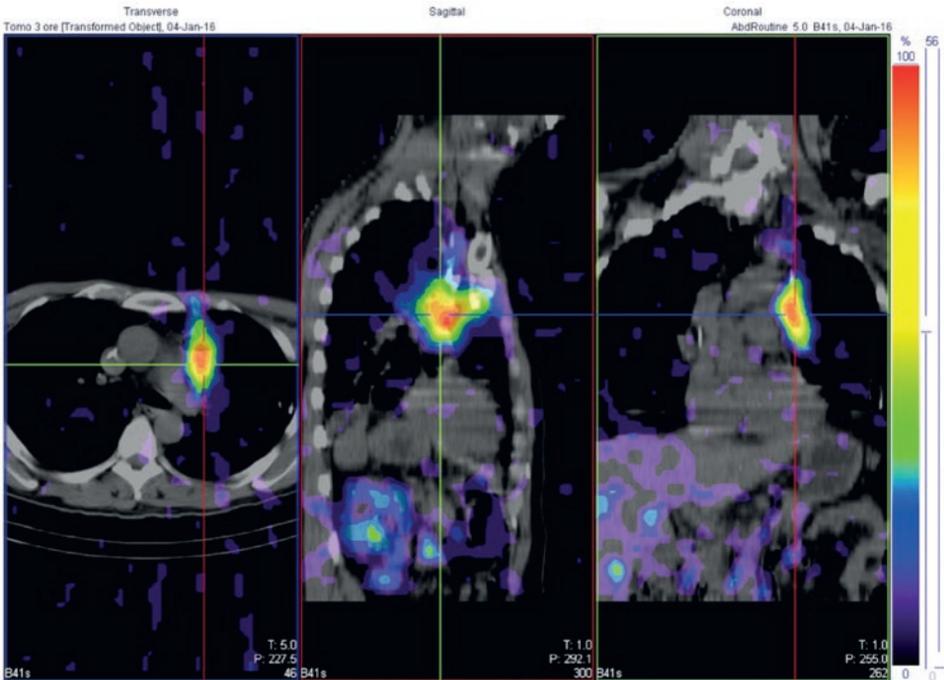


Figura 2. Linfoscintigrafia post-operatoria di rimozione di linfangioma cistico con complicanza di chilotorace.

chirurgica, con diversi approcci che si possono utilizzare, quali la legatura in *video assisted thoracic surgery* (VATS) del dotto toracico, l'embolizzazione del vaso linfatico, la creazione di uno *shunt* pleuro-peritoneale o il posizionamento di *stent* endolinfatico⁶. La chirurgia si esegue dopo aver somministrato al paziente un alimento grasso (per esempio, panna) prima dell'intervento così da individuare l'origine della fuoriuscita di chilo (che apparirà biancastra e densa).

In conclusione, il linfangioma cistico, sebbene raro, è da tenere in considerazione come diagnosi differenziale in caso di cisti toracica. La linfoscintigrafia è l'esame con maggiore specificità diagnostica e il trattamento più indicato è la chirurgia radicale dato l'alto tasso di recidiva in caso di incompleta resezione.

Bibliografia

- 1) FAUL JL, BERRY GJ, COLBY TV, ET AL. *Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1037-46.
- 2) ALSMADY MM, ALADAILEH MA, AL-ZABEN K, ET AL. *Chylopericardium presenting as cardiac tamponade secondary to mediastinal lymphangioma.* Ann R Coll Surg Engl 2016;98:e154-6.
- 3) JEUNG MY, GASSER B, GANGI A, ET AL. *Imaging of cystic masses of the mediastinum.* Radiographics 2002;22:S79-93.
- 4) HOU G, JIANG Y, JING H, ET AL. *Usefulness of 99mTc-ASC lymphoscintigraphy and SPECT/CT in the evaluation of rare lymphatic disorders: Gorham-Stout disease, lymphangioma, and lymphangioliomyomatosis.* Medicine (Baltimore) 2020;99:e22414.
- 5) DESIR A, GHAYE B, DUYSINX B, DONDELINGER RF. *Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma.* Eur Respir J 2008;32:804-6.
- 6) MALHOTRA G, CHICK JFB, SRINIVASA RN, ET AL. *Mediastinal lymphangioma complicated by chylopericardium, tamponade, and cardiac arrest treated with an endolymphatic stent graft.* J Vasc Interv Radiol 2018;29:1438-9.

Le diarree infettive

Antonio Sacchetta

Anche se da due anni il termine “infezione” è diventato quasi sinonimo di COVID-19, e l’influenza stagionale, per esempio, malattia prevalentemente respiratoria, è in calo anche quest’anno, le infezioni dell’apparato digerente, sia gastroenteriti che enterocoliti, sono ben presenti, con l’andamento stagionale di sempre, tenuto conto della trasmissione prevalentemente oro-fecale, del rapporto che gli agenti etiologici hanno con gli alimenti e la termosensibilità o resistenza di molte tossine.

Nella nostra epidemiologia sicuramente non abbiamo i grandi numeri, soprattutto in termini di mortalità, che troviamo nei Paesi in via di sviluppo, in relazione alle precarie condizioni sanitarie, all’approvvigionamento di acque non sicure e alle carenze nutrizionali di quelle popolazioni, per cui spesso i più colpiti sono i bambini e la disidratazione di per sé, per carenza di strutture sanitarie, è causa di elevata morbilità e mortalità.

Nausea e vomito prevalgono nell’interessamento del primo tratto del tubo digerente,

mentre la diarrea, definita come disturbo dell’alvo che si manifesta con una diminuzione di consistenza delle feci (feci non formate, molli, liquide), legata a un incremento del volume e del contenuto d’acqua, e/o con aumento di frequenza delle scariche (≥ 3 al giorno), caratterizza le forme enterocolitiche. La diarrea infettiva è legata a germi (virus, batteri, parassiti) a carico di intestino tenue e/o colon. Con frequenza in crescita nei Paesi ad alto reddito, la diarrea può anche essere di origine non infettiva: in questi casi può essere causata da intolleranza ad alcuni alimenti, da colon irritabile o da malattie croniche infiammatorie intestinali, oppure secondaria a reazione a farmaci, antibiotici in particolare¹. Una condizione a parte riguarda i soggetti immunocompromessi, per i quali possono manifestarsi infezioni legate a microrganismi solo raramente causa d’infezioni o tutt’al più responsabili di infezioni asintomatiche nell’immunocompetente.

Sintomi

La diarrea infettiva può essere accompagnata da dolore addominale, gonfiore, flatulenza e febbre. Nelle forme di lunga durata

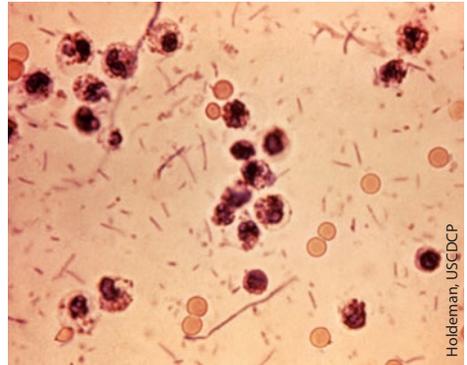
Riabilitazione Respiratoria, Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione (O.R.A.S.), Motta Livenza (TV)
antonio.sacchetta@gmail.com

possono associarsi *deficit* nutrizionali dovuti a malassorbimento. Nelle forme secretorie, per l'elevato volume fecale, si ha una perdita consistente di liquidi ed elettroliti, per l'aumento della permeabilità dell'epitelio intestinale. Nelle forme infiammatorie a carattere invasivo è presente un danno della mucosa, con possibile invasione della lamina propria e la formazione di ulcerazioni che portano alla presenza di essudato e sangue nelle feci.

Eziologia

Un ampio spettro di microrganismi è in grado di causare diarrea, con meccanismi patogenetici diversi. Accanto a patogeni enterici virali (*Rotavirus*, *Adenovirus*, virus di Norwalk, *Astrovirus*) e batterici (*Salmonella*, *Shigella* e *Staphylococcus aureus*) da tempo noti, se ne sono aggiunti progressivamente molti altri, quali *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* (limitatamente alle specie *H. fenelliae* e *H. cinaedi*) ed *Escherichia coli*, enterotossigeni, enteroemorragici o enteroinvasivi, *Yersinia*, *Clostridium*, senza dimenticare le possibili eziologie parassitarie (protozoi: *Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium*; elminti: *Strongyloides*, *Schistosoma*, microsporidi)².

Da un punto di vista patogenetico, le enteriti infettive possono essere differenziate in intossicazioni, generalmente da batteri quali *Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus*, in cui la tossina, unica responsabile del quadro clinico, si trova preformata negli alimenti, attiva perché non trattata al calore o perché termoresistente, con incubazione breve. Vi sono poi le tossinfezioni, da batteri quali ancora *Bacillus cereus*, ma anche *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae*, *E. coli* enteroemorragico (ETEC), *E. coli* produttore della tossina Shiga (STEC), che sono presenti negli alimenti o nell'acqua e la produzione di sostanze tossiche avverrà nell'apparato digerente. Infine,



Shigella

le vere e proprie infezioni, dove batteri, virus, protozoi e raramente miceti, una volta penetrati nell'organismo per via digestiva, agiscono per via diretta.

Diagnosi

Dal punto di vista diagnostico, siccome la maggioranza delle diarree infettive sono autolimitanti, si privilegia una terapia di supporto, in funzione dell'età e delle comorbilità del soggetto, e la prevenzione della trasmissione dell'infezione. La coprocoltura è indicata invece per pazienti con diarrea severa e prolungata, febbre > 38 °C, sangue nelle feci³. I dati delle coprocolture sono impiegati per individuare e mappare epidemie a livello locale, nazionale e internazionale, quali quelle da *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* e *Campylobacter*. Una parola a parte merita il batterio Gram-negativo *E. coli*, che vive normalmente nel tratto gastrointestinale; tuttavia, alcuni ceppi hanno acquisito geni che permettono loro di causare, se ingeriti, infezioni intestinali: enteroemorragici; enterotossigeni ("diarrea del viaggiatore", per esempio); enteroinvasivi, che possono causare diarrea infiammatoria; enteropatogeni, questi ceppi possono causare diarrea acquosa, soprattutto nei neonati; enteroaggregativi, alcuni ceppi stanno emergendo come



Holdeman, JSCDCP

Clostridium perfringens

causa potenzialmente importante di diarrea persistente nei malati di AIDS e nei bambini delle zone tropicali. In caso di sospetta febbre enterica (tifoide, paratifoide) le indagini vanno integrate con emocolture e sierodiagnosi di Widal. Vi è poi il capitolo delle diarreie da *Clostridioides difficile*, soprattutto nei soggetti che hanno seguito terapie antibiotiche; in tal caso si effettua nelle feci la ricerca dell'antigene comune e delle tossine A/B con metodiche immunoenzimatiche (EIA) o immunocromatografiche (IC). In presenza di diarrea persistente o ricorrente, l'esame microscopico, per il riscontro di polimorfonucleati, o l'immunodosaggio per la determinazione di lattoferrina (Leuco-test), o della calprotectina fecale sono utili per la conferma di una diagnosi di forma infiammatoria o invasiva. Di fronte a un prolungarsi della sintomatologia, soprattutto se vi è disidratazione e necessità di ricovero, sono utilizzati test molecolari nelle feci: la *Multiplex real-time PCR* (PCR *Multiplex*), molto più veloce e sicura dei procedimenti precedenti. Offre un'analisi sicura per la diagnostica dei parassiti, anche in caso di minima infestazione, nessun equivoco con non patogeni, spedizione normale dei campioni e risultati sicuri anche in caso di portatori asintomatici e in seguito alla conclusione della terapia. Inoltre, è utile anche per i bat-

teri di cui sopra e i virus, quali Adenovirus, *Norovirus*, *Rotavirus* e *Sapovirus*⁴.

Diversi studi hanno evidenziato la persistenza del virus SARS-CoV-2 nelle feci fino a quasi due mesi dopo la guarigione da COVID-19 in circa 1 su 2 pazienti, ma questo non basta ad affermare che il coronavirus possa essere trasmesso – al pari delle infezioni gastrointestinali più note – tramite il contatto con le feci infette. Come descritto in una metanalisi recentemente pubblicata, per avere questa certezza, occorrerebbe verificare la stabilità di SARS-CoV-2 una volta superato l'ambiente acido dello stomaco, la frequenza con cui il virus viene espulso con le feci e la sua concentrazione⁵.

Perdita di appetito, nausea, diarrea, reflusso gastroesofageo, eruttazione, vomito, distensione addominale e sangue nelle feci sono quelle manifestazioni più frequenti – a carico dell'apparato digerente – che chi ha avuto COVID-19 può registrare almeno fino a tre mesi dopo l'evento acuto: insomma il SARS-CoV-2 uscito dalla porta... può rientrare dalla finestra.

Bibliografia

- 1) Public Health England, Chartered Institute of Environmental Health, Food Standards Agency. *Recommendations for the public health management of gastrointestinal infections 2019. Principles and practice*. Londra: Public Health England, 2020.
- 2) SHANE AL, MODY RK, CRUMP JA, ET AL. 2017 *Infectious diseases society of america clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea*. Clin Infect Dis 2017;65:e45-80.
- 3) RIDDLE MS, DUPONT HL, CONNOR BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol 2016;111:602-22.
- 4) WESSELS E, RUSMAN LG, VAN BUSSEL MJAWM, CLAAS ECJ. Added value of multiplex luminex gastrointestinal pathogen panel (xTAG® GPP) testing in the diagnosis of infectious gastroenteritis. Clin Microbiol Infect 2014;20:O182-7.
- 5) GUO M, TAO W, FLAVELL RA, ZHU S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:269-83.

Tumore al polmone *oncogene-addicted*: un mosaico sempre più ricco

**Benedetta Del Rio, Edoardo Garbo,
Lavinia Di Prima, Giorgia Ferrari
Davide Garino, Massimiliano Cani,
Silvia Novello**

Introduzione

L'impiego sempre più frequente e capillare di tecniche di profilazione molecolare di nuova generazione, come la *next generation sequencing* (NGS) nell'ambito della diagnostica oncologica, ha consentito di individuare nuove alterazioni molecolari responsabili della tumorigenesi, per le quali sono stati di recente sviluppati trattamenti mirati. Una delle patologie tumorali che più ha beneficiato di tali innovazioni è l'adenocarcinoma polmonare, l'istologia più frequente di tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), e in particolare le novità più recenti riguardano alterazioni a carico degli oncogeni KRAS, MET, RET, HER2 e NTRK, la cui analisi è oggi suggerita dalle linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

Lo scopo di questo breve testo è quello di mettere in luce le principali innovazioni

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
benedetta.delrio@unito.it

Revisore: Enrica Capelletto, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

terapeutiche relative a *target* molecolari di recente interesse in Oncologia polmonare e sottolineare l'importanza della multidisciplinarietà nella moderna Oncologia di precisione.

Mutazioni del codone 12 del gene KRAS

KRAS, gene appartenente alla famiglia degli oncogeni "RAS", il cui *pathway* risulta coinvolto nella regolazione della sopravvivenza e proliferazione cellulare, è mutato in circa il 30% degli adenocarcinomi polmonari. Le mutazioni più frequenti riguardano il codone 12 e il sottotipo più comune è il p.G12C (40% dei casi), seguito da p.G12V e p.G12D (22 e 16%, rispettivamente). Una migliore comprensione del *pathway* di KRAS e della sua struttura molecolare ha condotto all'identificazione di nuovi *target* terapeutici. Sulla base dello studio di fase I/II CodeBreak 100, che ha valutato l'efficacia di sotorasib per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione p.G12C, già precedentemente trattati, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato l'impiego di

sotorasib in questo sottogruppo di pazienti, a fronte della dimostrazione di un tempo libero da progressione (*progression free survival* - PFS) di 6,8 mesi. Lo studio di fase II Code-BreaK 201 sta attualmente valutando la possibilità di impiego di questo TKI in prima linea nei pazienti in IV stadio, con un'espressione di PDL1 < 1% e/o portatori della co-mutazione al gene STK11. Nello specifico, i pazienti arruolati sono randomizzati sulla base della dose somministrata (960 *versus* 240 mg/die), con l'obiettivo primario di valutare la risposta al trattamento (*objective response rate* - ORR).

Un altro TKI specifico per la mutazione KRAS p.G12C, attualmente in fase di valutazione, è adagrasib. In particolare, lo studio di fase III KRYSTAL-12 sta attualmente valutando la sua efficacia rispetto alla chemioterapia con docetaxel nei pazienti precedentemente trattati. Sono poi in corso diversi *trial* clinici con farmaci attivi su altre mutazioni di KRAS quali p.G12V, p.G12D o p.G12A, di cui non si dispone a oggi di dati maturi.

Mutazioni del gene HER2

Il gene HER2 (o ERBB2) costituisce un *target* terapeutico in diverse neoplasie solide tra cui l'adenocarcinoma polmonare, dove la sua mutazione ha un'incidenza del 2%, e le alterazioni più frequenti sono l'inserzione dell'esone 20 e la mutazione dell'esone 19. Tra i trattamenti in corso di valutazione, va certamente citato trastuzumab-deruxtecan: si tratta di un *antibody drug conjugate*, ovvero di una nuova classe di farmaci in cui un anticorpo monoclonale è legato a un chemioterapico, in grado di esplicitare la propria azione sulle cellule che esprimono il *target*, riconosciute dalla componente monoclonale, e su quelle vicine prive di *target*. Lo studio di fase II DESTINY-Lung01, condotto in pazienti affetti da NSCLC con HER2 mutati, in stadio avanzato, in progressione dopo



precedenti trattamenti oncologici, ha messo in evidenza un ORR del 55% e una PFS di 8,2 mesi. Sulla base di questi dati è attualmente in corso lo studio DESTINY-Lung02, al fine di valutare la dose ottimale di trattamento, e il DESTINY-Lung04, studio randomizzato di fase III in cui il farmaco viene valutato nel *setting* di prima linea *versus* chemio-immunoterapia standard con platino-pemetrexed.

Riarrangiamenti dei geni NTRK 1 e 2

I riarrangiamenti dei geni NTRK 1 e 2 si riscontrano in circa lo 0,5-1% dei casi di adenocarcinoma polmonare. Considerata la rarità del *target*, gli studi clinici attualmente in corso sfruttano per lo più un approccio di tipoagnostico, permettendo l'arruolamento nello stesso studio di pazienti affetti da diverse neoplasie solide che condividono la medesima alterazione molecolare. In particolare, entrectinib è stato valutato in pazienti affetti da neoplasie in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di NTRK, ROS1 e ALK, nei *basket trial* di fase I/II STARTRK-1, STARTRK-2 e ALKA-372-001. Da un'analisi integrata di questi studi, è emersa complessivamente una ORR del 57% e una durata media di risposta (*median duration of response* - mDOR) di 10 mesi. Considerando esclusivamente la popolazione con NSCLC, l'ORR ha raggiunto il 70%. Sulla scorta di questi risultati,

la Food and Drug Administration (FDA), l'EMA e infine l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno recentemente approvato entrectinib per il trattamento di pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato con fusione del gene NTRK.

Larotrectinib è stato valutato in pazienti con le medesime caratteristiche, in particolare negli studi di fase I LOXO-TRK-14001 e di fase II NAVIGATE. Da un'analisi integrata di entrambi gli studi si è evidenziata una ORR del 75%, dato confermato anche nel sottogruppo affetto da NSCLC. Alla luce di questi risultati l'uso di larotrectinib è stato autorizzato da parte di FDA, EMA e a settembre 2021 anche da AIFA.

Riarrangiamenti del gene RET

Il riarrangiamento del gene RET ha un'incidenza dell'1-2% nei pazienti con NSCLC non squamoso. Nonostante in Italia, al momento, non vi siano farmaci diretti contro questa alterazione rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), è possibile richiedere in uso nominale due diversi TKI, pralsetinib e selpercatinib. Più nel dettaglio, pralsetinib è stato approvato sulla base dei risultati dello studio di fase I/II ARROW che ha arruolato in coorti separate pazienti andati incontro a progressione da precedente terapia e pazienti *naïve* al trattamento sistemico. Tale studio ha dimostrato una ORR e una mDOR rispettivamente del 58,8% e di 22,3 mesi nei pazienti pretrattati con chemioterapia *platinum-based*, e del 72% nei pazienti *treatment-naïve*. Per quanto riguarda selpercatinib, anch'esso approvato da FDA ed EMA e la cui rimborsabilità da AIFA è attesa nei prossimi mesi, lo studio di fase I/II LIBRETTO-001 ne ha valutato sicurezza ed efficacia, dimostrando una ORR e una mDOR del 64% e di 17,5 mesi, nei pazienti pretrattati, e dell'85% in quelli *treatment-naïve*.

Mutazioni del gene MET

Tra le alterazioni del gene MET, occorre differenziare l'amplificazione, meccanismo di resistenza acquisita al trattamento con EGFR-TKIs, dallo *skipping* dell'esone 14. La mutazione *exon skipping* 14 di MET è riscontrata nel 3% degli adenocarcinomi polmonari e nel 2% delle istologie squamose. Lo studio di fase II GEOMETRY mono-1 ha valutato l'efficacia di capmatinib nei pazienti, precedentemente trattati o *treatment naïve*, affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con amplificazione o *skipping* dell'esone 14 di MET (con questa indicazione il farmaco è stato recentemente approvato dalla Commissione europea). Nello specifico, nella popolazione MET^{ex14}, l'ORR è risultata del 68% nei pazienti *naïve* e del 41% nei pazienti pretrattati con una mDOR di 12,6 mesi e di 9,7 mesi, rispettivamente. Similmente, in questo sottogruppo di pazienti, tepotinib ha dimostrato nello studio di fase II VISION una ORR del 46,5% e una mDOR di 11,1 mesi, ottenendo recente approvazione all'uso terapeutico da parte di EMA.

Piattaforma genomica ATLAS

In considerazione della mole di informazioni geniche a oggi disponibili e dei numerosi *trial* clinici in corso, può talvolta risultare complesso per il clinico identificare il miglior approccio terapeutico per ogni paziente. Con il patrocinio di WALCE Onlus (Women Against Lung Cancer in Europe, associazione *no-profit* di respiro europeo a sostegno del paziente oncologico), è stata sviluppata ATLAS (biomarkersatlas.com), un'innovativa piattaforma *online*, costantemente aggiornata, che organizza in maniera sistematica le diverse mutazioni riscontrate in corso di profilazione genica per il tumore del colon e del polmone. L'aspetto più innovativo consiste nella facilità di utilizzo e nel-

Una scansione salva la vita

Caso clinico

Alessandro Zanforlin¹

Massimo Pistolesi^{1,2}

Antonio Triani¹

Segni e sintomi

Maschio, 62 anni, iperteso, diabetico di tipo 2, ex fumatore 18 *pack-year*. Si presentava a visita per sensazione di malessere e modesta ipertensione, tosse secca non produttiva da circa 3 mesi; dolore toracico presterale a “cerchio”, poi ridottosi, con permanente dolenzia sopra il manubrio sternale.

In precedenza trattato con amoxicillina/clavulanato con temporaneo beneficio, in seguito terapia steroidea *ex adiuvantibus* per controllare i sintomi e la febbre.

Ecocardiografia, ECG, Rx torace (Figura 1), visita cardiologica senza riscontri patologici.

Esami ematochimici: PCR 13 mg/dl.

Obiettività polmonare negativa. Tumefazione dolente alla giunzione sternoclavare destra.

Reperti ecografici

Eseguita scansione sul manubrio dello sterno, all’attacco dello sternocleido-

mastoideo destro, dove era presente la tumefazione dolente: area edematosa e disomogenea, come da edema dello sternocleidomastoideo, con possibile formazione ascessuale e discontinuità della corticale ossea (Figura 2).

Approfondimenti diagnostici

Alla luce di tale reperto veniva eseguita TC torace urgente.

La TC torace (Figura 3) evidenziava rimaneggiamento erosivo del manubrio sternale a carattere prevalentemente osteomielitico e noduli polmonari. Veniva ricoverato in Medicina.

Emocolture all’ingresso positive per *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros*).

L’esame microbiologico su agoaspirato della lesione ascessuale ha evidenziato crescita di *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella baroniae* e di *Cutibacterium acnes*, per cui è stata proseguita terapia con piperacillina/tazobactam e clindamicina. Al fine di ricercare la fonte della setticemia sono stati eseguiti ecocardiogramma transtoracico negativo per endocardite, ortopantomografia dentale con possibile granuloma (non bonificato perché non indi-

¹Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell’Alto Adige, Bolzano, alessandro.zanforlin@gmail.com

²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze



Figura 1. Rx 05.10.2021: non riscontri patologici.

cazioni da un punto di vista odontostomatologico), colonscopia che ha evidenziato diverticolosi del sigma.

Alla scintigrafia ossea singola sede di patologico aumento del metabolismo fosfo-calcico a carico dello sterno.

Alla TC torace di controllo a 1 mese quadro compatibile con osteomielite cronica dello sterno con ascesso retrosternale e fistolizzazione cutanea e risoluzione dei noduli polmonari.

Successivamente veniva eseguita *toilette* chirurgica con biopsia. L'esame istologico mostrava flogosi cronica granulomatosa non necrotizzante, aspecifica, erosiva della corticale ossea. Presenza di aspetti rigenerativi del tessuto muscolare in assenza di segni di osteomielite. Negativa la ricerca di ife fungine.

Il paziente veniva dimesso dopo 40 giorni di degenza con la diagnosi di: ascesso e osteomielite da anaerobi in regione del manubrio sternale a destra con ascessi polmonari e sepsi da *Parvimonas micra*, con la prosecuzione di terapia antibiotica per ulteriori 2 settimane ed esito in guarigione.

Il ruolo dell'*imaging*

Il caso ha mostrato come, oltre all'anamnesi approfondita, l'utilizzo routinario dell'ecografia durante l'esame obiettivo pneumologico abbia permesso di migliorare in modo significativo la resa diagnostica della visita, con precoce identificazione del *focus* patologico, consentendo di indirizzare subito il paziente agli accertamenti e alle cure specifiche.

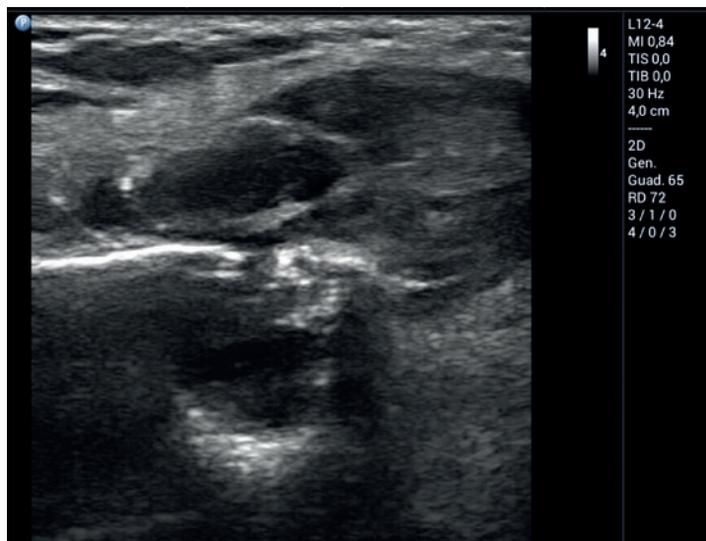
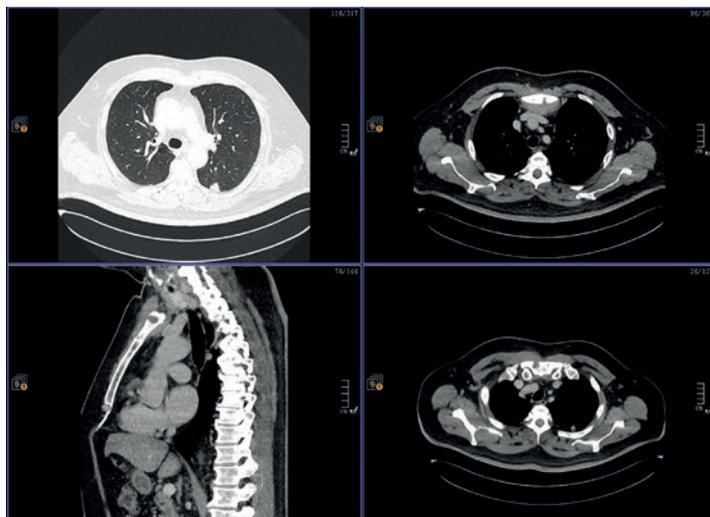


Figura 2. Ecografia 21.10.2021:scansione longitudinale del manubrio dello sterno. La corticale ossea, che appare come una linea iperecogena, risulta interrotta. Nella zona sovrastante è presente un'area anecogena ovalare associata a edema e tumefazione del muscolo sternocleidomastoideo.

Figura 3. TC torace 21.10.2021: in alto a sinistra, la TC mostra comparsa di alcuni addensamenti polmonari periferici da possibile embolizzazione settica. Nelle restanti immagini la TC ha confermato la presenza di area di osteolisi del manubrio dello sterno con associata raccolta ascessuale sovra e sottosternale.



L'ecografia è sempre più di comune utilizzo da parte degli pneumologi, ma con applicazione prevalentemente alla patologia pleurica e del parenchima polmonare.

Tuttavia, l'immagine chiave è stata una valutazione di patologia muscoloschele-

trica, dimostrando quanto sia importante che la formazione in Ecografia parta da un apprendimento generale della metodica, in modo da poterla impiegare per la *problem solving* anche nelle applicazioni extra-polmonari.



PNEUMOMEDICINA 2022

Milano, 26 - 28 maggio 2022

Centro Congressi Palazzo delle Stelline

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Sergio Harari



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Victory Project Congressi

Tel. 02 89 05 35 24

info@victoryproject.it

Disfunzione neuropsicologica e OSAS

Alessandro Cicolin
Alessandra Giordano

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) rappresenta il più frequente disturbo respiratorio nel sonno con una prevalenza del 37-50%. Sul piano fisiopatologico è caratterizzata dal parziale o completo collabimento delle vie aeree superiori con la conseguente riduzione/cessazione del flusso aereo (ipopnea/apnea) che determina ricorrenti desaturazioni ossiemoglobiniche, attivazioni autonome e una frammentazione del sonno. Oltre alle complicanze a livello sistemico, nel sistema nervoso centrale (SNC) tali eventi determinano un incremento dello stress ossidativo e della disfunzione endoteliale e una minore efficienza del sistema glinfatico con una riduzione, nell'immediato, della capacità di vigilanza durante il giorno (eccessiva sonnolenza diurna) e un incremento, nel lungo periodo, dei processi neurodegenerativi (danno neuronale su base ipossica e citotossica) a livello del-

la sostanza grigia (ippocampo, corteccia cingolata anteriore, fronto-ventro-laterale e cerebellare) e bianca sottocorticale. Sul piano funzionale la compromissione funzionale è talora di severità tale da determinare un disturbo neurocognitivo minore (*mild cognitive impairment* - MCI) o maggiore (disturbo neurocognitivo - DNC). In sintesi, si viene a determinare un quadro fenomenologicamente assimilabile per certi versi a quello di demenze quali la malattia di Alzheimer, la malattia a corpi di Levy e le forme su base vascolare.

Le funzioni cognitive che risultano maggiormente compromesse sono non solo la vigilanza e l'attenzione, ma anche la memoria a breve termine (MBT), la *working memory*, le funzioni esecutive e la coordinazione motoria e visuo-motoria, mentre appaiono usualmente meno compromesse la memoria a lungo termine (MLT) e la funzione linguistica.

La vigilanza è una condizione preliminare all'esercizio della coscienza e può essere definita come l'insieme delle attività cognitive che ci permettono di attribuire



APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

significato e rispondere in maniera appropriata agli stimoli sensoriali. In un classico paradigma per lo studio della vigilanza, si richiede al soggetto di rilevare degli stimoli *target* (per esempio, degli stimoli luminosi) su un “rumore di fondo” ovvero altri *item* meno intensi o salienti per il compito. Il livello di vigilanza tende a diminuire col passare del tempo e con esso anche le prestazioni. La capacità di sostenere un sufficiente livello di attenzione per un prolungato periodo di tempo è resa possibile dall’attività tonica della formazione reticolare attivatrice ascendente, che a sua volta proietta a diverse strutture (tra cui il talamo) determinando la limitazione dell’accesso degli stimoli sensoriali alla corteccia.

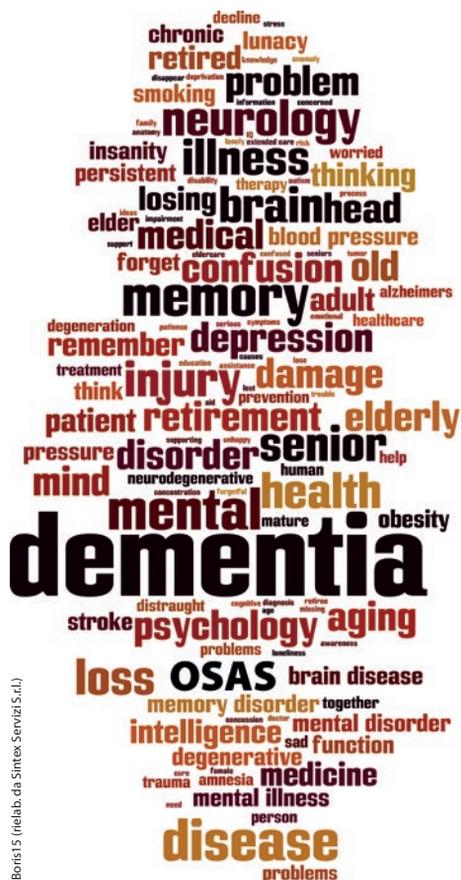
L’attenzione è la funzione che permette di sostenere l’attività cognitiva ed elaborare costantemente le informazioni. Per permettere al sistema di elaborazione di ricevere gli stimoli, è necessario un sufficiente livello di *arousal* (stato di attivazione) che consente di rispondere in modo più o meno ve-

loce ed efficace a stimoli interni ed esterni, in un *continuum* che va dallo stato più basso (sonno) a quello più alto (iperattività). Un fondamentale meccanismo attentivo è rappresentato dall’attenzione selettiva, o la capacità di filtrare informazioni rilevanti da quelle meno importanti per l’organismo, in un dato momento. Il livello di *arousal* può condizionare questa capacità: se il livello è eccessivamente basso o alto ne risentirà la prestazione cognitiva. Nel primo caso permetterà a troppe informazioni di accedere al sistema, sovraccaricandolo, nel secondo caso può comportare l’esclusione di informazioni potenzialmente rilevanti. Attenzione e sonno sono due stati intrinsecamente connessi che si regolano reciprocamente: l’attenzione selettiva aumenta il livello di consapevolezza verso determinati stimoli, escludendone altri, mentre il sonno (e la sonnolenza) riduce la nostra consapevolezza per il mondo esterno.

La memoria è un sistema complesso non riducibile al solo atto di immagazzinare e ricordare eventi e, per un corretto funzionamento, richiede adeguata vigilanza e attenzione. È possibile definire la memoria come la capacità di rievocare informazioni apprese in passato, aggiornarle ed estrarre nuove conoscenze e schemi in grado di guidare l’individuo nell’interpretazione dell’ambiente esterno. All’interno del sistema si possono individuare due magazzini principali: MBT e MLT. La MBT racchiude le informazioni acquisite recentemente per poter essere rievocate immediatamente o elaborate. È un magazzino a capacità limitata (può contenere in media 7 ± 2 elementi) e ha durata limitata (le informazioni assimilate vanno incontro a oblio dopo circa 20 secondi). Proprio per queste sue caratteristiche, alla MBT è affiancata la *working memory* che consente

di mantenere le informazioni disponibili per il tempo necessario all'elaborazione e all'utilizzo per operazioni cognitive di alto livello (ragionamento, *problem solving*, svolgimento di compiti complessi). La MLT contiene, invece, le tracce mnestiche apprese da molto tempo, non ha una capacità o durata limitata, tanto che alcuni ricordi possono persistere anche per tutta la vita. Il sonno, con il suo alternarsi di fasi non-REM e REM, svolge un ruolo fondamentale nella stabilizzazione e nell'integrazione delle tracce mnesiche, mantenendo o eliminando le sinapsi in base al loro "impiego/allenamento" durante la veglia ("plasticità sinaptica").

Le funzioni esecutive sono un insieme di processi cognitivi superiori di controllo, messi in atto principalmente nelle situazioni in cui è necessaria una più sofisticata elaborazione della situazione perché è impossibile o poco funzionale fare affidamento su automatismi, istinto, intuizione o risposte abituali. Sono indispensabili per lo sviluppo psicologico e sociale e per il benessere fisico e mentale. Sono individuabili 3 funzioni cardine: controllo inibitorio, *working memory* e flessibilità cognitiva. Il controllo inibitorio, che a sua volta include l'inibizione comportamentale e il controllo delle interferenze, ci permette di modulare in modo appropriato le risposte all'ambiente, i pensieri e le emozioni, inibendo comportamenti o attività mentali disfunzionali. La *working memory*, già descritta precedentemente, ci consente di svolgere operazioni con informazioni trattate a breve termine, trovare connessioni tra concetti e tenere a mente gli obiettivi per il futuro prossimo. La flessibilità cognitiva, ovvero la capacità del nostro cervello di adattare il nostro comportamento e pensiero al variare delle condizioni contestua-



Boris15 (rielab. da Sintex-ServiziS.r.l.)

li, ci mette in grado di assumere il punto di vista di qualcun altro o cambiare i nostri schemi cognitivi nel caso in cui essi non siano più considerati funzionali. È interessante notare che per mettere in atto questo *shift*, sono necessarie le altre due funzioni cardine: il controllo inibitorio per bloccare la prospettiva attuale e la *working memory* per selezionarne una migliore.

Appare pertanto evidente come le alterazioni cognitive potenzialmente presenti nel paziente con OSAS possano influenzare significativamente, oltre che l'integrità psichica e fisica (rischio cardio-cerebrovascolare, oncologico, disturbi dell'umore), anche la qualità di vita in termini sociali

(stanchezza, affaticamento e sonnolenza, russamento, addormentamento in pubblico), professionale (assopimento sul lavoro, perdita di giornate di lavoro, scarsa produttività, cessazione dell'attività lavorativa) e medico-legale (incidenti professionali e stradali).

Una questione estremamente complessa appare il grado di reversibilità del deficit cognitivo a fronte dell'adeguato trattamento dell'OSAS. I dati in letteratura, pur non concordemente, depongono a favore di almeno un parziale ripristino, con tempi diversi, delle diverse funzioni cognitive. Volendo sintetizzare, la sonnolenza e l'attenzione, più connesse alla compromissione del sonno, sarebbero più facilmente e più prontamente ripristinate dalla terapia, mentre le funzioni esecutive e mnestiche sarebbero solo parzialmente reversibili in ragione dell'entità del danno neuronale (ipossico e citotossico) sotteso. A questo proposito bisogna inoltre ricordare l'influenza che i disturbi psichici associati all'OSAS hanno sui processi cognitivi: ansia, insonnia, anedonia, perdita di iniziativa e ritiro sociale, spesso presenti nel disturbo depressivo, non possono che influenzare negativamente non solo la *performance* cognitiva ma anche, se non adeguatamente trattati, il grado di reversibilità.

In conclusione, appare evidente che è quantomeno riduttivo considerare la propensione all'addormentamento la sola responsabile del disturbo cognitivo nel soggetto con OSAS. Contestualmente alla sonnolenza, dovrebbero essere valutati, almeno anamnesticamente e confrontandosi con i familiari, la capacità del paziente nel prestare attenzione ai compiti, nel ricordare adeguatamente e nel risolvere problemi quotidiani nonché il tono dell'umore. Tali aspetti dovrebbero essere attentamente va-

lutati non solo al momento della diagnosi ma anche nel *follow-up* clinico e prontamente trattati per evitare di limitare l'obiettivo dell'intervento al solo ripristino della funzione respiratoria e alla prevenzione del rischio secondario, avendo come obiettivo il buon funzionamento globale del paziente.

Bibliografia di riferimento

- BARIL AA, MARTINEAU-DUSSAULT MÈ, SANCHEZ E, ET AL. *Obstructive sleep apnea and the brain: a focus on gray and white matter structure*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021;21:11.
- BUBU OM, ANDRADE AG, UMASABOR-BUBU OQ, ET AL. *Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research*. *Sleep Med Rev* 2020;50:101250.
- COOKE JR, AYALON L, PALMER BW, ET AL. *Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: a preliminary study*. *J Clin Sleep Med* 2009;5:305-9.
- POLLICINA I, MANIACI A, LECHEN JR, ET AL. *Neurocognitive performance improvement after obstructive sleep apnea treatment: state of the art*. *Behav Sci (Basel)* 2021;11:180.
- TONONI G, CIRELLI C. *Sleep and synaptic down-selection*. *Eur J Neurosci* 2020;51:413-21.

Carenza congenita di alfa1-antitripsina

Ilaria Ferrarotti

La carenza congenita o *deficit* di alfa1-antitripsina (AATD) è un disordine metabolico ereditario in cui mutazioni del gene SERPINA1, noto anche come l'inibitore delle proteinasi (PI), prevengono la secrezione di alfa1-antitripsina (AAT) e predispongono a malattie polmonari ed epatiche. In particolare, la carenza di AAT è stata associata allo sviluppo di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), caratterizzata dalla distruzione permanente delle unità distali alveolari dei bronchioli terminali (enfisema) e all'aumentato rischio di esacerbazioni. Il *deficit* severo di AAT è ereditato come disturbo autosomico recessivo con espressione codominante, dal momento che ogni allele contribuisce per il 50% alla concentrazione di proteina totale circolante.

La AAT è una glicoproteina di 52 kDa principalmente sintetizzata e secreta dagli epatociti nel flusso sanguigno. Tuttavia,

il tessuto polmonare è l'obiettivo principale di questa proteina, poiché AAT è un inibitore di proteasi seriniche cruciale nel mantenimento della omeostasi proteasi/antiproteasi nei polmoni. Lo squilibrio dell'attività proteasica/antiproteasica a favore delle proteasi seriniche dei neutrofili può provocare un autoperpetuarsi del ciclo infiammatorio con conseguente danno tissutale a livello polmonare. Inoltre, AAT inibisce anche due altre proteinasi seriniche, vale a dire catepsina G e proteinasi 3, sempre prodotte dai neutrofili. Infine, AAT può avere altri effetti antinfiammatori e immunomodulatori, inclusa la riduzione dell'espressione dei recettori *Toll-like*, dell'aderenza dei neutrofili all'endotelio e di citochine proinfiammatorie nei polmoni. È quindi abbastanza chiaro quale impatto abbia una carenza di AAT sulla protezione del tessuto polmonare (Figura 1). Il fumo è un ulteriore fattore di rischio, che accelera lo sviluppo di patologie polmonari in soggetti con AATD, a causa dell'inattivazione indotta dai componenti del fumo di sigaretta nei confronti della proteina.

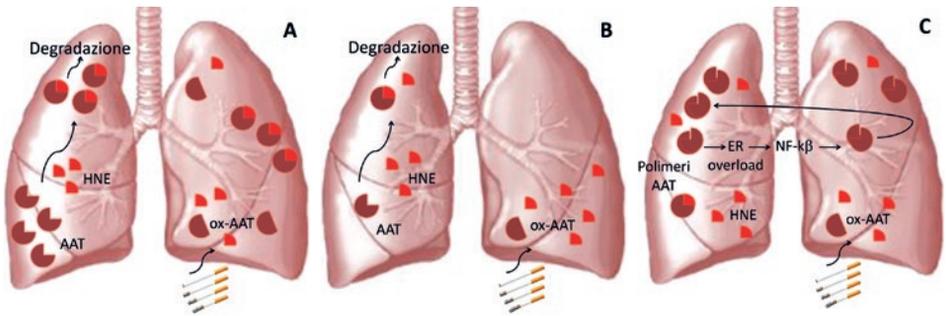


Figura 1. Ruoli e funzioni dell'alfa1-antitripsina in polmoni di soggetti con un livello normale di proteina (A), in pazienti con varianti del gene SERPINA1 deficitarie/Null (B) e deficitarie e polimerogeniche (C) (tradotta da Ferrarotti I et al., 2018. Riprodotta con il permesso di © ERS 2022: *Breathe*).

Tuttavia, la carenza funzionale non è l'unico meccanismo con cui AAT contribuisce al danno polmonare. La tendenza della proteina mutata Z (la variante patogena più diffusa, con una frequenza allelica pari a 0,018 in Europa) di combinarsi in assemblaggi oligomerici (polimeri) è ben documentata negli epatociti ed è stata recentemente dimostrata nelle cellule epiteliali bronchiali e nel circolo ematico. I polimeri extracellulari sono chemiotattici e possono stimolare l'infiltrazione infiammatoria dei neutrofili nei polmoni. Inoltre, l'osservazione che il fumo di sigaretta accelera la polimerizzazione di AAT di tipo Z ben collega due delle principali ipotesi nella BPCO, ovvero ossidazione e sbilancio proteasico, supportando l'ipotesi che i polimeri di AAT a livello polmonare possano promuoverne l'infiammazione.

Esiste una notevole eterogeneità nella presentazione clinica tra i pazienti con AATD, poiché questo disturbo predispone a malattie polmonari ed epatiche, ma potrebbe anche manifestarsi con granulomatosi con poliangite e pannicolite. Vari studi dimostrano che ridotte concentrazioni plasmatiche di AAT sono associate a un maggior rischio di infezione da HIV di tipo 1,

diabete mellito di tipo II, aborto spontaneo e preeclampsia. Le manifestazioni polmonari cliniche sono piuttosto varie, sebbene il fenotipo polmonare "classico" rimanga ancora l'enfisema panacinare prevalente alle basi; tuttavia, alcuni pazienti mostrano altri *pattern* radiologici, come enfisema centrolobulare e bronchiectasie. Segni e sintomi di coinvolgimento polmonare causato da AATD assomigliano molto a quelli di altri pazienti con BPCO. Il danno polmonare nell'AATD severo è in genere apprezzabile dopo la terza decade di vita e il declino di FEV₁ è associato al fumo, all'indice di massa corporea e al tasso di esacerbazione.

Per spiegare l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, non dobbiamo trascurare la complessità biologica delle funzioni di AAT. Le interazioni di AAT con altre molecole possono portare a degradazione, formazione di complessi, ossidazione, autoassemblaggio della proteina. Le mutazioni patologiche insieme al fumo di sigaretta, che è noto per indurre modificazioni post-traduzionali come l'ossidazione e la polimerizzazione, possono alterare il traffico intracellulare di AAT nelle cellule endoteliali e quindi determinarne la biodisponibilità funzionale in alcuni comparti-

menti polmonari. È noto che la riduzione dell'AAT plasmatica è associata a maggiore ostruzione delle vie aeree e BPCO, e c'è una chiara associazione tra la concentrazione di AAT plasmatica e i genotipi comuni di SERPINA1. Le varianti patologiche di AAT possono essere "Null", con livelli proteici non rilevabili nel siero e generalmente causate da un codone di stop prematuro, o "deficitarie", dove una mutazione puntiforme provoca diversi gradi di ritenzione negli epatociti e, di conseguenza, una ridotta concentrazione plasmatica di AAT. La variante deficitaria più comune è l'AAT

di tipo Z (p.E366K), ma oltre 100 altre varianti patologiche, spesso riferite come "rare", sono state identificate negli ultimi decenni. Gli alleli portatori di mutazioni missenso danno come risultato proteine conformazionalmente alterate che hanno gradi variabili di degrado/accumulo nel reticolo endoplasmatico e, di conseguenza, diversi gradi di carenza plasmatica.

Le manifestazioni cliniche respiratorie e non respiratorie, queste ultime principalmente associate all'accumulo intracellulare di polimeri AAT, sono elencate in Tabella 1.

Organo/i	Manifestazione clinica	Periodo di insorgenza
Polmoni	BPCO	adulto
	asma	giovane adulto/adulto
	enfisema	adulto
	bronchiectasie	adulto
Fegato	ittero prolungato	neonato
	iperbilirubinemia	infanzia
	ipertransaminasemia	infanzia/adulto
	cirrosi	adulto
	carcinoma epatocellulare	adulto
Tessuto adiposo	panniculite	giovane adulto/adulto
Vasi di piccole/medie dimensioni	granulomatosi con poliangite	adulto

Tabella 1. Manifestazioni cliniche del deficit di alfa1-antitripsina.

Diagnosi

La diagnosi di AATD viene eseguita in laboratorio attraverso due gruppi di test:

- ▶ test quantitativi, che consistono nel dosaggio plasmatico dell'AAT con varie tecniche, principalmente nefelometriche. È bene valutare anche un altro marcatore di fase acuta (PCR) per escludere che il livello di AAT sia maggiore per un rialzo infiammatorio;

- ▶ test qualitativi, che permettono di identificare gli alleli mutati che causano la carenza plasmatica AAT tramite metodiche di caratterizzazione proteica e indagini molecolari.

Per analisi di questo tipo, indirizzate a un Centro di riferimento nazionale, i campioni vengono raccolti su specifici supporti tipo *Guthrie card* in forma di goccia secca di sangue (*dried blood spot* - DBS) o tamponi buccali.

La maggior parte dei casi di *deficit* severo di AAT sono causati dall'omozigosi dell'allele Z (p.E366K; dando il genotipo noto come PiZZ), anche se di più di 100 varianti patologiche sono state finora individuate. Eventuali individui eterozigoti per un allele patologico non dovrebbero essere semplicemente etichettati come "portatori sani" dal momento che il rischio di malattie polmonari in questa categoria può variare ampiamente, a seconda del tipo di mutazione genetica e di esposizione ambientale.

Trattamento terapeutico

Il primo tipo di intervento nei pazienti con AATD severo o intermedio riguarda lo stile di vita: smettere di fumare ed evitare esposizione a fumo passivo e ambienti lavorativi con inquinanti sono essenziali per contenere il danno polmonare conseguente alla carenza di AAT.

Le opzioni di intervento generali per pazienti con BPCO e AATD comprendono la riabilitazione polmonare, l'esercizio fisico regolare (allenamento per migliorare forza e resistenza), le terapie farmacologiche antiostruttive e la prevenzione delle infezioni respiratorie.

Nei casi più gravi si può giungere alla chirurgia dell'enfisema e al trapianto polmonare.

Il trattamento specifico per i pazienti colpiti da enfisema polmonare associato ad AATD è la terapia sostitutiva mediante infusione endovenosa settimanale di AAT plasma-derivata. La dose generalmente raccomandata (60 mg per kg di peso corporeo, settimanalmente) mantiene il livello plasmatico di AAT al di sopra della soglia protettiva (11µM corrispondenti a 50mg/dL) per i 7 giorni precedenti alla successiva infusione.

Diversi studi clinici randomizzati nell'AATD severo hanno dimostrato che

la terapia sostitutiva riduce la progressione dell'enfisema valutata mediante densitometria TC.

Una diagnosi precoce, completa e accurata di AATD è fondamentale per identificare correttamente il genotipo del gene SERPINA1 e, di conseguenza, affrontare stili di vita sani, prevenire le manifestazioni cliniche, istituire un *follow-up* efficace e ottimale, applicare la terapia appropriata, al fine di ritardare i sintomi e di rallentare la progressione di enfisema.

Bibliografia di riferimento

- BALBI B, BENINI F, CORDA L, ET AL.; on the behalf of IDA Group. *An Italian expert consensus on the management of alpha1-antitrypsin deficiency: a comprehensive set of algorithms*. Panminerva Med 2022. DOI: 10.23736/S0031-0808.22.04592-X
- CHAPMAN KR, BURDON JG, PIITULAINEN E, ET AL.; RAPID Trial Study Group. *Intravenous augmentation treatment and lung density in severe a1-antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2015;386:360-8.
- FERRAROTTI I, THUN GA, ZORZETTO M, ET AL. *Serum levels and genotype distribution of a1-antitrypsin in the general population*. Thorax 2012;67:669-74.
- FERRAROTTI I, OTTAVIANI S, DE SILVESTRI A, CORSICO AG. *Update on a1-antitrypsin deficiency*. Breathe 2018;14:e17-24.
- MIRAVITLLES M, DIRKSEN A, FERRAROTTI I, ET AL. *European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in a1-antitrypsin deficiency*. Eur Respir J 2017;50:1700610.
- STRNAD P, McELVANEY NG, LOMAS DA. *Alpha1-antitrypsin deficiency*. N Engl J Med 2020;382:1443-55.

Patogenesi della tosse

Adriano Vaghi¹
Noemi Grassi²

Nella scorsa edizione di *Pneumorama* (Anno XXVII, n. 105) avevamo pubblicato un articolo sull'eziologia della tosse a uso dello pneumologo, riteniamo utile completare l'argomento entrando nei meccanismi regolatori di questo sintomo così comune ma spesso misterioso.

La tosse rappresenta uno dei più importanti presidi di difesa dell'apparato respiratorio, finalizzato a impedire l'inhalazione di sostanze nocive o a rimuoverle, quando sono presenti nell'albero tracheo-bronchiale.

Il caratteristico *pattern* motorio della tosse è relativamente semplice, costituito da un'inspirazione iniziale, una breve espirazione contro una glottide chiusa e infine un'espirazione forzata con la glottide aperta. Nonostante questa apparente semplicità, i meccanismi neurali che portano alla sua realizzazione sono molto complessi.

Possiamo infatti distinguere diversi schemi motori e di regolazione della tosse:

- ▶ la tosse come atto prevalentemente riflesso innescato da stimoli irritativi presenti nel tratto respiratorio a partenza dalle fibre nervose sensoriali vagali che coinvolgono prevalentemente il tronco encefalico senza controllo o regolazione cosciente;
- ▶ più comunemente la tosse caratterizzata da diversi livelli di controllo volontario o cognitivo; infatti, può essere iniziata volontariamente, solitamente in presenza della sensazione di uno stimolo irritativo, e può essere efficacemente soppressa anche in presenza di un'intensa sollecitazione sensoriale periferica.

Sensori periferici per la tosse

Le vie aeree e i polmoni sono densamente innervati da una popolazione eterogenea di fibre sensoriali periferiche la maggior parte di origine vagale, che rispondono in modo differenziale a numerosi stimoli chimici e meccanici.

¹Già Direttore U.O. di Pneumologia, ASST Rhodense - Ospedale "Guido Salvini", Garbagnate Milanese (MI);

²U.O. di Pneumologia, ASST Rhodense - Ospedale "Guido Salvini", Garbagnate Milanese (MI)
ngrassi@asst-rhodense.it

Questi neuroni originano dai gangli vagali nodoso e giugulare, posti bilateralmente lungo il decorso del nervo in prossimità della base del cranio. Ogni neurone invia un assone periferico che termina come estremità sensoriale all'interno del laringe, delle vie aeree o del parenchima polmonare e un assone centrale che termina nel tronco cerebrale dove invia i segnali degli stimoli periferici ai circuiti neurali pontini che controllano la fisiologia respiratoria.

I recettori della tosse hanno origine dal ganglio nodoso e sono costituiti da fibre mieliniche di tipo A; sono distribuiti principalmente nelle grandi vie aeree (laringe, trachea, bronchi principali). Sono meccanorecettori polimodali caratterizzati da una bassa soglia meccanocettiva, un rapido adattamento allo stimolo e conduzione dei potenziali d'azione abbastanza lenti (5 m/s). Le fibre mieliniche di tipo A terminano perifericamente, come altri meccanorecettori polmonari, con una o più arborizzazioni amieliniche di varia complessità collocati solitamente al disotto della membrana basale dell'epitelio.

Un secondo tipo di recettori afferenti vagali ha origine dal ganglio giugulare e presenta una spiccata sensibilità verso un'ampia gamma di stimoli chimici e infiammatori che si associano a un danno tessutale ma molto meno sensibile agli stimoli meccanici. Sono pertanto definiti come nocicettori o chemosensori, caratterizzati da un'elevata espressione dei canali ionici attivati dalla capsaicina (TRPV1). Si tratta di fibre amieliniche (fibre di tipo C) o che presentano una scarsa guaina mielinica (fibre A delta) con terminazioni sensitive intraepiteliali vicino al lume bronchiale.

Sono pertanto presenti due percorsi sensoriali neuronali che possono innescare la tosse: una via più diretta, in gran parte rifles-

sa, che protegge in modo rapido ed efficace le vie aeree centrali, per esempio da aspirazioni acide o dalla presenza di particelle estranee o depositi di muco (recettori meccanici e acido sensibili derivati dal ganglio nodoso) e una via specializzata nel riconoscimento di sostanze volatili inalate, rintracciabile in prossimità del lume delle vie aeree dove sono poste le terminazioni delle fibre C. Si tratta pertanto di due sistemi integrati atti a offrire la più ampia difesa all'apparato respiratorio. Quest'ultima viene abolita dalla anestesia profonda e può essere evocata solo nel modello animale cosciente, dimostrando la necessità di una integrazione e di una via discendente corticale, mentre gli stimoli meccanici intensi, di provenienza dei neuroni sensitivi del ganglio nodoso, possono evocare tosse anche nel modello animale anestetizzato confermando che si tratta di un meccanismo riflesso che non necessita di integrazione corticale.

Afferenze pontine

I neuroni presenti nei gangli nodosi proiettano le fibre ascendenti sensitive attivate da stimoli meccanici e chimici (variazioni di pH, inalazione soluzioni a basso contenuto di cloro) nelle aree commissurali, mediali, dorsolaterali e ventrolaterali caudali del nucleo del tratto solitario, mentre le afferenze provenienti dal ganglio giugulare, attivate da stimoli chimici/infiammatori, arrivano in prevalenza a livello del nucleo del trigemino.

A loro volta i neuroni di secondo ordine presenti nel tronco encefalico proiettano le loro fibre ad altri nuclei del tronco a livello corticale dove evocano la sensazione di "urgenza di tossire" al midollo e ai neuroni effettori dove innescano una risposta riflessa e il *pattern* motorio della tosse. L'entità e le caratteristiche degli impulsi periferici

e corticali sono in grado di riconfigurare dinamicamente l'attività dei centri respiratori e di modificare lo schema ritmico dell'atto respiratorio. Questo fenomeno è reso possibile dall'esistenza di neuroni dotati di flessibilità funzionale capaci cioè di far parte di reti nervose diverse (reti neurali multifunzionali) coinvolte sia nella genesi del normale ritmo respiratorio che in quella del *pattern* motorio caratteristico di vari riflessi respiratori, e in particolare del riflesso della tosse.

Controllo corticale della tosse

In questi ultimi anni sono stati effettuati sostanziali progressi nella descrizione dei processi centrali che controllano e modulano le afferenze sensitive della tosse utilizzando

tecniche di *imaging* come risonanza magnetica nucleare e TC cerebrale funzionali.

Sono stati descritti diversi *pattern* funzionali centrali relativi alla genesi e al controllo della tosse (Figura 1):

- ▶ il "bisogno di tossire", che si associa a un aumento dell'attività neurale in una ampia rete cerebrale che comprende l'attivazione del tronco cerebrale, le attività della corteccia (somatosensoriale, dell'insula, medio-cingolata, orbitofrontale), dell'area motoria e del cervelletto;
- ▶ il controllo dell'induzione della tosse e la tosse volontaria, data dall'attivazione di regioni cerebrali diffuse nella corteccia (sensomotrice - area motoria supplementare, orbitofrontale, dell'insula,

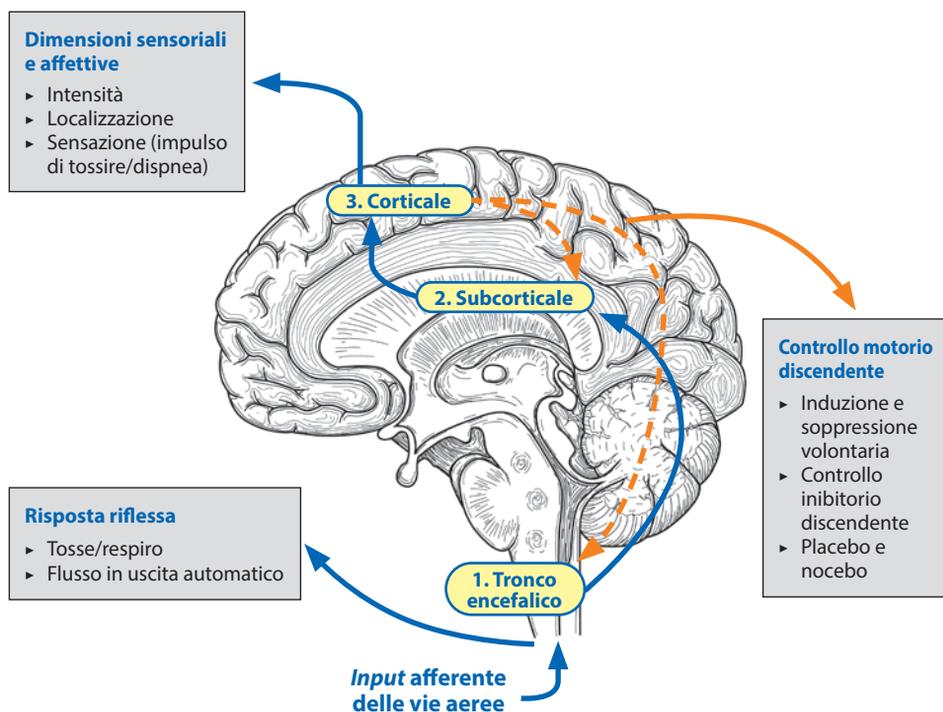


Figura 1. Schema del processo centrale relativo alla genesi e al controllo della tosse (mod. da Mazzone SB et al., 2016).

medio-cingolata), nel talamo ventrale e mediodorsale, nel caudato, nel putamen e nel cervelletto. Le vie corticospinali discendenti regolano la tosse puramente volontaria in cui non sono presenti *input* sensoriali ascendenti e non si verifica l'attivazione del tronco e del midollo spinale;

- ▶ due reti di soppressione della tosse identificate negli esseri umani utilizzando l'*imaging* cerebrale funzionale.
 - ▷ La prima può essere dedotta dagli studi che hanno analizzato la tosse dopo somministrazione del placebo; questa rete si sovrappone al sistema di analgesia discendente che modula la percezione del dolore; viene attivata dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, necessaria per la modulazione cognitiva e l'elaborazione sensoriale.
 - ▷ La seconda può essere reclutata volontariamente e si sovrappone con un'altra rete di soppressione comunemente descritta nel cervello richiesta per l'inibizione della risposta motoria - insula anteriore, area motoria supplementare, corteccia cingolata motoria e giro frontale inferiore destro. Ciò è in linea con le prove che mostrano l'attivazione di queste regioni durante l'apnea volontaria e l'inibizione dell'attivazione di *pattern* motori e non motori non respiratori.

Tosse cronica

Ricordiamo che la tosse cronica è definita come tosse che dura più di 8 settimane in assenza di qualsiasi infezione batterica o virale.

Indipendentemente dall'eziologia, la tosse cronica è oggi considerata una sindrome

(sindrome da ipersensibilità alla tosse) caratterizzata da una tosse fastidiosa anche per stimoli di bassa intensità, conseguente a una sovraregolazione (ipersensibilità) dell'attività nei circuiti neurali che normalmente regolano la tosse che può verificarsi a livello periferico o pontino-cerebrale:

- ▶ sensibilizzazione periferica; una maggiore sensibilità alla tosse e una maggiore frequenza della tosse potrebbero riflettere un aumento della sensibilità (riduzione della soglia di attivazione) dei neuroni sensoriali primari vagali che mediano la tosse in seguito a un aumentato rilascio periferico di mediatori infiammatori come citochine, PGE₂, PGD₂, interferoni, TNF α , idrogenioni, fattori neurotrofici e adenosina trifosfato (ATP), ognuno dei quali può attivare i propri recettori presenti sulle fibre nervose. Pertanto l'inibizione dei suddetti recettori può giocare un ruolo importante nella soppressione della tosse come è stato dimostrato utilizzando il gefapixant;
- ▶ modulazione centrale; è possibile individuare due differenti meccanismi, che possono però essere complementari.
 - ▷ Sensibilizzazione centrale, dovuta a un'alterata elaborazione neurale nel tronco cerebrale o a livello corticale in modo da esaltare gli *input* sensoriali in arrivo dai recettori periferici rendendoli molto più reattivi.
 - ▷ Riduzione della soppressione corticale discendente che normalmente controlla la tosse.

La conferma che alla base del fenotipo clinico del paziente con tosse refrattaria cronica vi possa essere una alterazione dei sistemi periferici e centrali che modulano la tosse è data dalle recenti osservazioni nelle quali questi pazienti dimostrano una

maggiore sensibilità all'inalazione della tosse evocata dalla capsaicina. Utilizzando tecniche di *imaging* cerebrale funzionale, è stato dimostrato che questi soggetti dimostrano una maggiore attività neurale nelle aree del tronco cerebrale, nel nucleo del mesencefalo cuneiforme, nei nuclei del mesencefalo del rafe e della sostanza grigia periacqueduttale, che sono le aree cerebrali sovraregolate nei pazienti con ipersensibilità alla tosse cronica e che manifestano "necessità di tossire" e che si configurano in modo analogo a quanto si verifica nel dolore cronico. I soggetti con ipersensibilità alla tosse mostrano, inoltre, ridotti livelli di attivazione nella rete centrale connessa alla soppressione volontaria della tosse (diminuzione dell'attività nella corteccia prefrontale dorsomediale, nella corteccia cingolata media anteriore e nel giro frontale inferiore).

Sintesi

I soggetti con tosse cronica, tosse presente per più di 8 settimane, che si presenta come "frequente e urgente necessità di tossire" presentano una sindrome da ipersensibilità alla tosse caratterizzata da una tosse fastidiosa e insistente anche per stimoli di bassa intensità. Questa ipersensibilità è conseguente a una sovraregolazione, conseguente a una sensibilizzazione dei recettori afferenti vagali periferici associata a una sovra-attività dei circuiti neurali che normalmente regolano la tosse le cui cause risiedono in fenomeni di sensibilizzazione centrale. A questo fenomeno consegue una riduzione della soglia di eccitabilità dei neuroni che riconfigurano il *pattern* ritmico respiratorio in quello atto a produrre il *pattern* motorio della tosse. L'ipersensibilità alla tosse può, inoltre, essere la conseguenza della riduzione dell'efficacia delle

vie inibitorie discendenti; si tratta di vie discendenti con attività simile a quelle che sono in grado di modulare negativamente la percezione del dolore e che in questo caso, analogamente al dolore cronico, potrebbero perdere l'effetto inibitorio sulle stimolazioni irritative e assumere un'attività di tipo amplificante le afferenze sensitive periferiche.

Bibliografia di riferimento

- ANDO A, FARRELL MJ, MAZZONE SB. *Cough-related neural processing in the brain: a roadmap for cough dysfunction?* Neurosci Biobehav Rev 2014;47:457-68.
- ANDO A, SMALLWOOD D, MCMAHON M, ET AL. *Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control.* Thorax 2016;71:323-9.
- CHUNG KF, MCGARVEY L, MAZZONE SB. *Chronic cough as a neuropathic disorder.* Lancet Respir Med 2013;1:414-22.
- MAZZONE SB, MCLENNAN L, MCGOVERN AE, ET AL. *Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging.* Am J Resp Crit Care Med 2007;176:327-32.
- MAZZONE SB, UNDEM BJ. *Vagal afferent innervation of the airways in health and disease.* Physiol Rev 2016;96:975-1024.
- MORICE AH, FONTANA GA, SOVIJARVI ARA, ET AL.; ERS Task Force. *The diagnosis and management of chronic cough.* Eur Respir J 2004;24:481-92.
- MORICE AH, MILLQVIST E, BIEKSIENE C, ET AL. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children.* Eur Respir J 2020; 55:1901136.
- SMITH JA, KITT MM, MORICE AH, ET AL.; Protocol 012 Investigators. *Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial.* Lancet Respir Med 2020;8:775-85.
- SONG WJ, CHUNG KF. *Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome.* Expert Rev Respir Med 2020;14:275-84.
- VAGHI A, GRASSI N. *Eziologia della tosse cronica.* Pneumorama 2022; 27(105):29-33.

Stato dell'arte nella gestione del paziente respiratorio critico affetto da SARS-CoV-2

Ludovica Capitelli
Barbara Bellofiore

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) può essere caratterizzata da una polmonite con ipossiemia grave e infiltrati polmonari bilaterali non attribuibile a una disfunzione ventricolare sinistra.

Secondo il documento di indirizzo dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society (AIPO-ITS) e della Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale (METIS), *La gestione della malattia COVID-19*, pubblicato a dicembre 2020, sono stati identificati diversi stadi di malattia caratterizzati da un progressivo livello di gravità che vanno dallo stadio I (malattia lieve) definito da pazienti sintomatici che rispettano i criteri di definizione per COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia, fino allo stadio VI in cui è presente uno stato di *shock* settico.

Utilizzando, dunque, questa classificazione come guida nella scelta del più corretto approccio gestionale e terapeutico, a

U.O.C. di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli, ludovica.capitelli@aocardarelli.it

partire dallo stadio III, ovvero in presenza di polmonite grave, bisogna iniziare ossigenoterapia convenzionale (con cannule nasali o Ventimask) e se questa risulti inefficace (in presenza di $SpO_2 \leq 92\%$, $FR \geq 28$ atti/min e/o segni di fatica respiratoria) va valutato un supporto respiratorio non invasivo. Quest'ultimo può essere realizzato con ossigenoterapia ad alti flussi (*high flow nasal cannula* - HFNO), pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) o ventilazione non invasiva (NIV). Il *target* da perseguire con ognuna di queste tecniche è una $SpO_2 \geq 92\%$.

Le regolazioni iniziali possono essere le seguenti:

- ▶ HFNO, flusso ≥ 50 L/min; FiO_2 60%;
- ▶ CPAP, 10 cmH₂O, FiO_2 60%;
- ▶ NIV in ventilazione con supporto pressorio (PSV), pressione di supporto (PS) 8-12 cmH₂O, PEEP (pressione positiva di fine espirazione) 10 cmH₂O, FiO_2 60%.

La HFNO sembrerebbe essere lo strumento di supporto non invasivo più adatto



per il trattamento dell'insufficienza respiratoria COVID-19 relata, almeno nella sua fase iniziale, grazie alla possibilità di erogare, attraverso una miscela di aria-ossigeno umidificata e riscaldata, una PEEP di 2,5-5 cmH₂O e una FiO₂ fissa e nota, nonché un lavaggio continuo della CO₂ dallo spazio morto.

La CPAP può essere posizionata con diverse interfacce, in particolare con maschera *total face* e maschera oro-nasale, che consentono di montare un filtro antivirale/antibatterico in serie tra maschera e valvola, riducendo notevolmente la dispersione di *droplet*. La CPAP non svolge attivamente alcuna forma di "lavoro respiratorio", ma è in grado di ridurre quello del paziente, migliorando la *compliance* del sistema toraco-polmonare, aumentando la quota di alveoli ventilabili e riducendo il grado di ipossiemia anche in casi refrattari all'ossigenoterapia standard. Il ricorso alla CPAP è quindi indicato per i pazienti emodinamicamente stabili, con sensorio integro, dinamica respiratoria conservata, FR

≥ 28 bpm, non responsivi all'O₂-standard.

Nei pazienti ipossiemicici con COVID-19 vi è stato spesso il dibattito tra utilizzo della CPAP e della pressione di supporto. Nel paziente dispnoico con elevato carico dei muscoli respiratori è preferibile l'applicazione di un supporto inspiratorio piuttosto della sola CPAP. In questi casi il supporto respiratorio non aumenta significativamente il volume corrente (*tidal volume* - Vt), ma riduce lo sforzo dei muscoli respiratori senza aumentare la pressione transpolmonare e il possibile danno indotto dalla ventilazione meccanica.

La sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS) che ritroviamo nella polmonite da COVID-19 ha una caratteristica in comune con tutte le altre ARDS, cioè la riduzione della capacità funzionale residua (*functional residual capacity* - FRC). Tanto maggiore è la riduzione della FRC, tanto maggiore è la riduzione della *compliance*, cioè della "distensibilità" del polmone. A essere precisi, sarebbe più corretto pensare non a un polmone diventato "più rigido",

bensi a un polmone diventato “più piccolo”. Il concetto di *baby lung* deriva dalle immagini TC che dimostrano che, nella maggior parte dei pazienti con danno polmonare acuto/sindrome da *distress* respiratorio, il tessuto normalmente aerato ha le dimensioni del polmone di un bambino di 5-6 anni (300-500 g di tessuto aerato). La *compliance* si correla in maniera lineare alle dimensioni del *baby lung*, suggerendo che il polmone, nella sindrome da *distress* respiratorio acuto, abbia un’elasticità intrinseca in sostanza normale. Il *baby lung* è un concetto squisitamente funzionale: in posizione prona, infatti, c’è la sua ridistribuzione dalle regioni ventrali a quelle dorsali, con un incremento delle aree ventilabili, un miglioramento dell’ossigenazione e, conseguentemente, della sopravvivenza.

In corso di ventilazione meccanica, è facile indurre danni (*ventilator induced lung injury* - VILI); questi non sono correlati tanto all’impiego di un alto Vt, quanto al suo rapporto con il *baby lung* (Vt/*baby lung*); più piccolo è il *baby lung* (cioè le aree reclutabili), maggiore il rischio di impiegare una ventilazione potenzialmente dannosa. Da qui il razionale a un approccio ventilatorio “protettivo”: l’applicazione di una PEEP, che espande il *baby lung*, permette di distendere maggiormente le unità alveolari già aperte e di reclutarne di nuove.

Per “ventilazione protettiva” si intende l’impiego di Vt bassi (al massimo 7 ml/kg di peso ideale) e pressioni di *plateau* (Pplat) basse (meno di 30 cmH₂O), con qualsiasi modalità ventilatoria. È una delle strategie per ridurre le complicanze iatrogene della ventilazione, nonché la mortalità dei pazienti. Tuttavia, il pur basso Vt che applichiamo, si distribuisce solo alle zone areate; quindi, maggiore è la percentuale

di polmone non areato, maggiore è l’iperdistensione (*strain*) delle zone ventilate. Le forze di stress tangenziale possono determinare la liberazione di diverse citochine proinfiammatorie, con amplificazione della sindrome da disfunzione multiorgano. L’impiego di bassi Vt, inoltre, potrebbe non essere in grado di “ri-aprire” queste aree. Infatti, ogni qual volta la ventilazione alveolare si riduce (per riduzione del Vt o della frequenza respiratoria), la pressione media delle vie aeree si riduce e il polmone tende a collapsare. Maggiore è la riduzione della ventilazione, maggiore risulta essere il collasso e il peso del polmone (atelettasia gravitazionale). Si è cercato di ovviare a tale fenomeno tramite l’impiego di elevati valori di PEEP, che siano in grado di “mantenere aperto” il polmone (*open lung strategy*).

L’impiego di elevati valori di PEEP è controverso; da un lato migliora l’ossigenazione e riduce lo stress da distensione alveolare, ma dall’altro provoca effetti collaterali, sia emodinamici, quali la riduzione del ritorno venoso (per incremento della pressione pleurica), che parenchimali, quali la sovraddistensione alveolare (barotrauma) e la rottura di unità alveolari. L’incremento della pressione nel circolo polmonare a esso conseguente, con danno vascolare da distensione (*shear stress*), è un altro fattore di stimolo sulle cellule endoteliali, causa di edema polmonare.

Le manovre di pronazione/supinazione hanno un razionale nel concetto stesso di *baby lung*, e vengono effettuate per migliorare l’ossigenazione con l’incremento del volume polmonare e la riduzione delle atelettasie. Queste manovre, seppur di facile effettuazione e con pochissimi effetti collaterali, sono efficaci nella maggior parte dei soggetti con ARDS COVID-relata, purché in fase precoce.

In caso di mancato miglioramento o peggioramento dell'ossigenazione, di una $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg in assenza di ipercapnia cronica, dispnea grave, deterioramento dello stato di coscienza o grave instabilità emodinamica, è fondamentale provvedere a intubazione orotracheale il più precocemente possibile, con tecnica a sequenza rapida, per ridurre al minimo il rischio di contagio da parte del personale sanitario esposto all'aerosolizzazione e di gravi desaturazioni a cui può andare incontro il paziente.

Infatti, come in tutte le forme di ARDS moderata-grave, la NIV deve essere sospesa tempestivamente se non si ha un rapido ed evidente miglioramento di dispnea e ipossiemia, se persiste l'utilizzo dei muscoli accessori della ventilazione e se il Vt ottenuto è elevato (approssimativamente > 10 ml/kg di peso ideale). Questo sarebbe l'ideale in un "mondo perfetto", ovvero quando non sia critica la disponibilità di

accesso alla Terapia Intensiva e alla ventilazione invasiva.

Bibliografia di riferimento

- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri-Italian Thoracic Society (AIPO-ITS), Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale (METIS). *La gestione della malattia COVID-19, Documento di indirizzo AIPO-ITS/METIS*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni, 2020.
- DI GIACINTO I, GRASSELLI G, MAGGIORE SM, ET AL. *Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19. Raccomandazioni per la gestione del paziente critico COVID-19*. Roma: Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), 2020.
- PIERVINCENZI E, RANIERI VM, MOLLIKA C. *ARDS e danno polmonare da ventilazione meccanica: recenti acquisizioni terapeutiche*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2017;32:139-47.
- RELLO J, BELLIATO M, DIMOPOULOS MA, ET AL. *Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium*. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:723-30.
- World Health Organization (WHO). *Clinical management of COVID-19: interim guidance*. 27 May 2020.

F&P

myMask

Un vero
aiuto nel
momento
del bisogno



Fisher & Paykel
HEALTHCARE



F&P myMask è l'APP nata per facilitare l'utilizzo delle maschere Fisher & Paykel.

Una **guida semplice** con video passo-passo che offre un accesso rapido alle istruzioni per il corretto **posizionamento** della maschera, le **regolazioni** di precisione, la **pulizia** quotidiana e la pulizia settimanale di tutte le sue parti esplicando nel dettaglio le modalità di **smontaggio** ed **assemblaggio**.

Non richiede registrazione ed è scaricabile dagli store digitali



www.fphcare.com

L'epidemia da svapo in adolescenza

Nuove sfide per il pediatra

Maria Elisa Di Cicco¹
Renato Cutrera²

Tra le tante conseguenze della pandemia da SARS-CoV-2 c'è l'aver letteralmente spazzato via quelli che erano i temi di attualità in ambito medico nel 2019. In particolare, colpisce come da un giorno all'altro, o quasi, si sia smesso di parlare dell'epidemia di polmonite chimica con insufficienza respiratoria grave legata all'utilizzo delle sigarette elettroniche (EC) che tanto clamore aveva suscitato in quel periodo negli Stati Uniti, con più di 2.800 ricoveri e 60 decessi al febbraio 2020, per lo più in giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 34 anni. A ogni modo, questa condizione, denominata poi EVALI (*e-cigarette or vaping use-associated lung injury*), seppur quasi esclusivamente legata all'impiego di liquidi per EC contenenti tetraidrocannabinolo e vitamina E acetato, ha fatto accendere i fari sulla potenziale pericolosità

Per la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

¹ Sezione di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, A.O.U. Pisana, Pisa
maria.diccco@unipi.it

² U.O.C. di Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

delle EC e degli altri dispositivi elettronici per l'erogazione della nicotina (ENDS).

La EC è arrivata sul mercato europeo circa 15 anni fa. È stata proposta dall'industria come dispositivo utile per smettere di fumare e innocuo rispetto alla sigaretta tradizionale (ST) in quanto lo svapo (il fumo prodotto dal dispositivo) risulta privo dei composti generati dalla combustione del tabacco. Questa idea, ormai radicata nella popolazione, ne ha sostenuto il successo, con un *trend* di vendite in continua crescita in tutto il mondo.

Purtroppo, negli ultimi anni stiamo assistendo a una vera e propria epidemia nell'uso di questi *device* da parte degli adolescenti, anche a causa di strategie di *marketing* sempre più aggressive e pensate proprio per i più giovani. Dati tratti dalla National Youth Tobacco Survey dimostrano che negli Stati Uniti nel 2020 ben il 19,6% degli studenti della *high school* e il 4,7% degli studenti della *middle school* hanno utilizzato una EC nei 30 giorni precedenti l'intervista: dati analoghi giungono da molti altri Paesi del mondo, incluso il nostro. I motivi che spingono i ragazzi a

provare le EC, così come le ST, sono sempre gli stessi, ovvero la curiosità e la voglia di imitare i compagni. Gli adolescenti, però, hanno un cervello più sensibile alle proprietà farmacologiche della nicotina e quindi possono sviluppare più facilmente dipendenza rispetto agli adulti: non a caso, quanto più precoce è il consumo di tabacco, tanto più bassi sono i tassi di successo nella cessazione. Per quanto riguarda le EC, è noto che il loro utilizzo è associato a un maggior rischio di diventare consumatori anche di ST (effetto *gateway*), al punto che gli adolescenti che non hanno mai utilizzato le ST, ma hanno provato almeno una volta le EC, hanno un rischio 3-4 volte maggiore di iniziare a fumare le ST. Inoltre, la disponibilità di numerosi aromi per i liquidi delle EC incentiva il primo utilizzo negli adolescenti, accentuando la percezione che non siano dannose, e, proprio grazie agli aromi, è possibile ridurre la sensazione di asprezza che si sperimenterebbe invece con il solo uso di nicotina.

Tuttavia, un numero di studi in costante crescita ha dimostrato che i liquidi per EC e lo svapo possono contenere sostanze tossiche e/o irritanti per le vie aeree, soprattutto se riscaldati a elevata temperatura, mentre alcuni aromi sono potenzialmente dannosi di per sé. Per esempio, l'inalazione ripetuta del diacetile (2,3-butanedione), che è uno dei composti chimici più rappresentati negli aromi per EC e in particolare in quelli che ricordano il burro o i dolci, è stata dimostrata essere causa di una bronchiolite obliterante nei lavoratori delle ditte di *pop-corn* per microonde (*pop-corn worker's lung*). Altri aromi, invece, contengono allergeni noti come la cinnamaldeide (aroma cannella), eugenolo (aroma chiodi di garofano), benzaldeide (aromi fruttati). Sebbene queste

sostanze, compresi i solventi dei liquidi (glicole propilenico e glicerina vegetale), siano generalmente riconosciute come sicure dalla Food and Drug Administration (FDA) e utilizzate ampiamente nell'industria alimentare e cosmetica, è necessario sottolineare che i loro effetti, se inalate ripetutamente, sono ancora solo parzialmente noti. Non sono secondari i rischi legati all'esplosione del dispositivo in caso di malfunzionamento o errato utilizzo, con conseguenti ustioni da fiamma, chimiche e ferite da esplosione, e quelli relativi all'avvelenamento per ingestione accidentale dei liquidi, soprattutto nei bambini in età prescolare. Da non sottovalutare anche la possibilità per l'utilizzatore di aggiungere ai liquidi marijuana, metamfetamine e altre sostanze stimolanti. Inoltre, per quanto riguarda l'efficacia di questi *device* per interrompere l'abitudine al fumo, le evidenze scientifiche sono a oggi contrastanti, dal momento che qualche studio ne dimostra l'efficacia mentre altri dimostrano come tendano invece a perpetuare la dipendenza e a incoraggiare l'uso duale.

Per quanto riguarda gli effetti dello svapo sulla salute respiratoria, studi eseguiti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato come lo svapo possa stimolare la flogosi a livello della mucosa bronchiale, causare iperreattività bronchiale e ridurre le difese dell'ospite, aumentando la suscettibilità alle infezioni (Tabella 1). I dati in età pediatrica sono ancora molto scarsi, e prevalentemente legati a studi *cross-sectional* basati su *survey* che hanno coinvolto migliaia di studenti adolescenti dimostrando un'associazione tra l'utilizzo delle EC e la prevalenza di sintomi *self-reported* riferibili a bronchite cronica o asma negli utilizzatori rispetto ai non utilizzatori, insieme a un incremento del rischio di assenza scolastica a causa dei

	Alterazione del battito ciliare
	Alterazione della funzione dei neutrofil e dei macrofagi
	Alterazione dell'espressione dei geni deputati alla difesa dell'ospite
	Reclutamento di diversi tipi di cellule immunitarie nella sede esposta
	Effetto citotossico diretto
	Ridotta sensibilità del riflesso della tosse
	Promozione del danno tissutale polmonare mediato dalle proteasi
	Alterato funzionamento del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica con conseguente aumento della viscosità del muco
	Incremento di: iperreattività bronchiale, resistenza delle vie aeree, secrezione di citochine proinfiammatorie, stress ossidativo

Tabella 1. Principali effetti dello svapo sulla mucosa respiratoria, documentati *in vitro* e/o *in vivo*.

sintomi. Inoltre, sebbene le evidenze siano ancora scarse, a oggi non si può escludere la possibilità di effetti sulla salute legati all'esposizione di seconda e terza mano al fumo elettronico, in quanto in studi sperimentali è stato dimostrato che l'utilizzo di questi *device* provoca un aumento di PM_{2,5}, PM₁₀, nicotina e composti organici volatili nell'aria *indoor*, così come la presenza di tracce di nicotina e particolato sulle superfici esposte allo svapo e sintomi da irritazione oculare, nasale e faringea, con incremento della cotinina nelle urine in adulti esposti allo svapo in condizioni standardizzate. Anche per quanto riguarda le conseguenze dello svapo nel lungo periodo non è al momento possibile esprimersi in un senso o in un altro: in ogni caso, alcuni studi hanno dimostrato la presenza di cancerogeni nello svapo e negli *e-liquid*, e tale dato suggerisce quindi prudenza. Infine, non sono noti gli effetti dell'esposizione allo svapo in gravidanza, anche se quanto

meno la presenza di nicotina in questi prodotti suggerisce di sconsigliarne l'uso per i noti effetti nocivi sul feto.

Oggi, finalmente, le Istituzioni stanno prendendo coscienza del fenomeno e dei relativi rischi per la salute e stanno iniziando a introdurre via via leggi più stringenti sulla vendita e sul *marketing* di questi prodotti, nonché sulla possibilità di utilizzarli in ambienti chiusi. Anche le Società Scientifiche stanno iniziando a prendere posizione: segnaliamo, tra le altre iniziative, quella del Forum of International Respiratory Societies (FIRS), fondato da Società Scientifiche impegnate nell'ambito delle malattie respiratorie, che, nel 2018, ha rilasciato delle raccomandazioni che comprendono strategie che possono essere adottate a livello legislativo per ridurre la diffusione degli ENDS tra i giovani e che sono riportate in Tabella 2.

In questo contesto è il pediatra a rivestire un ruolo cruciale di *counselor*, di cui dovrebbe essere sempre più consapevole, avendo

-  Per proteggere i ragazzi, è indispensabile considerare le EC alla stregua degli altri prodotti contenenti tabacco e regolamentarle in quanto tali, anche e soprattutto dal punto di vista della tassazione. La dipendenza da nicotina e i suoi effetti avversi nei giovani non devono essere sottostimati
-  Tutte le nazioni dovrebbero vietare la vendita di EC agli adolescenti, poiché in questa fascia di età il cervello è in continuo sviluppo e per questo è particolarmente sensibile alla dipendenza da nicotina
-  Regolamentare le campagne promozionali e impedire le pubblicità di EC nei media accessibili ai ragazzi
-  Vietare la vendita di liquidi per le EC aromatizzati, in quanto responsabili di un più alto tasso di sperimentazione delle EC fra i giovani
-  Proibire l'uso delle EC nei locali chiusi, nei parchi pubblici e in tutti i luoghi frequentati da bambini e adolescenti, per ridurre al minimo la loro esposizione passiva a nicotina e a composti chimici potenzialmente dannosi
-  Anche se i rischi per la salute sono sempre più riconosciuti, è indispensabile continuare la ricerca sulle EC, per capire meglio gli effetti fisiologici e quelli dannosi
-  Per capire meglio la portata del fenomeno e la minaccia che l'uso di tabacco costituisce per la salute dei giovani è importante attuare una continua sorveglianza e condurre sondaggi sull'uso delle ST e delle EC nei diversi Paesi e nelle differenti regioni

Tabella 2. Raccomandazioni per ridurre la diffusione degli ENDS tra i giovani, rilasciate nel 2018 dal Forum of International Respiratory Societies - FIRS (mod. da Ferkol TW et al.).

oggi un duplice compito: prevenire il tabagismo educando i propri pazienti sui rischi e le conseguenze del fumo e individuare i pazienti e i familiari che già fumano o che sono esposti a fumo per fornire aiuto e supporto nel trattamento della dipendenza. Questi temi dovrebbero far parte della formazione medica, con acquisizione di conoscenze di base durante il percorso di studi, così come dovrebbero essere garantiti programmi di educazione continua per fornire ai medici i mezzi e le strategie per fronteggiare questa nuova epidemia. Considerando la diffusione degli ENDS nella popolazione, è importante che ciascuno si impegni per aggiornarsi sul tema ed educare i propri pazienti, spiegando loro, tra le altre cose, il principio naturale secondo il quale i polmoni sono fatti per respirare aria pulita e non “livelli ridotti di sostanze tossiche e cancerogeni”.

Bibliografia di riferimento

- BECKER TD, RICE TR. *Youth vaping: a review and update on global epidemiology, physical and behavioral health risks, and clinical considerations.* Eur J Pediatr 2022;181:453-62.
- DI CICCIO M, SEPICH M, RAGAZZO V, ET AL. *Potential effects of e-cigarettes and vaping on pediatric asthma.* Minerva Pediatr 2020;72:372-82.
- DI CICCIO M, SEPICH M, BENI A, ET AL. *How e-cigarettes and vaping can affect asthma in children and adolescents.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2022;22: 86-94.
- FARBER HJ, CONRADO PACHECO GALLEGO M, GALIATSATOS P, ET AL. *Harms of electronic cigarettes: what the healthcare provider needs to know.* Ann Am Thorac Soc 2021;18:567-72.
- FERKOL TW, FARBER HJ, LA GRUTTA S, ET AL.; Forum of International Respiratory Societies. *Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies.* Eur Respir J 2018;51:1800278.
- GRIGG J. *Tobacco control and the ERS: new problems and old foes.* Eur Respir J 2021;57:2003499.
- WILLIS TA, SONEJI SS, CHOI K, ET AL. *E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies.* Eur Respir J 2021;57:19018155.

Farmacovigilanza: perché segnalare le reazioni avverse a farmaci e vaccini?

Maria Concetta Bilancio
Olivia Leoni

Definizione di Farmacovigilanza

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la Farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica grazie a identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi correlati all'uso dei medicinali. Secondo la più recente definizione normativa (Regolamento UE N. 1235/2010, Direttiva 2010/84/UE), una reazione avversa da farmaco è una reazione nociva e non voluta conseguente all'uso di un farmaco, incluse le reazioni avverse dovute a sovradosaggio, uso improprio, abuso, errori medici, uso al di fuori delle condizioni autorizzate dagli Enti predisposti per patologia, popolazione o posologia (uso *off-label*) ed esposizione per motivi professionali¹.

Il principale strumento della Farmacovigilanza è la segnalazione "spontanea" delle sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (*adverse drug reaction* - ADR), ossia la descrizione degli eventi medici osservati in seguito all'uso di un medicinale (farmaco/

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia (CRFV), Milano, olivia_leoni@regione.lombardia.it

vaccino) che tuttavia non sono necessariamente correlati o provocati dal medicinale stesso. Essa contribuisce alla valutazione continua del profilo rischio-beneficio di un medicinale nelle reali condizioni di impiego. Infatti, è noto che le sperimentazioni cliniche *pre-marketing* sono effettuate in condizioni "ideali", cioè su soggetti selezionati poco rappresentativi della popolazione generale che sarà esposta al trattamento dopo la commercializzazione. Inoltre, la limitata durata delle sperimentazioni cliniche spesso non è sufficiente a individuare ADR tardive o correlate a un'assunzione cronica del medicinale.

La Farmacovigilanza in Italia

Il sistema italiano di Farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR effettuate da operatori sanitari e cittadini. L'AIFA, in stretta collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), coordina il monitoraggio e la valutazione continua dei dati di sicurezza sui medicinali

in base ai quali, in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA), può adottare decisioni regolatorie quali per esempio ritiro o sospensione dal commercio del medicinale, modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Oltre a coordinare le attività di segnalazione "spontanea", l'AIFA promuove e finanzia progetti di Farmacovigilanza "attiva" sul territorio nazionale, d'intesa con le Regioni e i CRFV, che coinvolgono diversi attori del "sistema salute" con lo scopo di aumentare le conoscenze su sicurezza e uso appropriato dei medicinali. I progetti realizzati in Lombardia a partire dal 2007 hanno cercato di coniugare l'esigenza di stimolare la segnalazione delle ADR con la valutazione, tra pari, dell'appropriatezza degli interventi terapeutici, sviluppando argomenti che hanno spaziato dalla Farmacovigilanza propriamente detta, all'appropriatezza d'uso dei medicinali, al rischio clinico. Il taglio dei progetti è in questo senso innovativo e salda una separazione tra Farmacologia e pratica clinica, determinando effetti di miglioramento non solo sul sistema di Farmacovigilanza ma anche sull'intero percorso di presa in carico assistenziale dei pazienti. Tra queste ricadute ricordiamo: la maggiore sensibilizzazione al rischio di ADR, la creazione di una "rete collaborativa" tra clinici e diversi operatori coinvolti nei percorsi di prevenzione, diagnosi e terapia inerenti patologie iatrogene (per esempio, gravi lesioni cutanee) o *setting* assistenziali specifici (come Pronto Soccorso) o sottopopolazioni fragili (età pediatrica e anziana); la formazione di personale adde- to alla Farmacovigilanza quali i *monitor* di progetto. La Tabella 1 sintetizza i progetti di Farmacovigilanza attivi in Lombardia, finanziati con fondi 2012-2014, cui partecipa la quasi totalità degli Enti sanitari lombardi coordinati da un Ente capofila.

Perché è importante segnalare?

Le segnalazioni spontanee di sospette ADR, provenienti dall'ampio contesto di utilizzo dei medicinali nella pratica clinica, costituiscono la principale fonte di informazioni per rilevare un potenziale segnale di allarme sulla sicurezza del prodotto, vale a dire "un'informazione che suggerisce una nuova potenziale associazione causale, o un nuovo aspetto di una associazione nota tra un medicinale e un evento o gruppo di eventi, che è ritenuta essere sufficientemente possibile da giustificare ulteriori approfondimenti". Poiché la segnalazione deriva da un "sospetto" di correlazione (non è mai richiesta la certezza!), sono necessarie successive valutazioni dei dati con metodi standard: la singola segnalazione viene validata dal Responsabile Locale di Farmacovigilanza dell'Ente sanitario di riferimento (RLFV) per completezza, congruità dei dati e attribuzione di codifiche nell'inserimento nella RNF, mentre il rapporto di causalità medicinale-evento viene definito dal CRFV (con algoritmi specifici). Successivamente, i potenziali segnali di sicurezza vengono analizzati ogni semestre da AIFA insieme ai CRFV valutando i dati della RNF sia in termini quantitativi (secondo un criterio di disproporzionalità degli eventi rispetto all'atteso) sia qualitativi sui singoli casi (*case by case*). La *signal detection* rappresenta la fase iniziale del processo di *signal management*² che può portare all'adozione di misure regolatorie a livello europeo.

Il CRFV lombardo ha collaborato attivamente all'individuazione di numerosi segnali, alcuni identificabili come "nuovi" (per esempio, osteonecrosi della mandibola da bifosfonati, ipomagnesiemia e impotenza da inibitori di pompa protonica) altri già noti e conseguenti a uso inappropriato (per esempio, per sovradosaggio le ADR neurologiche e cardiache da oxatamide in età pediatrica, le ADR

TIPOLOGIA PROGETTO	TITOLO PROGETTO	ENTE CAPOFILA
Progetti regionali	<i>Bioreward</i>	Monitoraggio di sicurezza ed efficacia di biosimilari e altri farmaci non bio-equivalenti (ASST Santi Paolo e Carlo, Milano); prevenzione del rischio di interazioni farmacologiche in politerapia (ATS Brianza, Monza); implementazione della Raccomandazione ministeriale sulla riconciliazione terapeutica nei percorsi di cura ospedalieri (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano); sclerosi multipla (ASST Spedali Civili di Brescia)
	<i>Professione WEB Reporter</i>	Promozione della segnalazione <i>web-based</i> di ADR e dell'aderenza al trattamento attraverso le farmacie territoriali (ATS Insubria, Varese)
	<i>Cronicità Si Cura</i>	Implementazione della sicurezza e della appropriatezza nei percorsi terapeutici in una popolazione ad alto rischio (ASST Melegnano-Martesana, Melegnano - MI)
Progetti multiregionali con Lombardia capofila	<i>MEAP 3.0</i>	Integrazione ospedale-territorio nelle popolazioni a rischio (ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano)
	<i>FARVIGRAL</i>	Farmaci in gravidanza e allattamento (ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo)
	<i>FARO</i>	Farmacovigilanza in ospedale (ASST Spedali Civili di Brescia, ASST Vimercate, Monza-Brianza)
	<i>GRESIF</i>	Gravi reazioni sistemiche da ipersensibilità a farmaci (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano)
Progetti multiregionali con Lombardia partecipante	<i>CESIT</i>	Valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori nei pazienti trapiantati (CRFV)
	<i>VALORE</i>	Valutazione <i>post-marketing</i> del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici <i>originator</i> e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica e oncematologica (CRFV)
	<i>Vigifarmacovax</i>	Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino (per CRFV: ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano)

Tabella 1. Sintesi dei progetti di Farmacovigilanza attivi in Regione Lombardia (fondi di finanziamento: 2012-2014).

ematologiche da methotrexate negli adulti). È importante rivalutare periodicamente con dati aggiornati anche segnali già noti, in quanto ciò consente di aggiornare il profilo di sicurezza anche rispetto ad altri medicinali della stessa classe terapeutica o di classi con il medesimo uso clinico, di individuare condizioni predisponenti, popolazioni a maggior rischio, meccanismi di insorgenza, e di sensibilizzare operatori sanitari e popolazione generale a mantenere elevata nel tempo la percezione di un rischio conosciuto oltre che a impiegare il prodotto in modo appropriato.

Alcuni richiami sulle modalità di segnalazione

Come evidenziato nei paragrafi precedenti, il sistema di Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la Comunità: cittadini, pazienti, medici, altri operatori sanitari (farmacisti, infermieri, etc.), aziende farmaceutiche, Istituzioni.

La segnalazione può essere effettuata sia da cittadini che da operatori sanitari secondo modalità e tempistiche riassunte di seguito. Per approfondimenti si rimanda al sito istituzionale di AIFA³.

Le modalità di segnalazione sono: direttamente *online* sul sito VigiFarmaco (www.vigifarmaco.it) seguendo la procedura guidata compilando la scheda di segnalazione (diversa per operatore sanitario e per cittadino) reperibile sul sito di AIFA⁴, da inviare al RLFV della struttura sanitaria di appartenenza via e-mail o fax.

La segnalazione viene quindi registrata e/o validata dal RLFV nella RNF, che a sua volta è connessa alla banca dati europea EudraVigilance dell'EMA.

Affinché la segnalazione possa essere considerata valida per consentire al CRFV di attribuire un nesso di causalità, è necessario che sia compilata con almeno quattro requisiti mi-

nimi, cioè la presenza di: un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa e un farmaco sospetto.

Il Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 ha ribadito le tempistiche della segnalazione⁵:

- ▶ entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza;
- ▶ 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

Farmacovigilanza ed emergenza COVID-19

Il 27 dicembre 2020 ha avuto inizio in Italia la campagna vaccinale contro il COVID-19 e si è avviata contestualmente la segnalazione di sospette ADR a tali vaccini, da parte sia di operatori sanitari sia di cittadini, che al momento rappresentano circa il 27% dei segnalatori totali. L'elevata partecipazione al sistema di Farmacovigilanza sulla tematica ha portato nel 2021 a un aumento del numero totale di segnalazioni rispetto agli anni precedenti, di cui l'83% per sospetti eventi da vaccini mentre la quota restante da farmaci (Figura 1). La Lombardia contribuisce con 26.348 segnalazioni (di cui l'80% da vaccino), collocandosi in valore assoluto al primo posto in Italia per numero di segnalazioni (il 16% sul totale delle italiane).

L'informazione in Farmacovigilanza: note informative importanti e report di sicurezza

L'AIFA, anche in collaborazione e per il tramite dei CRFV, garantisce un'informazione indipendente sulla sicurezza dei medicinali attraverso diversi strumenti, tra cui le note informative importanti e i *report* periodici di sicurezza.

Le prime sono comunicazioni tempestive concordate con EMA, indirizzate agli operatori sanitari, inerenti al profilo di sicurezza di

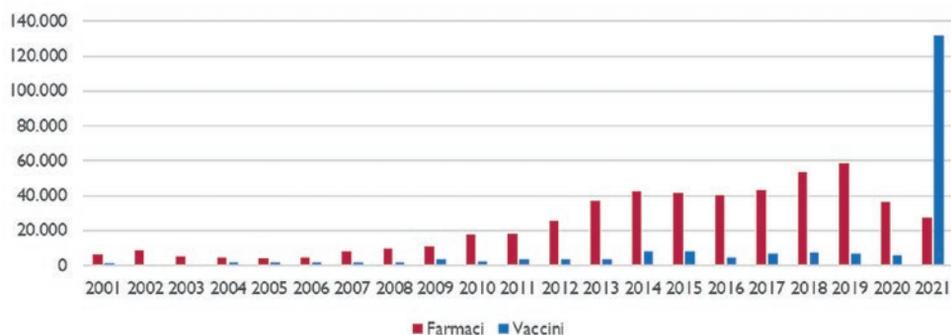


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospetta ADR in Italia registrate nella RNF dal 2001 al 2021, divise per farmaci e vaccini.

farmaci o vaccini: nuove ADR, popolazioni a rischio, raccomandazioni e precauzioni d'uso, etc.

I *report* periodici sono redatti da AIFA in collaborazione con i CRFV e illustrano i dati di segnalazione e i risultati delle analisi di associazione medicinale-evento.

È di recente pubblicazione il *Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 (27/12/2020 - 26/12/2021)* di AIFA, che riporta un tasso di segnalazione complessivo di 109 ogni 100.000 dosi con prevalenza di eventi non gravi (83%) come febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari o articolari, dolore in sede di iniezione⁶.

A livello regionale il CRFV della Lombardia pubblica *report* periodici sulle segnalazioni di sospette ADR a farmaci e vaccini inserite nella RNF dalle strutture sanitarie, che rivelano in genere andamenti analoghi a quelli nazionali e un elevato livello di partecipazione al sistema di Farmacovigilanza, soprattutto grazie all'attività di supporto effettuata nelle strutture dai RLFV e anche attraverso la partecipazione a progetti di Farmacovigilanza.

In conclusione, ribadiamo agli operatori sanitari e all'intera Comunità quanto sia importante partecipare al sistema di segnalazione quale strumento imprescindibile per identificare e prevenire gli effetti avversi a

medicinali tutelando la salute pubblica. La compilazione della scheda in modo quanto più completo e coerente rappresenta la base del sistema: non è un mero assolvimento burocratico avulso da contenuti tecnico-scientifici e da ricadute nella pratica clinica anche una singola "buona" segnalazione può rappresentare la base di un segnale di allarme!

Bibliografia

- 1) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Farmacovigilanza*. <https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza1>
- 2) Heads of Medicines Agencies (HMA), European Medicines Agency (EMA). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management (Rev 1)*. 9 October 2017.
- 3) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza*. Aggiornamento marzo 2021.
- 4) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Moduli di segnalazione di reazioni avverse*. <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>
- 5) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Farmacovigilanza: normativa*. <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza>
- 6) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, 27/12/2020 - 26/12/2021*. Febbraio 2022.

Sicurezza ed efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave dell'anziano

Gabriele Seminara
Stefania Principe
Nicola A. Scichilone

L'asma nell'anziano

L'asma è una malattia infiammatoria cronica che colpisce più di 300 milioni di persone in tutto il mondo, con un 10% di forme gravi, e spesso incontrollate, di malattia. È stato stimato che la prevalenza dell'asma nella popolazione più anziana non differisce da quella delle popolazioni più giovani. L'importanza di riconoscere l'asma come una malattia che si presenta anche nella popolazione anziana è giustificata dal fatto che il tasso di mortalità è più alto in questa fascia di età.

L'asma in età avanzata sembra rappresentare un fenotipo specifico caratterizzato da una più grave e persistente ostruzione delle vie aeree, spesso meno percepita, un'infiammazione delle vie aeree di tipo misto e frequenti comorbidità. La gestione ottimale dell'asma nella popolazione anziana ha storicamente ricevuto scarsa attenzione, proba-

bilmente a causa della complessità di questa patologia. Questa condizione è caratterizzata da un peggioramento generale della qualità della vita e la mortalità legata all'asma, nei soggetti di età superiore ai 65 anni, è in aumento. Le linee guida Global Initiative for Asthma (GINA) sottolineano chiaramente che il trattamento dell'asma nelle popolazioni anziane è complicato da diversi fattori, come l'aumento del numero di comorbidità e dei loro sintomi, nonché dei trattamenti associati, insieme a una ridotta coordinazione nell'uso dell'inalatore causata soprattutto dal calo della percezione sensoriale. Per queste ragioni, il trattamento farmacologico dell'asma nelle persone anziane deve essere scelto con attenzione e correttamente. La popolazione anziana è suscettibile agli effetti collaterali dei farmaci ed è anche maggiormente predisposta alle interazioni tra i farmaci.

L'asma necessita di corticosteroidi inalatori ad alte dosi (ICS) e di β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e, nonostante questo trattamento, può rimanere sintomatico. Ciò aumenta il rischio di esacerbazioni

gravi e frequenti, di ricoveri in ospedale e comporta costi sanitari elevati. L'asma grave comprende diversi fenotipi che possono avere differenti risposte al trattamento. Tra questi, il fenotipo eosinofilo descrive una condizione di propensione alle esacerbazioni e predisposizione all'instabilità dei sintomi con riduzione della funzione polmonare; per questo motivo, la maggior parte dei nuovi trattamenti biologici ha come *target* l'infiammazione eosinofila.

L'interleuchina-5 (IL-5) è il principale mediatore della cascata infiammatoria nell'asma eosinofilo. La IL-5 esercita i suoi effetti legandosi in modo specifico alla catena alfa del recettore della IL-5 (IL-5R) e agisce controllando lo sviluppo, la maturazione e l'attivazione degli eosinofili nel midollo osseo, così come la successiva mobilitazione e sopravvivenza. È stato ampiamente dimostrato che i trattamenti anti-IL-5, che causano una riduzione dell'eosinofilia, sono efficaci nei pazienti con asma grave e sintomi non controllati. Inibendo le vie infiammatorie coinvolte nell'attivazione degli eosinofili, che hanno un ruolo prominente nella risposta infiammatoria di tipo 2, questi farmaci offrono nuove terapie aggiuntive verso una più ampia popolazione di pazienti con asma grave che non rispondono o non sono completamente controllati dal trattamento tradizionale. È quindi fondamentale stabilire chi può beneficiare di questi approcci.

I trattamenti biologici per asma grave negli anziani

Gli studi più recenti sull'efficacia dei farmaci biologici hanno gradualmente considerato come eleggibile una popolazione composta da partecipanti di età superiore ai 65 anni. Tuttavia, è impossibile accertare nei singoli studi se, e in che misura, la risposta al trattamento biologico sia influenzata

dall'invecchiamento. Infatti, la proporzione di anziani negli studi randomizzati controllati (RCT) non è sufficiente per consentire la valutazione dell'efficacia e della sicurezza delle terapie anti-IL-5/IL-5R in partecipanti anziani. I dati sull'efficacia e sicurezza dei farmaci per l'asma nelle età più avanzate sono limitati perché questi pazienti sono spesso esclusi dagli studi clinici.

Come detto, non esistono in letteratura studi specificamente volti a esplorare il ruolo degli anticorpi monoclonali nell'asma grave dell'anziano, se non osservazioni indirette o *case report*. La conseguenza più importante della scarsa numerosità di studi clinici sull'asma in età geriatrica risiede nel fatto che si applicano su individui anziani, spesso con polipatologie e problematiche di interazione farmacologica e di aderenza alla terapia, strategie e modalità terapeutiche testate esclusivamente su popolazioni giovani. Recentemente, è stato pubblicato uno studio che si proponeva di valutare se l'efficacia degli anticorpi monoclonali (mAB) anti-IL-5/IL-5R potesse essere influenzata dall'età dei soggetti arruolati negli RCT; l'approccio della metanalisi è stato scelto per aumentare la precisione dell'effetto stimato dell'intervento e testare il ruolo dei fattori potenzialmente modificanti. In questa analisi, è stato esplorato se negli RCT che includono anche soggetti più anziani (di età superiore o uguale ai 65 anni) l'età potesse rappresentare un fattore indipendente in grado di influenzare l'impatto dei mAB anti-IL-5/mAB anti IL-5R sul rischio di esacerbazioni dell'asma e sulle variazioni della funzione respiratoria, espressa in termini di FEV₁.

Nello studio in questione, la rivisitazione della letteratura è stata eseguita sui principali database (Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov e EU

Clinical Trials Register) e il metodo *Patient, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) è stato utilizzato per sviluppare la strategia di ricerca. Su un totale di 34 studi sono stati ottenuti dati riferibili a 5.763 pazienti asmatici gravi (63,9% trattato con mAB anti-IL-5/IL-5R, 36,1% trattato con placebo). I pazienti con più di 65 anni erano il 9,62% (554 soggetti) (Tabella 1).

L'analisi di meta-regressione ha mostrato che l'età non modula l'efficacia dei mAB anti-IL-5/IL-5R contro il rischio di esacerbazione né nella popolazione generale (coefficiente -0,007; $p = 0,89$) né nei pazienti con alta conta di eosinofili nel sangue (coefficiente 0,075; $p = 0,30$). L'età non ha modulato l'efficacia dei mAB anti-IL-5/IL-5R rispetto alle variazioni del FEV₁ (coefficiente -7,15; $p = 0,190$), il punteggio dell'*Asthma Control Questionnaire* - ACQ (coefficiente -0,01; $p = 0,722$), il pun-

teggio del *St. George's Respiratory Questionnaire* - SGRQ (coefficiente -1,22; $p = 0,697$), il punteggio dell'*Asthma Quality-of-Life Questionnaire* - AQLQ (coefficiente -0,01; $p = 0,834$), il *Total Asthma Symptom Score* - TASS (coefficiente 0,05; $p = 0,354$), l'uso di glucocorticoidi orali (coefficiente -0,03, $p = 0,830$) e l'uso di β_2 -agonisti a breve azione (SABA) al bisogno (coefficiente 0,07; $p = 0,389$). Atopia, comorbilità, corticosteroidi orali e abitudine al fumo non hanno rappresentato significativi modificatori di effetto ($p > 0,05$) e, quindi, non sono stati fonte di distorsione.

Sicurezza ed efficacia

Riassumendo, l'asma nell'anziano è tutt'altro che raro e l'eterogeneità dell'espressione clinica è multidimensionale, ponendo problemi diagnostici e gestionali. Tra i fattori peculiari dell'asma nell'anziano, l'età di esor-

STUDI	N. PAZIENTI RANDOMIZZATI	FASCIA D'ETÀ	CONTA DEGLI EOSINOFILI NEL SANGUE	ESACERBAZIONE/ ANNO	FEV ₁ % PREDETTO
Mepolizumab					
ORTEGA E COLL. (2014)	576	12-81	290 ± 1.050	3,8 ± 2,7	59,3 ± 7,5
BEL E COLL. (2014)	135	16-74	250 ± 1.245 cell/ μ l	3,3 ± 3,4	59,6 ± 17,0
CHUPP GL E COLL. (2017)	556	≥12	234 (≥ 150 cell/ μ l) 186 (≥ 300 cell/ μ l)	2,9 ± 1,9	55,5 ± 14,4
Benralizumab					
BLEECKER E COLL. (2016)	1.205	12-75	390 Q4W 360 Q8W	2,9 ± 1,8 Q4W 2,8 ± 1,5 Q8W	57,4% ± 14,1 Q4W 56,1% ± 14,6 Q8W
FITZGERALD E COLL. (2016)	1.306	12-75	370 Q4W 400 Q8W	2,7 (1,9) Q4W 2,7 (1,4) Q8W	58,9% ± 14,8 Q4W 57,9% ± 14,9 Q8W
NAIR E COLL. (2017)	220	18-75	462 Q4W 437 Q8W	2,8 ± 2,0 Q4W 3,1 ± 2,8 Q8W	57,4 ± 18,0 Q4W 59,0 ± 17,9 Q8W
FERGUSON E COLL. (2017)	351	18-75	205	0,3 ± 0,8	69,7% ± 10,9
Reslizumab					
CASTRO E COLL. (2015)	489	12-75	696	1,9 ± 1,6	63,6 ± 18,6
BJERMER E COLL. (2016)	315	12-75	648	57%	70,4
CORREN E COLL. (2016)	496	18-65	281	66 (%)	66,8

Tabella 1. Sunto delle caratteristiche di base degli studi inclusi nell'analisi (mod. da Principe et al.). Q4W = ogni 4 settimane; Q8W = ogni 8 settimane.

dio costituisce uno dei principali determinanti del fenotipo asmatico, condizionando soprattutto la risposta alla terapia. La diffusione delle conoscenze sui meccanismi fisiopatologici e biologici dell'asma in questa fascia di età è fortemente auspicata. In questo contesto, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci biologici per l'asma grave non controllato ha portato all'esplorazione dei fattori che potrebbero influenzare la risposta al trattamento: a questo proposito, le alterazioni associate all'età potrebbero giocare un ruolo rilevante. La letteratura corrente consente di affermare che l'età non condiziona l'efficacia dei mAB anti-IL-5/IL-5R in RCT condotti in asmatici gravi eosinofili. Questo è vero quando si valuta la riduzione delle esacerbazioni e il miglioramento della funzione polmonare, così come i miglioramenti clinici e della qualità della vita. Pertanto l'uso di farmaci biologici in una popolazione caratterizzata da maggiore gravità e difficoltà al trattamento potrebbe migliorare fortemente gli esiti del trattamento dell'asma. È auspicabile che la popolazione asmatica delle fasce di età più avanzata, storicamente esclusa dall'arruolamento negli studi clinici, possa al pari delle popolazioni più giovani, beneficiare di farmaci di nuova generazione. Uno sforzo comune va infatti condotto per assicurare gli operatori sanitari di settore, il paziente e i suoi caregiver sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci biologici.

Bibliografia di riferimento

- BATTAGLIA S, BASILE M, SPATAFORA M, SCICILONE N. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? *Respiration* 2015;89:383-9.
- BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, ET AL.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- BJERMER L, LEMIERE C, MASPERO J, ET AL. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789-98.
- BLEECKER ER, FITZGERALD JM, CHANEZ P, ET AL.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
- CASTRO M, ZANGRILLI J, WECHSLER ME, ET AL. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
- CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, ET AL. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- CHUPP GL, BRADFORD ES, ALBERS FC, ET AL. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
- CORREN J, WEINSTEIN S, JANKA L, ET AL. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799-810.
- FERGUSON GT, FITZGERALD JM, BLEECKER ER, ET AL.; BISE Study Investigators. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:568-76.
- FITZGERALD JM, BLEECKER ER, NAIR P, ET AL.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021.* Fontana (U.S.A.): Global Initiative for Asthma, 2021.
- NAIR P, WENZEL S, RABE KF, ET AL.; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
- ORAKA E, KIM HJ, KING ME, CALLAHAN DB. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma* 2012;49:593-9.
- ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, ET AL.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
- PRINCIPE S, BENFANTE A, CALZETTA L, ET AL. Age does not affect the efficacy of anti-IL-5/IL-5R in severe asthmatics. *World Allergy Organ J* 2019;12:100081.

Gli *screening* quale strumento per prendere decisioni informate

Francesco S. Mennini

Lo *screening* è uno strumento utile per scoprire se le persone hanno maggiori possibilità di avere un problema di salute così da permettere ai *policy maker* di prendere decisioni informate e garantire ai cittadini/pazienti un accesso precoce alle cure più efficaci.

Lo *screening* può rilevare un problema in anticipo, prima che si manifestino i sintomi, può ridurre la possibilità di sviluppare una condizione o le sue complicanze, può prevenire alcuni decessi (per esempio, a seguito di aneurisma dell'aorta addominale, in caso di tumore dell'intestino, di tumore della mammella e del collo dell'utero, scoperta di noduli piccoli e asintomatici per il polmone, etc.). Lo *screening* è, quindi, un modo per identificare le persone apparentemente sane che potrebbero avere un rischio maggiore di una particolare condizione.

Questo forse è il problema. Essendo indirizzato a persone "sane" può essere visto come un costo e non come un investimento per il nostro sistema sanitario.

Presidente della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA), Roma, fmennini@uniroma2.it

Conseguentemente, prima di introdurre un programma di *screening* si impiega molto tempo in quanto si pensa di poter destinare le risorse verso altri interventi sanitari che non garantiscono il medesimo livello di efficacia e di efficienza ma che non richiedono investimenti che possono preoccupare i decisori che sono "attanagliati" da vincoli di bilancio inadeguati.

È proprio in questo contesto che l'*Health technology Assessment* (HTA) interviene così da fornire quelle evidenze, robuste, che possono informare correttamente i decisori in merito ai vantaggi, economici e sociali, di un corretto programma di *screening*. Gli studi di HTA hanno sottolineato i vantaggi legati, per esempio, alle procedure come colonscopia e mammografia, che consentono di raggiungere risultati diagnostici dall'elevata precisione, e in tempi più ristretti. Per il tumore al seno, per esempio, è stato riscontrato che la riduzione della mortalità è associata al numero totale di *screening* e che una diagnosi precoce è oggi sempre più frequente grazie ai programmi di *screening* effettuati con la mammografia nelle fasce di età raccomandate.



Ancora, si evidenzia un maggiore impatto delle procedure diagnostiche effettuando uno *screening* annuale già a partire dai 40 anni, piuttosto che riducendo l'intervallo tra l'effettuazione dei test diagnostici. Anche per il tumore al polmone una strategia di *screening* può garantire vantaggi sia in termini di salute che economici e sociali. La scoperta di noduli piccoli e asintomatici, per esempio, rappresenta i casi che si possono curare meglio, con terapie meno invasive e meno costose, accompagnate da una probabilità di guarigione molto buona.

Dalla maggiore attendibilità delle procedure di *screening*, quindi, deriva un aumento del numero dei pazienti diagnosticati. L'incremento della spesa per l'effettuazione di queste procedure viene comunque largamente compensato da una più efficiente allocazione delle risorse e, soprattutto, da una importante ed evidente riduzione dei costi, sia diretti che indiretti, nel medio-lungo periodo.

Un paziente diagnosticato tempestivamente potrà accedere anzitempo al percorso terapeutico e confidare, oltre che in un rallentamento della progressione della malattia, in un recupero, totale o parziale, della sua efficienza fisica e della capacità di

svolgere la propria attività lavorativa, con un miglioramento della produttività o, per converso, con una riduzione dei costi legati alla ridotta produttività.

In un contesto complesso e articolato in cui l'utilizzo delle tecnologie diagnostiche è fortemente connesso con i modelli organizzativi dello *screening*, l'assenza di una valutazione multidimensionale come quella della HTA, che lega l'efficacia ai costi, all'organizzazione oltre che agli impatti etici, sociali e giuridici, genera il rischio di introdurre gli *screening* in una maniera disomogenea e disarticolata nei diversi contesti regionali, riducendone la potenziale efficacia e creando differenze nella equità di accesso nelle diverse realtà territoriali, oltre che potenziali rischi di prestazioni inappropriate.

L'importanza della disostruzione bronchiale

Francesca Chiominto

La disostruzione bronchiale (DB) è una delle pratiche terapeutiche più utilizzate in Fisioterapia Respiratoria, essa viene applicata in presenza di alterazioni patologiche della *clearance* mucociliare, responsabile di un accumulo di muco all'interno dell'albero bronchiale e quando si verificano alterazioni dei meccanismi della tosse che ne impediscono l'espulsione.

La DB è quindi indicata nella bronchite cronica, bronchiectasie, fibrosi cistica, patologie neuromuscolari, cerebropatie gravi, decorso post-chirurgico.

La DB nasce negli anni Ottanta con la necessità di liberare dalle secrezioni i bambini affetti da fibrosi cistica, ma attualmente la sua applicazione si è estesa, sia nelle diverse patologie sia nel numero di metodiche utilizzate.

La DB determina un veloce ripristino di un'adeguata saturazione di ossigeno, riduce le riacutizzazioni dovute alle sovra-infezioni batteriche e consente una maggiore sopravvivenza nel caso di pazienti neuromuscolari¹.

La DB ha avuto un progressivo aumento del numero di tecniche e una maggiore tolleranza da parte del paziente anche grazie all'uso di *device* meno invasivi rispetto ad alcune tecniche manuali.

Tecniche di DB

Tra i primi approcci di DB troviamo il drenaggio posturale che in abbinamento alla posizione declive fatta assumere al paziente, vengono associate manovre di percussione e di vibrazione. In seguito sono state inserite tecniche come il drenaggio autogeno, la espirazione lenta totale a glottide aperta in decubito laterale (ELT-GOL) e la tosse guidata.

Ad affiancare queste tecniche manuali troviamo apparecchi come il *flutter* (ormai in disuso), l'*acapella*, il percussoriaire, che si basano sul meccanismo delle oscillazioni intrapolmonari, mentre nelle corazze e nei giubbini l'energia oscillatoria viene applicata dall'esterno (Figura 1). La pressione espiratoria positiva (PEP) trova un ampio utilizzo nella DB che garantisce la pervietà delle vie aeree durante l'espirazione e sposta distalmente il punto di egual pressione

U.O. di Pneumologia e Riabilitazione, Casa di Cura "Villa delle Querce", Nemi (RM), fchiominto76@gmail.com



Figura 1. Apparecchi con utilizzo di PEP.

prevenendo quindi il collasso delle vie respiratorie, facendo risalire le secrezioni attraverso il flusso espiratorio. Ad ampliare il corredo delle tecniche attualmente in uso vi è la tecnologia *vacuum* che è una tecnica basata sull'effetto Venturi.

Modalità di esecuzione delle diverse tecniche di DB

Il drenaggio posturale si fonda sull'ipotesi che la forza di gravità faciliti il trasporto di muco dalla periferia verso le vie aeree di maggior calibro; una volta individuata la zona da drenare il paziente viene posto sul decubito controlaterale favorendo la progressione delle secrezioni tramite le manovre di percussione e vibrazione, a seguire si chiede al paziente di eseguire la tosse. Tali procedure possono risultare fastidiose per il paziente.

Il drenaggio autogeno prevede una profonda concentrazione da parte del paziente che attraverso flussi espiratori sposta le secrezioni. Importante è un'ottima *compliance* del paziente.

L'ELTGOL prevede il posizionamento del paziente in decubito omolaterale

rispetto l'ingombro bronchiale, ciò determina una deflazione del polmone infralaterale che, sommata alla manovra di "spremitura", svolta passivamente dal fisioterapista o attivamente dai muscoli addominali, spinge verso l'esterno le secrezioni tramite una espirazione lenta totale a glottide aperta. Anche in questo caso è necessaria un'elevata *compliance* del paziente.

La tosse, definita anche come espirazione esplosiva, è un meccanismo riflesso che può essere riprodotto e in parte controllato. Ha lo scopo di allontanare le secrezioni bronchiali in eccesso o di espellere corpi estranei. Il paziente viene educato a tossire in modi e tempi più appropriati, così da permettere la fuoriuscita delle secrezioni.

Se la tosse è ipovalida si parla di tosse guidata, nel caso tale riflesso sia assente, si parla di tosse assistita e si utilizzano *device* come il *cough assist in-exsufflator*, che ricrea artificialmente la tosse. Si sottolinea in questo ambito l'importanza della DB nella sopravvivenza del paziente con patologia neuromuscolare che vede raddoppiare il tempo della sopravvivenza rispetto al mancato utilizzo dell'assistente della tosse¹.

Gli apparecchi che sfruttano l'energia oscillatoria come *flutter*, *acapella*, percussione, sono facilmente utilizzabili dai pazienti e servono a diminuire la viscosità del muco, ad accelerarne la risalita, a ridistribuire il volume polmonare e ad aumentare la capacità ciliare. Nel caso dell'*acapella* e del *flutter* la PEP e l'energia oscillatoria vengono combinate. Il paziente respira attraverso un boccaglio; una volta fissato lo stringinaso e durante l'espirazione vengono prodotte delle oscillazioni. Vi sono dei *device* in cui il sistema oscillatorio viene associato a una PEP; in questo caso il circuito è collegato a una macchina sul cui *display* si può visualizzare la corretta ese-

cuzione dell'espiazione (Figura 2). Ad alcuni di questi *device* è abbinato l'allenamento di in/espiazione con un sistema graduato.

La tecnologia *vacuum* è in grado di accelerare il flusso espiratorio, favorendo la risalita delle secrezioni verso le alte vie respiratorie permettendo quindi al paziente di espellerle o ingerirle. Il paziente respira collegato a un boccaglio o a una maschera o *catheter mount* (queste ultime due possono essere utilizzate nei pazienti tracheostomizzati o non complianti); durante l'espiazione l'aria subisce una accelerazione dovuta a un effetto Venturi generato all'interno di uno speciale raccordo. Come si comprende, tale *device* può essere utilizzato anche se il paziente non è collaborante.

Per tutte queste tecniche e *device* è importante che venga osservata una gradualità in termini di tempo e, dove previsto, anche il graduale aumento dell'intensità.

Una volta presa coscienza dall'ampia scelta di tecniche di DB a nostra disposizione sarà necessario che il paziente venga valutato attraverso auscultazione, misurazione della saturazione, spirometria, emogasanalisi, RX torace, *peak cough expiratory flow* (PCEF) e secondo la sua soggettività. Al termine della valutazione viene individuata la metodica adeguata. Verrà illustrato al paziente il tipo di approccio terapeutico e, nel caso di *device*, verrà spiegato il funzionamento della macchina e la posizione da assumere durante la seduta, la durata e il numero di sedute giornaliere. Come è facile intuire, i *device* per la DB risultano essere un importante aiuto da fornire al paziente al domicilio per consentire una riduzione degli episodi acuti.

Quindi l'offerta all'utenza è ampia e va profilata in base alle esigenze e all'aderenza del paziente.



Figura 2. Esempi di *device* e posizionamento del paziente.

Ovviamente in regime di ricovero i pazienti possono beneficiare dei trattamenti in presenza del fisioterapista e, una volta a domicilio, continuano la DB ciclicamente per evitare episodi di ingombro bronchiale nel caso in cui vengano prescritti *device*.

È fondamentale educare il paziente al riconoscimento di un'eventuale insorgenza di riacutizzazione indicando la frequenza della tosse e l'eventuale presenza di secrezioni e del loro colore. Il paziente contatterà il medico di Medicina Generale (MMG) e se necessario il Centro pneumologico di riferimento che provvederà a iniziare la terapia adeguata.

Bibliografia

- 1) KHAMANKAR N, COAN G, WEAVER B, MITCHELL CS. *Associative increases in amyotrophic lateral sclerosis survival duration with non-invasive ventilation initiation and usage protocols.* Front Neurol 2018; 9:578.

Le cronicità respiratorie tra postumi del COVID-19 e il PNRR

Fausto De Michele

Le cronicità respiratorie, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), asma e apnea ostruttiva del sonno (OSA), costituiscono un problema di salute pubblica non sempre adeguatamente attenzionato nel nostro Paese, con una rilevanza epidemiologica assolutamente prioritaria, valutabile in oltre 10 milioni di pazienti.

I principali *outcome* relativi al controllo clinico di tali patologie sono ben lungi dall'essere raggiunti; in maniera variabile, tutte queste condizioni cliniche sono "afflitte" da problemi quali: rilevante sottodiagnosi, carente stratificazione di gravità, scarsa appropriatezza terapeutica, bassa aderenza al trattamento, controllo dei sintomi spesso non soddisfacente, elevata incidenza di riacutizzazioni e, ancora, un parziale controllo delle complicanze a medio e a lungo termine.

Non mancano certo per queste patologie evidenze di appropriatezza clinica riportate in documenti e linee guida autorevoli che, pur scontando qualche discrepanza nei contenuti, ci forniscono affidabili e validate indicazioni sulle corrette scelte

diagnostico-terapeutiche da attuare.

Nonostante queste consolidate conoscenze, gli studi che hanno valutato il grado di implementazione delle linee guida nella pratica clinica testimoniano che nella *real life* sono moltissimi i pazienti affetti da cronicità respiratorie gestiti in maniera difforme da quanto indicato nei documenti scientifici.

Non mancano certamente le competenze specialistiche che, anzi, si sono particolarmente sviluppate in questi ultimi decenni, ponendo la Pneumologia tra le specialità che hanno più significativamente migliorato le proprie capacità diagnostiche e terapeutiche.

Tra le principali cause di questo quadro non confortante vi è una inadeguatezza di modelli organizzativi e gestionali che rispondano a una richiesta di "salute respiratoria" di milioni di pazienti.

In sostanza, una diffusa inappropriata organizzazione compromette i risultati clinici.

La pandemia da virus SARS-CoV-2 ha fatto emergere, assieme a una grande capacità di risposta della Pneumologia nella gestione dei pazienti con insufficienza respiratoria ospedalizzati, una altrettanto rile-

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

#NEXTGENERATIONITALIA

vante carenza di organizzazione territoriale complessiva e specifica nella gestione delle problematiche respiratorie. Non è un caso, quindi, se molti degli investimenti in sanità previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) siano concentrati sulla riorganizzazione dell'assistenza territoriale.

Ma quali dovrebbero essere i principi fondamentali che nell'area respiratoria possono ispirare i modelli organizzativi? Va di conseguenza ridefinita la figura e il profilo professionale dello pneumologo?

Come sempre a guidare le scelte organizzative sono i numeri, cioè l'Epidemiologia, e nel caso specifico delle cronicità respiratorie quando le risorse umane disponibili (poche migliaia di specialisti pneumologi) non sono proporzionate alle richieste di salute (>10 milioni di potenziali pazienti), la regola aurea è quella di stratificare correttamente la gravità delle patologie (come indicato nel Piano Nazionale delle Cronicità - PNC), con una coerente stratificazione dei *setting* assistenziali, definire cioè: "chi fa che cosa e dove". Questa è una regola ineludibile di programmazione sanitaria il cui mancato rispetto ha effetti deleteri sia sulla sostenibilità economica

del sistema sia sugli *outcome* clinici.

La mancanza di stratificazione di gravità determina sempre due risultati negativi:

- 1) trattare un paziente ad alta complessità in un *setting* a bassa intensità di cura comporta un rischio clinico per il paziente;
- 2) trattare un paziente a bassa complessità in un *setting* a elevata intensità di cura comporta uno spreco di risorse che sono sottratte al sistema.

Nella gestione delle cronicità e delle affezioni respiratorie in generale, bisogna fare uno sforzo per stabilire, in base alle risorse disponibili, quale ruolo può svolgere lo specialista pneumologo sul territorio e quale ruolo deve essere affidato, all'interno di un percorso di cura condiviso, ad altri profili professionali medici (medico di Medicina Generale - MMG) e anche non medici (infermieri, tecnici della riabilitazione, etc.)

Una esemplificazione "plastica" di tale modello organizzativo ci viene (forse inconsapevolmente) dalla ben conosciuta "nota 99" che sembra essere caduta come un fulmine a ciel sereno nella gestione terapeutica della BPCO. In realtà il cielo non era già tanto sereno in termini di appropriatezza prescrittiva e la nota, con tutte le sue intrinseche criticità applicative e approssimazioni, ci dice chiaramente che sono necessari almeno 2 *setting* assistenziali nel percorso diagnostico terapeutico della BPCO, una parte in carico al MMG e una parte in carico allo specialista, il tutto in reazione alla gravità/complessità del paziente.

Certamente il futuro vedrà a breve/medio termine un significativo potenziamento delle risorse umane in area pneumologica. L'eccezionale incremento delle borse di specializzazione assegnate alla specialità, frutto di un eccellente lavoro fatto nella interlocuzione ministeriale in epoca pan-

demica, modificherà la disponibilità di risorse umane specialistiche, ma non tanto da consentire una operatività esclusiva di questa figura per tutti i pazienti respiratori e, comunque, la presa in carico dei pazienti cronici rimane di competenza del MMG (si vedano le indicazioni del PNC). La grande opportunità di un significativo incremento degli specialisti pneumologi offre però la possibilità di ampliare la operatività dello stesso a livello territoriale a campi che vanno oltre quello della sola gestione delle cronicità. Possono essere elencate una serie di settori in cui lo pneumologo territoriale potrebbe dispiegare la sua attività:

- ▶ gestione dei pazienti a domicilio con insufficienza respiratoria (in ossigenoterapia a lungo termine - O₂LT o in ventilazione meccanica domiciliare - VMD) secondaria sia a malattie polmonari che extra-polmonari (neuromuscolari);
- ▶ diagnostica funzionale respiratoria di secondo livello (spirometria globale e pletismografia, emogasanalisi e test di diffusione);
- ▶ emersione di patologia e diagnostica di primo livello nel settore dei disturbi respiratori nel sonno (DRS);

- ▶ emersione e anticipazione diagnostica per gravi condizioni cliniche (asma grave, fibrosi polmonare, etc.)
- ▶ *follow-up* dei pazienti cronici di maggiore complessità.

Non si tratta evidentemente di un profilo professionale di serie B, al contrario vengono richieste competenze specialistiche in diversi settori. Si pone a questo punto la necessità di sviluppare da parte dell'Accademia e delle Società Scientifiche, un percorso formativo specifico per tale profilo professionale riferito a quel fabbisogno di salute respiratoria che attualmente il territorio non riesce a soddisfare.

Ricordiamo che alcune regole del “mercato” sono ineludibili anche per la professione medica: le risorse umane disponibili cioè “la rete dell’offerta” deve incrociare la richiesta effettiva di salute cioè “la rete della domanda”, se non si tiene conto di questa necessità, il destino di questi neospecialisti sarà la disoccupazione, la sottoccupazione o la riconversione forzosa in altri settori (lavorare nei Pronto Soccorso).

Nello stesso tempo rimangono assolutamente prioritarie le necessità formative dello pneumologo ospedaliero con il



potenziamento degli *asset* strategici della specialità: Pneumologia Interventistica, Intensivologia Respiratoria, Pneumologia Riabilitativa, gestione dei casi complessi nel settore delle cronicità e delle gravi ri-
cutizzazioni delle stesse.

Uno pneumologo territoriale adeguatamente preparato e strumentalmente attrezzato non depotenzia l'attività della specialità in ospedale, anzi consente alla stessa di concentrarsi sull'alta specialità "utilizzando" la rete territoriale per una corretta e precoce emersione delle malattie più complesse, garantendo una maggiore appropriatezza degli accessi in ospedale e una più facile e sicura riallocazione sul territorio di pazienti stabili ma ad alto carico assistenziale.

In sostanza, questa stratificazione di *setting* e competenze identifica 3 livelli operativi nell'area respiratoria:

- 1) nell'area della Medicina Generale rimane il compito della presa in carico delle cronicità respiratorie, della gestione sinergica con gli specialisti dei pazienti a bassa/media complessità con operatività nella diagnostica di primo livello (per esempio, spirometria);
- 2) lo specialista pneumologo territoriale che gestisce una diagnostica di secondo livello con allargamento delle competenze oltre le cronicità, nelle cinque aree di intervento prima delineate;
- 3) lo specialista ospedaliero che è impegnato nell'alta specialità con capacità diagnostiche e di trattamento di alta complessità (Endoscopia Interventistica, Intensivologia Respiratoria, etc.).

La situazione attuale invece, come esemplificato in precedenza, quando si faceva riferimento alla necessità che il paziente giusto sia allocato nel *setting* giusto, vede pazienti che stazionano nell'area della Medicina Generale con diagnosi non ben ca-

ratterizzate e che avrebbero bisogno di una valutazione specialistica, e pazienti a complessità medio bassa che arrivano in ospedale per "fare una curva flusso/volume".

Ci sono, infine, due importanti e indispensabili strumenti da utilizzare per attivare un modello di questo tipo:

- ▶ elaborazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) su base regionale condivisi tra tutte le figure professionali coinvolte, per le singole patologie respiratorie che stabiliscono gli elementi di appropriatezza clinica e organizzativa cioè qual è la prestazione corretta in base alla evidenza scientifica, chi deve erogare quella prestazione, dove deve essere erogata e in quali tempi, il tutto con i relativi indicatori di processo e di esito;
- ▶ la telemedicina che nell'area respiratoria ha grandi potenzialità applicative (insufficienza respiratoria, DRS, etc.) per i tanti pazienti cronici sul territorio e che porta in dote il grande vantaggio di rendere disponibile un sistema di dialogo e interconnessione tra i diversi *setting* assistenziali.

In conclusione, la sfida per la specialità è rilevante, ci sarà necessità di studiare e proporre nuovi modelli organizzativi, con una grande attenzione ai riferimenti normativi e alle nuove opportunità che si aprono nella fase post-pandemica. Il successo di questa sfida si misurerà sulla soddisfazione professionale degli pneumologi, ma soprattutto sul miglioramento della "salute respiratoria" per i tanti pazienti con patologie polmonari.

Bibliografia di riferimento

- Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute. *Piano Nazionale delle Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016.*
- Governo Italiano. *Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Missione 6: Salute.* 2021.

La comunicazione

(Seconda parte)

Franco M. Zambotto

Il modello comunicativo di Jakobson

Dopo aver esposto il modello di comunicazione elaborato dalla coppia di matematici-ingegneri Claude E. Shannon e Warren Weaver, focalizziamo ora la nostra attenzione sulla adozione del modello matematico da parte del mondo dei linguisti.

Pioniere di questa adozione fu il linguista Roman Jakobson¹ (nato a Mosca nel 1896 e morto a Boston nel 1982). Alla Harvard University e al MIT di Boston aveva insegnato Linguistica generale. Fu uno dei padri fondatori dello strutturalismo insieme a Jacques Lacan e Claude Lévi-Strauss. Egli adattò la teoria matematica alle scienze umanistiche.

La sua teoria si può descrivere così:

- ▶ la comunicazione avviene tra un emittente e un destinatario;
- ▶ l'emittente invia un messaggio;
- ▶ il canale fisico è rappresentato dal contatto fra i due soggetti;
- ▶ il messaggio è organizzato secondo un preciso codice;
- ▶ il codice deve essere condiviso almeno in parte se non del tutto fra sorgente emittente e destinatario ricevente.

La comunicazione semplice consiste nel trasmettere un messaggio chiaro e uni-

voco al destinatario facendo in modo che questo ultimo lo comprenda nei termini in cui è stato concepito dalla fonte emittente².

Lo schema di Jakobson rispecchia l'idea comune di comunicazione e per questo motivo, anche se criticato, inconsapevolmente è stato assunto da quasi tutte le discipline comunicative alla fine del secolo scorso.

Se dal punto di vista teoretico il modello di Jakobson appare semplice e facile da usare tuttavia messo alla prova della realtà umana generale mostra numerosi limiti che si possono riassumere così:

- ▶ il messaggio ambiguo;
- ▶ deficienza nella gestione del codice condiviso;
- ▶ eccessiva staticità;
- ▶ scarsa enfasi sui contenuti impliciti.

L'ambiguità può essere volontaria, ossia costruita ad arte come si usa in una certa dialettica politica, o involontaria. Comunque sia essa è sempre funzione del contesto argomentativo. La parola "cane" per esempio letta in modo isolato può essere la parte di una arma da fuoco, un animale o un tenore di poco talento. Letta in un dato contesto assume il vero significato.

Spesso è il contesto che informa il significato del codice linguistico e di questo si deve tenere conto nella comunicazione sanitaria.

¹Primario emerito di Pneumologia, ULSS 1 Dolomiti, Feltre, francomariazambotto@icloud.com

La compresenza di vari contenuti può confondere o fuorviare il lettore o l'ascoltatore poco avvezzo alla complessità. Esempi classici sono l'umorismo o le battute ironiche, pericolosissime in ambito di relazione medico-paziente. Sono pericolosissime perché generano una risonanza mentale-sentimentale che sbocca in una sicura mal-comprensione dei contenuti e in uno stravolgimento della idea originaria concepita nella mente del sanitario.

La comunicazione priva di codice univoco-condiviso esiste ed è fonte di altri problemi.

La gente spesso comunica senza la esplicitazione di un codice condiviso.

Esempio classico quando una persona, che parla lingue diverse da quella del Paese dove si trova, deve dire che ha fame e cerca cibo. Si inventa al momento un codice *ad hoc* senza prima averlo condiviso e in genere si fa capire dal suo interlocutore. Il messaggio viene ricostruito mediante inferenze *ad hoc*.

Altro esempio, quando un sanitario durante la anamnesi chiede i nomi dei farmaci e il paziente che nulla ricorda tira fuori di tasca un foglietto con i nomi dei farmaci e non profferisce parola. Questo ultimo esempio mostra la differenza fra comunicazione e cognizione.

La eccessiva staticità del modello di Jakobson non tiene conto che quando le persone comunicano possono cambiare continuamente ruolo, punti di vista, intenzioni, coinvolgimento emozionale, valori di riferimento e molte altre variabili le quali, interferendo con il processo, lo fanno diventare un vortice comunicativo nel quale non si riconosce più "chi dice cosa". Quanto descritto va sotto il nome di dinamicità della comunicazione.

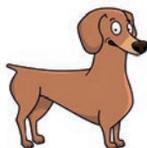
La parte più rilevante della comunicazione riguarda il non detto ossia i contenuti impliciti che trovano la loro radice nel momento esistenziale, nel vissuto passato e presente, nel fondo emotivo nel quale la comunicazione avviene.

In genere, il destinatario ricostruisce le intenzioni del parlante in modo inferenziale in base al contesto operativo. Questo processo interpretativo è ad alto rischio di fallimento. Motivo: i contenuti impliciti hanno un alto livello di vaghezza-indeterminatezza spesso mal definibile sia da colui che emette il messaggio sia da colui che lo riceve.

Quali sono le funzioni della comunicazione?

Le classiche funzioni della comunicazione sono tre e sono state individuate dal-

Cane



lo psicologo tedesco Karl Bühler nel 1933:

- ▶ funzione espressiva di stati interiori;
- ▶ funzione rappresentativa del mondo;
- ▶ funzione appellativa nei confronti del destinatario.

A esse Jacobson aggiunse altre funzioni:

- ▶ funzione referenziale, che consiste nel fare riferimento = referenza al contesto geografico, antropologico, sociologico, culturale, di classe sociale, di livello di scolarità, del tipo di educazione;
- ▶ funzione emotivo-espressiva, che consiste nello esprimere volontariamente o involontariamente i propri stati mentali ed emotivi;
- ▶ funzione conativa, che ha lo scopo di far fare qualcosa a qualcuno mediante esortazione, manipolazione, persuasione, condizionamento;
- ▶ funzione di contatto, ossia parole, espressioni della faccia, ammiccamenti, movi-

menti del capo, segni non verbali atti alla verifica che il contatto non si interrompa e atti a verificare e rafforzare la relazione comunicativa;

- ▶ funzione meta-linguistica insita nel codice comunicativo, ossia atti comunicativi che servono a esplicitare il codice quando non è chiaro (vedi le frasi opportune quando si comunica con un paziente che parla un'altra lingua). Questa funzione è tipica dei mediatori culturali. La funzione meta-linguistica è necessaria nella raccolta del consenso informato;
- ▶ funzione poetica svolta da testi, immagini, aspetti contornuali dell'atto comunicativo a scopo estetico, persuasivo, ludico.

Bibliografia

- 1) JACOBSON R. *Essays de linguistique générale*. Parigi: Les Editions de Minuit, 1963.
- 2) *Enciclopedia Filosofica*. Vol. 3, Col-Dol. Milano: Bompiani, 2006.

Congresso
Ibrido

Pneumo
Trieste
2022

Trieste
13-15 giugno 2022
Hotel Savoia Excelsior Palace

Come una belva nella giungla

Pandemia e Amore

Salvatore Lo Bue

Uno dei più bei racconti della letteratura mondiale, *La belva nella giungla*, di Henry James, può sintetizzare quello che abbiamo vissuto in questi due anni di pandemia e continuiamo a vivere oggi. Il tema è centrale nella vita di ciascuno di noi: vivere nella paura che qualcosa accada non è lo stesso che non vita? Temere che da un momento all'altro la belva nella giungla ci sorprenda nella foresta poco incantata che è la vita, può mai consentire di vivere, almeno sereni, il tempo della nostra esistenza? E che cosa è la belva nella giungla se non la morte che si aggira con passi invisibili e felpati pronta a ghermire ciascuno di noi a suo piacimento? Ci è dato allora vivere se abbiamo paura di morire?

“Una incognita stava in agguato agli incroci alle curve dei mesi e degli anni, come una belva in agguato nella giungla. Poco importava se la belva in agguato fosse destinata ad abbattearlo o a essere abbattuta. Il punto fuori questione era l'inevitabile balzo della bestia; e ne derivava indiscutibile ammonimento, che un uomo di cuore non si fa accompagnare da una signora duran-

te una caccia alla tigre. Tale era l'immagine con la quale si era ridotto a figurare la sua vita... In breve risultò per la verità che il povero Marker si era ridotto a calpestare le sue erbe frugate, dove nessuna vita si muoveva, dove nessun fiato si faceva sentire, dove nessun occhio cattivo sembrava luccicare in una possibile tana, con tutta l'apparenza di cercare la belva, molto più quella di sentirne in modo acuto la mancanza. Errava intorno e dentro un'esistenza che si era fatta stranamente più spaziosa, e fermandosi a capriccio nei luoghi dove il sottobosco della vita gli pareva più folto, si domandava con nostalgia in segreto e dolorosamente se la belva si fosse nascosta qua e là... In ogni modo sarebbe balzata fuori”¹.

La pandemia di COVID-19 ha posto con assoluta chiarezza il problema.

La morte si è svegliata ed è tornata a passeggiare, visibile e non più nascosta, reale e non come possibilità, sulle strade dei nostri giorni ormai inquieti e paurosamente scoperti nella impossibilità di rimuovere l'idea della fine.

Sono diventati per mesi angeli della morte tutti coloro i quali erano per noi messaggeri d'amore: gli amici, i fratelli, i

Professore a contratto, Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche, dell'Esercizio Fisico e della Formazione, Università degli Studi di Palermo, lobuesa@libero.it

cari sconosciuti incontrati per caso, l'Altro, quel prossimo che ci dà la vita e con il quale consumiamo il mistero della nostra stessa appartenenza alla specie. La belva nella giungla abbiamo avuto paura che ci colpisce all'improvviso, che balzata fuori dalla notte fermasse i nostri passi minacciando la nostra vita.

Per ciò non abbiamo vissuto. Non siamo stati più umani. Disabituati, come da anni siamo, all'idea che la morte è, come diceva San Francesco, "sorella", non nemica delle creature. Il nostro mondo indifferente al sacro e alla verità della vita, perduto in una ebbrezza irragionevole di immortalità, ha conosciuto un nuovo sentimento: la difesa della propria vita in cambio della resa a una nuova consapevolezza, in cambio della resa a una nuova stagione d'amore.

Avessimo tutti imparato, in questi anni, la grande lezione!

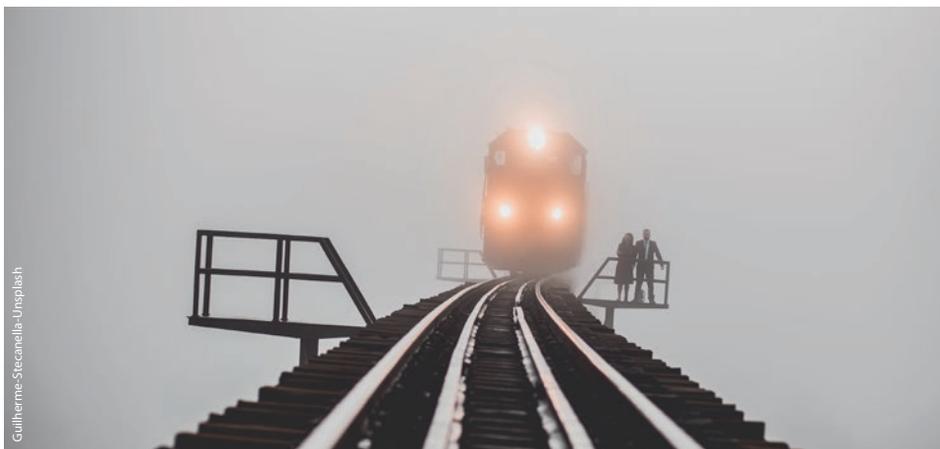
Nessuno ha sentito e visto l'unica verità incontrovertibile della nostra esistenza: che l'amore si nutre della sua prossimità alla morte, che l'idea di morte non può essere associata a una belva nella giungla, ma a quella giovinetta di Giacomo Leopardi che consiglia di vivere ogni istante la propria vita avendo "cura" dei fratelli, perché è naturale che la vita sia mortale e che questa consapevolezza consenta quell'amore universale che la superfetazione dell'Io ha cancellato dal nostro orizzonte: chi nella pandemia ha pensato soltanto a se stesso, ha visto morire dentro se stesso ogni forma d'amore, ha perduto quella speranza nella felicità che è la nostra natura umana a garantire quando temiamo di perdere tutto.

Ci aveva avvertito Alessandro Manzoni. Con la frase conclusiva del suo capolavoro. Quando a Renzo e Lucia sono sussurrate le parole decisive: "amatevi come



compagni di viaggio". Ecco, i compagni di viaggio sono coloro che non si tratterranno sempre con noi. Essi sono destinati a scendere in chissà quale lontana o vicina stazione. E mai sapremo in quale stazione e quando scenderanno. Chi mai potrà decidere quel che accadrà? La belva nella giungla si parerà prima o poi davanti a noi, farà il suo balzo, ma perché temerla? Sappiamo che c'è, sappiamo che la incontreremo, ma non è questa una ragione sufficiente per trasformarla in opportunità di vita e forse anche di gioia?

Immaginiamo la nostra vita come un viaggio su un treno a lunga percorrenza. Saliamo su questa vettura con la persona che amiamo, con tutte le persone che



Guilherme Stecanela - Unsplash

amiamo. Abbiamo due modi di viaggiare. Il primo: possiamo inventare tutti i modi per trascorrere il tempo presi dalla noia del lungo viaggio. In questo caso nessuno sarà per noi vero compagno di viaggio, interessati come siamo solo a noi stessi e ad arrivare il più presto possibile. Le persone che amiamo non temeremo mai che possano scendere alla prossima fermata, sicuri come siamo (e follemente) che non scenderanno, perché non sono compagni di viaggio, ma nostra proprietà, direi quasi nostro bagaglio. Alla fine del viaggio avremo perduto tutto, non ci accorgeremo né della nostra vita né della morte degli altri.

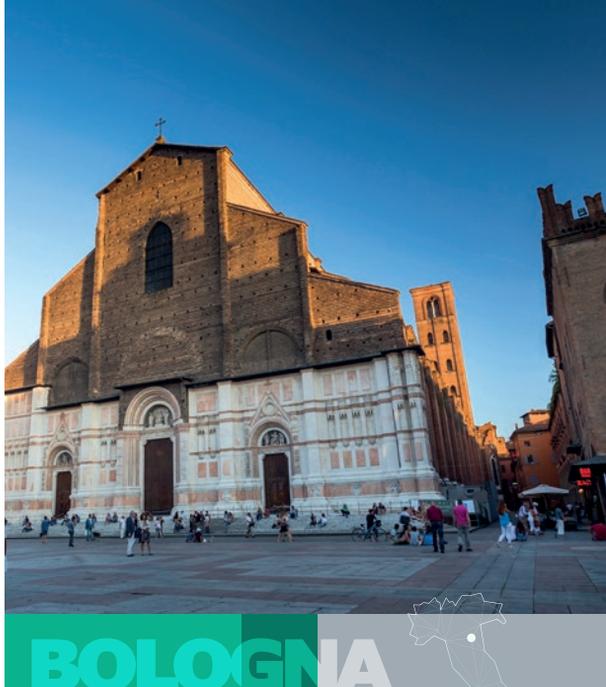
C'è un altro modo di viaggiare: temere che a ogni fermata la persona che amiamo scenderà. Allora toglieremo le cuffie, poseremo i *tablet*, chiuderemo le pagine del libro che ci distrae: dedicheremo tutta la nostra attenzione a colei o a colui che temiamo possa scendere alla stazione successiva: che possa morire. Perché soltanto quando l'idea di amore comprende in se stessa l'idea di morte, quando amore e morte ri-conoscono il loro legame alla radice della vita, sarà possibile che amiamo davvero, temendo ogni istante la perdita del bene più prezioso che la vita possa con-

cedere. E se pure accadrà che non scenderemo mai alla stessa fermata con la persona che amiamo, comunque la ameremo per tutta la vita come il primo giorno, temendo ogni giorno di perderla.

Questo avrebbe dovuto insegnarci la pandemia: imparare ad amare. Ogni giorno abbiamo temuto che la morte ci facesse visita. Ma questo ha accresciuto il nostro egoismo. In generale, ha ampliato il nostro desiderio di difenderci dagli altri. La retorica della distanza ha fatto il resto. E il rimpianto delle inutili gioie, degli aperitivi persi, delle gite impossibili, delle piste di sci chiuse, dei ristoranti impraticabili. La nostra miseria è cresciuta. Potevamo imparare ad amare. Per lo più abbiamo solo imparato a morire ogni giorno, temendo la morte. In questo modo l'Amore ha perduto la strada e non so se saprà ritornare tra di noi.

Bibliografia

- 1) JAMES H. *La bestia nella giungla*. Milano: Il Saggiatore, 2022.



Perchè partecipare

Dopo il successo del Congresso CHEST virtuale 2020 e 2021, che ha dovuto cambiare le sue modalità a causa della pandemia, il Congresso CHEST 2022 sarà il primo meeting in presenza nell'ambito della medicina respiratoria dopo molto tempo. In collaborazione con CHEST Italian Delegation, il Congresso CHEST 2022 offrirà ai partecipanti contenuti rilevanti e interessanti grazie a una Faculty di fama mondiale, offrendoti le ultime novità nell'ambito della medicina respiratoria.

BOLOGNA



Cresci professionalmente - partecipa al programma scientifico, acquisisci crediti ECM e sviluppa la tua professione.



Visita l'area espositiva, partecipa a giochi educativi, eventi sociali e sessioni interattive a sorpresa.



Interagisci con professionisti internazionali, ricercatori, colleghi e rappresentanti del settore.



Accresci le tue conoscenze grazie agli ultimi contenuti scientifici e ai progressi tecnologici in medicina respiratoria.



Partecipa a entusiasmanti keynote session, tavole rotonde, presentazioni di e-poster, simposi, sessioni di settore e molto altro!

Seguici sui canali social

#CHESTCongress2022



@accpchest



@accpchest



American College
of Chest Physicians

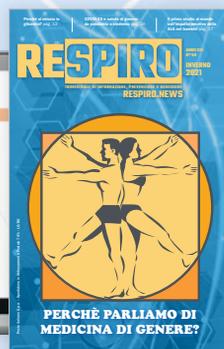


SCOPRI
BOLOGNA

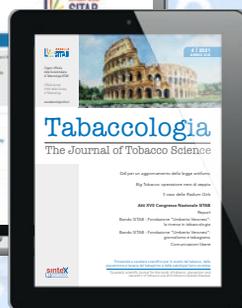
**Partecipa al
Congresso CHEST 2022**



Più sappiamo, più ci rendiamo conto che c'è da sapere
Jennifer Anne Doudna
(premio Nobel per la chimica 2020)



Il continuo divenire della scienza richiede saperi e capacità in grado di comprendere oggi le sfide che attraverseremo domani



Visita la sezione Editoria del sito
www.sintexservizi.it