



7 Nocardiosi polmonare nello scenario italiano: epidemiologia e gestione clinico-terapeutica

A. Botta

11 Sessualità maschile e BPCO

S. Guzzon

19 Diffuse pulmonary ossification: un'entità ancora in gran parte sconosciuta

E. Carlicchi, A. Caminati, D. Elia, S. Harari, M. Zompatori

23 LTOT in BPCO e malattia polmonare interstiziale: analoghi criteri di inclusione e risultati?

S. Croce, M. Messina, E. Barbagli, R. Metella Refini, A. Melani

38 Ruolo attuale dell'immunoterapia come trattamento causale delle malattie allergiche

C. Incorvaia



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

Riconoscere il normale per diagnosticare il patologico

Serie di 3 corsi on line (FAD) anche ECM indispensabili per conoscere l'ecografia toracica

A iscrizione effettuata tutti i Corsi possono essere fruiti per un periodo di 12 mesi, indipendentemente dall'ECM.

Avrai la possibilità di rivedere e approfondire sempre meglio i video e le ecografie presenti nei Corsi.

È previsto il Tutoraggio all'interno della piattaforma con possibilità di sottoporre argomenti e chiarimenti direttamente al Dr. Stefano Galletti.

Registrazione piattaforma e-learning **fad.sintexservizi.it** - Gratuita

I Corso

Anatomia ecografica e biomeccanica muscoloscheletrica

Durata: 8 ore

II Corso

Patologia ecografica muscoloscheletrica

Durata: 10 ore

III Corso

Interventistica ecoguidata muscoloscheletrica e terapia del dolore

Durata: 11 ore

Scadenza ECM 2022 – 19 Dicembre

Professione: Medico Chirurgo | Discipline: Tutte le discipline

ISCRIVITI ADESSO: FAD.SINTEXSERVIZI.IT

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 107 | Estate 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), Stefano Galletti (BO), 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), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Massimo Domenico Torre (MI), Rocco Trisolini (RM), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zucattosta (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 luglio 2022

www.sintexservizi.it



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità



LA CURA DELLA BPCO ATTRAVERSO IL TELEMONITORAGGIO

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

TELEMONITORAGGIO

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	Estate 2022 G. Insalaco	5
MALATTIE INFETTIVE	Nocardiosi polmonare nello scenario italiano: epidemiologia e gestione clinico-terapeutica A. Botta	7
MEDICINA INTERNA	Sessualità maschile e BPCO S. Guzzon	11
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	La modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo (Prima parte) V. Patrino	14
MALATTIE RARE DEL POLMONE	<i>Diffuse pulmonary ossification:</i> un'entità ancora in gran parte sconosciuta E. Carlicchi, A. Caminati, D. Elia, S. Harari, M. Zompatori	19
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	LTOT in BPCO e malattia polmonare interstiziale: analoghi criteri di inclusione e risultati? S. Croce, M. Messina, E. Bargagli, R. Metella Refini, A. Melani	23
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Ecografia del diaframma: tecnica e indicazioni R. Di Tria, R. Rosso, G. M. Ferrari	28
PEDIATRIA	Bronchiolite nel lattante: un'epidemia in piena pandemia E. Iovine, L. Petrarca, A. Solco, R. Nenna	34
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA	Ruolo attuale dell'immunoterapia come trattamento causale delle malattie allergiche C. Incorvaia	38
TERAPIA INTENSIVA	La postura prona nei pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta: mito o realtà? T. Renda, A. Eslami, S. Baglioni, R. Scala	41
GERIATRIA	La tosse cronica nell'anziano A. De Vincentis	46
I COMMENTI	ATS 2022 International Conference: finalmente! C. Micheletto	49
NOTE DI BIOETICA	La comunicazione (Terza parte) F.M. Zambotto	54
OLTRE IL RESPIRO	<i>Capaci di rinascere</i> 1992-2022 S. Lo Bue	57

Introducing
Fujifilm's Expanded Portfolio
of **Pulmonology Solutions**



Estate 2022

Giuseppe Insalaco

Forse non è vero che, come sostiene Bertolt Brecht, è “beato il popolo che non ha bisogno di eroi”.

Nella figura dell'*eroe*, evidentemente, Brecht identificava un essere che poco ha di umano, un esempio di forza, vigore, un impavido, un essere umano dotato di virtù supreme. Forse la descrizione di ciò che noi oggi chiameremmo un *supereroe*.

Il concetto di *eroismo* è completamente cambiato nell'epoca moderna. Realizzare la propria umanità nella comunità di cui si è parte, affrontare le proprie paure nella dimensione comunitaria e portare avanti ognuno il suo compito, vincendo l'istinto egoistico tipico dell'essere umano: questo oggi è eroismo. Ce lo hanno insegnato trenta anni fa, in un tempo d'estate, il sacrificio dei giudici Giovanni Falcone e Paolo Borsellino, insieme a quello dei loro familiari e degli agenti della scorta. Eroe questo, oggi, significa, e di questo tipo di eroi ha bisogno qualsiasi popolo, in qualsiasi tempo.

Già i poemi omerici ci raccontano di eroi fallibili, non immortali, anzi costantemente angosciati dalla brevità della vita,

di una fragilità di cui non hanno vergogna, che anzi rivendicano. Il loro eroismo, lontanissimo da quello vincente dei supereroi, sta nel fare i conti con la mortalità, che tutti accomuna, e dunque con la nostra umanità.

Il 20 febbraio scorso, in occasione della Giornata nazionale del personale sanitario e socioassistenziale e del volontariato, Papa Francesco all'Angelus ha ricordato che “nessuno si salva da solo. Nella malattia abbiamo bisogno di qualcuno che ci salvi, che ci aiuti e l'eroico personale sanitario ha mostrato la sua eroicità al tempo del Covid, ma rimane l'eroicità tutti i giorni. Ai nostri medici, infermiere e infermieri un applauso e un grazie grande”.

Vi invito a leggere, ora, il numero dell'estate di *Pneumorama*.

Nell'ambito delle patologie rare sono approfondite l'epidemiologia e la gestione clinico-terapeutica della nocardiosi polmonare, la *Diffuse pulmonary ossification* (DPO) e la sua relazione con altre patologie polmonari preesistenti.

Altri argomenti di grande interesse sono la modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo, interessante

argomento del quale tratteremo la continuazione nel prossimo numero, la disfunzione sessuale negli uomini con BPCO, la LTOT in BPCO e la malattia polmonare interstiziale.

Ancora, il ruolo della ecografia del diaframma e della postura prona nei pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta. Nell'ambito pediatrico verrà fatta chiarezza sulla bronchiolite nel lattante: un'epidemia in piena pandemia.

Interessanti i contributi dedicati al ruolo attuale dell'immunoterapia come trattamento causale delle malattie allergiche, e alla comprensione dell'eterogeneità clini-

ca della tosse cronica nel soggetto anziano.

Con gioia tratteremo la ripresa del Congresso annuale dell'American Thoracic Society (ATS 2022), tradizionale appuntamento di alto livello scientifico per gli pneumologi di tutto il mondo.

Nel sempre affascinante spazio dedicato alle *Note di bioetica* il terzo contributo sulla comunicazione.

Vi salutiamo nello spazio di *Oltre il respiro* con una commemorazione del trentennale delle stragi di mafia perché... ci sono ricordi che non appartengono alla memoria dei singoli.

Buona estate!



Nocardiosi polmonare nello scenario italiano: epidemiologia e gestione clinico-terapeutica

Annarita Botta

Il genere *Nocardia* è costituito da bacilli aerobi, catalasi-positivi, Gram-positivi, con una forma filamentosa ramificata simile a ife descritta per la prima volta nel 1888 da Edmond Nocard (Figura 1). Essi mostrano vari gradi di resistenza all'acido, a seconda della composizione di acido micolico nella parete cellulare e del tipo di colorante utilizzato, caratteristica che li rende molto simile ai micobatteri. A differenza dei micobatteri, *Nocardia* ha un aspetto acido-resistente a "perline" al microscopio; può anche assomigliare alle specie *Actinomyces* sulla base della colorazione di Gram; tuttavia, le specie *Actinomyces* non sono acido-resistenti e crescono in condizioni di anaerobiosi.

Nocardia è un microrganismo ubiquitario riscontrandosi in una miriade di ambienti (suolo, vegetazione in decomposizione e altra materia organica, nonché in acqua dolce e salata) poiché contribuisce al processo di degradazione delle sostanze organiche. Le classiche sedi di infezione comprendono l'infezione polmonare (più comune) e l'infezio-

ne cutanea primaria; spesso si verifica la diffusione ad altri distretti e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Tipicamente, *Nocardia* è un patogeno opportunisto che colpisce principalmente i pazienti immunodepressi o i pazienti con immunodeficienze primarie. Tuttavia, può infettare anche individui immunocompetenti (circa un terzo delle infezioni), determinando in particolare la forma cutanea della malattia.

All'inizio degli anni 2000, l'incidenza della nocardiosi in Italia era stimata in circa 90-130 nuovi casi all'anno¹. Questo dato rappresentava sicuramente una sottostima poiché la nocardiosi non è una malattia segnalabile e l'infezione è difficile da diagnosticare. È probabile che l'attuale incidenza sia molto più alta, poiché la proporzione di individui a rischio di nocardiosi è notevolmente aumentata (per esempio, pazienti immunodepressi, trapiantati e pazienti con infezione da HIV).

In generale, lo scenario italiano della nocardiosi è poco descritto e si basa su esperienze monocentriche o su scarsi e vecchi studi multicentrici. Nel Nord Italia la specie più isolata è stata *Nocardia abscessus* (59,2%) seguita da *Nocardia farcinica* (22,2%)². Nella

U.O.C. Malattie infettive ad Indirizzo Respiratorio, A.O.R.N. Ospedali Dei Colli, P.O. Cotugno, Napoli, annarita1991@gmail.com



Figura 1. A, aspetto microscopico del genere *Nocardia*; B, batteri *Nocardia*, illustrazione 3D.

loro indagine retrospettiva sulla nocardiosi in nove ospedali terziari del Nord Italia, Farina e coll. hanno identificato *Nocardia asteroides* e *N. farcinica* come specie predominanti. In particolare, il complesso di *N. asteroides* è stato rinominato in altre e nuove specie, tra cui *N. abscessus*³. In una più recente segnalazione di 26 casi dell'Italia settentrionale, centrale e meridionale, *N. asteroides* e *N. farcinica* sono rimaste le specie più comuni. Allo stesso tempo, si sono incontrati raramente *Nocardia nova* e *Nocardia brasiliensis*⁴.

L'inhalazione dell'organismo è considerata la modalità di ingresso più comune, supportata dall'osservazione che la maggior parte delle infezioni coinvolge il polmone. Altre modalità di infezione includono l'ingestione di cibo contaminato attraverso il tratto gastrointestinale, l'inoculazione diretta dell'organismo a causa di traumi, interventi chirurgici, catetere vascolare, punture d'insetto (con conseguente insorgenza di malattie cutanee). Ci sono anche segnalazioni di cluster di casi che supportano la trasmissione nosocomiale.

I polmoni sono solitamente la sede principale dell'infezione nocardica in più di due terzi dei casi. *Nocardia spp.* non si trova tipicamente nel tratto respiratorio; di conseguenza, l'isolamento di *Nocardia* dall'espettorato è quasi sempre indicativo di infezione

anche se ci sono segnalazioni in cui un isolato nocardico respiratorio è stato considerato non patogeno (cioè colonizzante).

L'esordio della nocardiosi polmonare può essere acuta, subacuta o cronica e non si distingue per alcun segno o sintomo specifico. Fino al 50% di tutti i casi polmonari si diffonde in siti esterni ai polmoni, più comunemente al cervello. Inoltre, possono verificarsi complicazioni come empiema, mediastinite, pericardite e sindrome della vena cava superiore in seguito alla diffusione contigua di un'infezione nocardica da un focolaio polmonare, pleurico o cutaneo.

Le malattie polmonari possono assomigliare a infezioni fungine (aspergillosi, mucormicosi, istoplasmosi), infezioni da micobatteri e da micobatteri non tubercolari e neoplasie polmonari (tumore primitivo del polmone o metastasi polmonari). Poiché i sintomi respiratori non sono specifici, la differenziazione in base alla manifestazione clinica e ai reperti radiologici non è sempre possibile. La microbiologia e l'istopatologia forniscono la diagnosi definitiva.

Nella nocardiosi polmonare sono stati dimostrati numerosi reperti di *imaging*, inclusi noduli singoli o multipli, masse polmonari (con o senza cavitazione), infiltrati reticolonodulari, infiltrati interstiziali, consolidamento lobare, placche subpleuriche

e versamenti pleurici. Di conseguenza, la nocardiosi può essere spesso erroneamente diagnosticata inizialmente come tubercolosi (poiché il coinvolgimento del lobo superiore è comune e le *Nocardia spp.* sono debolmente acido-resistenti), o anche malattia fungina invasiva o lesioni cancerose. Un elevato sospetto presentano noduli di nuova insorgenza che si cavitano rapidamente senza un trattamento mirato.

Non esiste un consenso ufficiale sulla gestione ottimale della nocardiosi e nessuno studio prospettico randomizzato ha determinato la terapia più efficace. Inoltre, è improbabile che tali studi vengano mai eseguiti poiché sarebbe necessario un gran numero di pazienti con manifestazioni cliniche simili. Pertanto, la scelta degli antimicrobici si basa sull'esperienza retrospettiva cumulativa, sulle indagini su modelli animali e sui profili di attività antimicrobica *in vitro*.

Le indicazioni più recenti provengono da una revisione sistematica che ha identificato dieci studi incentrati sulla terapia antimicrobica della nocardiosi⁵. L'algoritmo proposto per la gestione della nocardiosi è stato suggerito da Margalit e coll. ed è riassunto in Tabella 1.

Distinguiamo in terapia di induzione, mantenimento e profilassi. Poiché l'identificazione delle specie e i profili di suscettibilità antimicrobica mancano all'inizio dell'impostazione della terapia, la selezione della terapia di induzione si basa sull'epidemiologia locale, sulla presentazione clinica (per esempio, gravità, organo/i coinvolti) e sulla specificità del paziente. La terapia endovenosa è generalmente preferita. In questa circostanza, esistono solo prove limitate sugli effetti dell'uso della monoterapia rispetto ai regimi multifarmaco. In uno studio retrospettivo pubblicato di recente, non vi è stata alcuna differenza statistica in termini di mortalità a 1 anno tra i pazienti con nocardiosi polmona-

re trattati con trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) in monoterapia e quelli che ricevevano altri regimi, per lo più regimi multifarmaco a base di TMP-SMX.

Il TMP-SMX è generalmente selezionato per la terapia di induzione, da solo (in caso di infezione cutanea) o come *backbone* di un regime multifarmaco nelle infezioni polmonari, del SNC e disseminate (generalmente in combinazione con amikacina, imipenem o cefalosporina di terza generazione). Il linezolid può essere proposto come alternativa al TMP-SMX per la terapia di induzione. L'imipenem è spesso visto come il carbapenemico d'elezione per la nocardiosi.

Dopo la fase di induzione, che dura da un minimo di 2 a 6 settimane a seconda della risposta alla terapia e delle specificità del paziente, il passaggio agli agenti orali è appropriato quando il paziente migliora ed è in grado di assumere e assorbire antibiotici per via orale. L'agente orale preferito è TMP-SMX. Possono essere disponibili opzioni orali alternative (per esempio, minociclina, fluorochinoloni o amoxicillina-clavulanato), ma questi agenti sono generalmente evitati nei pazienti con nocardiosi del SNC e/o forte immunosoppressione.

Non vi è alcuna indicazione di profilassi secondaria nei pazienti immunocompetenti a seguito di una strategia di trattamento appropriata. Tuttavia, la profilassi secondaria con TMP-SMX può essere presa in considerazione in individui selezionati con immunosoppressione permanente.

La durata totale del trattamento di almeno sei mesi è tradizionalmente raccomandata per la nocardiosi. Questa raccomandazione si basa su piccoli studi non randomizzati dai quali si evince che 3/5 pazienti che avevano completato meno di 3 mesi di TMP-SMX hanno poi avuto una recidiva. Durate più brevi sono ragionevoli in situazioni a basso

Estensione della nocardiosi	Malattia cutanea	Malattia polmonare	Malattia disseminata senza coinvolgimento del SNC	Malattia disseminata con coinvolgimento del SNC
Trattamento iniziale (prima della identificazione di specie)	cotrimossazolo Possibile alternativa: linezolid	cotrimossazolo +/- imipenem oppure amikacina oppure ceftriaxone Possibile alternativa: linezolid +/- imipenem oppure ceftriaxone NB: la monoterapia è probabilmente appropriata in pazienti selezionati con nocardiosi polmonare non severa	cotrimossazolo +/- imipenem oppure amikacina oppure ceftriaxone Possibile alternativa: linezolid +/- imipenem oppure ceftriaxone	cotrimossazolo + imipenem +/- amikacina Possibile alternativa: linezolid + imipenem
Terapia di mantenimento	Se il trattamento iniziale è stato in regime multifarmaco endovenoso: continuare per 2-6 settimane			
Switch a un trattamento orale (se indicato, quando la risposta clinica è favorevole)	cotrimossazolo Possibile alternativa: minociclina o amoxicillina/clavulanato			cotrimossazolo
Durata totale della terapia antibiotica	3-6 mesi	6 mesi	6-12 mesi	9-12 mesi
Profilassi secondaria	Non indicata in pazienti immunocompetenti (basso rischio di recidiva) Può essere considerata in pazienti immunodepressi con cotrimossazolo se ben tollerato			

Tabella 1. Algoritmo per la gestione della nocardiosi (mod. da Margalit et al)⁵. Legenda: SNC = sistema nervoso centrale.

rischio (tipicamente, nei pazienti immunocompetenti con nocardiosi cutanea primaria), mentre durate più lunghe sono spesso preferite per la nocardiosi del SNC.

In conclusione, la nocardiosi è una malattia subdola e probabilmente sottostimata. La rarità di questa infezione, l'evidente eterogeneità nelle popolazioni coinvolte e le ambigue presentazioni cliniche rendono necessario un attento occhio clinico e un *team* multidisciplinare per una corretta diagnosi e gestione clinico-terapeutica.

Bibliografia

- 1) FARINA C, BOIRON P, FERRARI I, ET AL. *Report of human nocardiosis in Italy between 1993 and 1997*. Eur J Epidemiol 2001;17:1019-22.
- 2) COLANERI M, LOMBARDI A, MOREA A, ET AL. *An eight-year experience of Nocardia infection in Italy: does immunosuppression matter?* New Microbiol 2021;44:111-6.
- 3) FARINA C, BOIRON P, GOGGIO A, PROVOST F. *Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992*. Scand J Infect Dis 1995;27:23-7.
- 4) FARINA C, ANDRINI L, BRUNO G, ET AL. *Nocardia brasiliensis in Italy: a nine-year experience*. Scand J Infect Dis 2007;39:969-74.
- 5) MARGALIT I, LEBEAUX D, TISHLER O, ET AL. *How do I manage nocardiosis?* Clin Microbiol Infect 2021;27:S50-8.

Sessualità maschile e BPCO

Samuele Guzzon

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia caratterizzata da un'inflammatione e un'ostruzione cronica delle vie aeree. Si associa a numerose altre patologie come neoplasia, aterosclerosi, sarcopenia, diabete mellito, osteoporosi e ipogonadismo con un impatto negativo sulla qualità di vita. È stato rilevato che i livelli di testosterone sono correlati a FEV₁, FVC, rapporto FEV₁/FVC e alla massa magra, mentre non sembra esservi correlazione tra testosterone e test del cammino in 6 minuti (6MWT), parametri emogasanalitici, ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), prolattina e proteina C-reattiva (PCR). Dal 22 al 69% della popolazione di mezza età e anziana con BPCO presenta un *deficit* di testosterone. L'argomento è ancora ampiamente dibattuto in quanto gli studi dimostrano dati in conflitto a seconda del metodo di selezione del gruppo di studio. Terapie sostitutive non sempre hanno dimostrato di migliorare la qualità di vita e le *performance* respiratorie in questi pazienti.

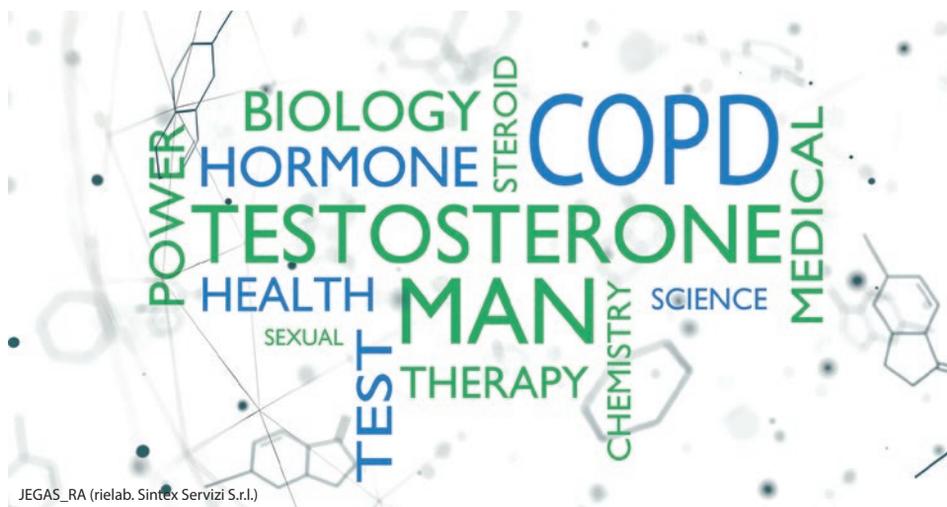
Medicina Generale, Ospedale di Conegliano (TV)
samueleguzzon@gmail.com

Di particolare importanza è invece l'impatto sulla vita sessuale dei pazienti con BPCO. Il fumo, principale fattore di rischio per la malattia polmonare, e le comorbilità associate giocano un ruolo significativo nella disfunzione erettile.

La spesa energetica necessaria per un rapporto sessuale è pari a una camminata alla velocità di 5-6 km/h o a salire le scale per un tempo di 3-4 minuti. L'energia necessaria per un rapporto sessuale, quindi, può essere superiore alla capacità respiratoria di pazienti con malattia severa. Non riuscendo a ottenere una vita sessuale soddisfacente, alcuni tendono a evitarla e a isolarsi, con un impatto molto negativo sulla loro qualità di vita.

Le linee guida Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) raccomandano di indagare la qualità della vita sessuale di questi individui, ma non forniscono informazioni utili su come approcciare il problema. Questo fa sì che la valutazione del paziente con BPCO si basi quasi esclusivamente sui sintomi respiratori.

In Europa circa il 30% dei maschi di età compresa tra i 40 e i 79 anni presenta una



JEGAS_RA (rielab. Sintex Servizi S.r.l.)

disfunzione erettile, questa percentuale sale al 72-87% nei pazienti con BPCO. Se si confrontano i livelli di testosterone tra pazienti con BPCO e soggetti sani non si notano particolari differenze, tuttavia i valori di LH e FSH sono più elevati nei pazienti con BPCO e i livelli di testosterone tendono a ridursi in modo significativo durante le fasi di riacutizzazione della malattia.

Anche fattori psicologici come ansia e depressione influenzano negativamente la prestazione sessuale e recenti studi dimostrano che i pazienti con BPCO presentano più frequentemente questi disturbi.

Molti farmaci influiscono negativamente sull'erezione: gli anti-muscarinici (*short-acting muscarinic antagonist* - SAMA; *long-acting muscarinic antagonists* - LAMA), i corticosteroidi che riducono l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e di conseguenza riducono LH, gli antidepressivi, i beta bloccanti.

Non vi sono linee guida specifiche per il trattamento della disfunzione erettile nel paziente con BPCO, perciò ci si deve rifare a quelle generali dedicate alla patologia che indicano di apportare modifiche nello stile

di vita, in particolare: cessazione del fumo, moderazione nel consumo di alcolici, attività fisica per ottenere una riduzione del grasso corporeo e una migliore *performance* fisica.

La terapia sostitutiva con testosterone è indicata nei pazienti che presentano un *deficit* della quota biodisponibile.

Il supporto psicologico è efficace nel ridurre lo stato d'ansia e nel migliorare l'umore in generale, mentre le terapie psicosessuali non sembrano dare risultati soddisfacenti.

Può essere rivista la terapia per cercare di limitare o eliminare quei farmaci che hanno un impatto negativo sulla qualità di vita sessuale del paziente.

Tra le terapie specifiche di prima linea ritroviamo gli inibitori della fosfodiesterasi 5 e i dispositivi per ottenere l'erezione tramite la creazione del vuoto (*vacuum erection device*). Tra le terapie di seconda linea vi è l'utilizzo di sostanze vasoattive (prostaglandine) per via intrauretrale e intracavernosa. La protesi peniena rimane l'ultima opzione disponibile.

Concludendo possiamo dire che la disfunzione sessuale è un reperto comu-

ne negli uomini con BPCO. Si ritiene che ipossiemia, fumo, livelli di testosterone più bassi, malattie cardiovascolari, limitazione dell'attività fisica e disagio psicologico siano i principali meccanismi associati alla disfunzione erettile in questi pazienti. La presenza di disfunzione erettile influisce negativamente sulla capacità funzionale e sulla qualità di vita negli uomini con BPCO.

Le disfunzioni sessuali non possono essere trattate finché una storia adeguata non definisce il problema. Una comunicazione aperta tra medico e paziente è essenziale per una gestione efficace del problema. Tuttavia, la storia sessuale viene solitamente trascurata o evitata poiché gli operatori sanitari sono scarsamente formati per ottenerla. Una maggiore conoscenza di questo

argomento tra i medici può aiutare i pazienti con BPCO ad affrontare l'impatto della malattia non solo nella loro vita quotidiana ma anche nella loro sessualità. Ciò può migliorare la qualità di vita complessiva.

Bibliografia di riferimento

- BALASUBRAMANIAN V, NAING S. *Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects*. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:112-7.
- MARINELLI L, LANFRANCO F, MOTTA G, ZAVATTARO M. *Erectile dysfunction in men with chronic obstructive pulmonary disease*. *J Clin Med* 2021;10:2730.
- SLIM A, HEDHLI A, OUAHCHI Y, ET AL. *Testosterone and chronic obstructive pulmonary disease*. *Rev Mal Respir* 2020;37:790-9.

Tabaccologia

The Journal of Tobacco Science



La Rivista
ufficiale della
Società Italiana
di Tabaccologia
(SITAB)
da oggi
disponibile online
in open access

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

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

SEGUICI SU  

www.tabaccologiaonline.it

La modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo

(Prima parte)

Vincenzo Patruno

Introduzione

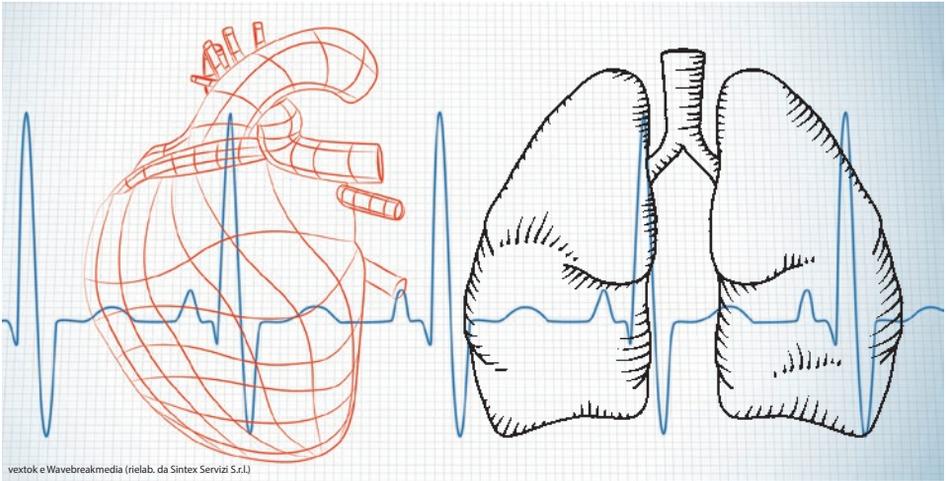
L'attività respiratoria, il battito cardiaco e le oscillazioni della pressione arteriosa condividono frequenze comuni. Già nel 1733 il reverendo Stephen Hales notava come le fasi della respirazione fossero in grado di modificare la frequenza cardiaca (HR) e la pressione arteriosa (BP) e queste osservazioni furono poi confermate da Carl F.W. Ludwig nel 1847 quando egli riuscì a misurare l'incremento di HR e BP durante l'inspirazione. Oggi definiamo queste variazioni della HR come aritmia sinusale respiratoria (RSA) e gli incrementi di BP associati alla fase inspiratoria come le onde di Traube-Hering.

La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono regolate dal sistema autonomo e tanto il sistema nervoso simpatico quanto il sistema vagale hanno *pattern* di attività che vengono influenzati dalla dinamica respiratoria.

In realtà molteplici fattori influiscono su questi *pattern*, fattori anche di natura propriamente meccanica poiché cuore e apparato respiratorio condividono la stessa cavità toracica: l'inspirazione è infatti innescata da una riduzione della pressione endotoracica che porta a un aumento del ritorno venoso al cuore destro il quale a sua volta determina un incremento di HR e di gittata cardiaca. Questo meccanismo mediato da barocettori non è tuttavia l'unico e nemmeno probabilmente il principale poiché una tale modulazione dell'attività respiratoria su HR e BP si riscontra anche in preparati *in situ*, cioè a torace aperto e quindi privi di variazioni della pressione pleurica. Altri meccanismi di modulazione dell'attività cardiaca da parte della attività respiratoria comprendono l'influenza sulla attività afferente vagale (mediata da recettori polmonari di stiramento) e sulla attività vagale efferente (che si riduce durante la inspirazione).

Il gate respiratorio

Lopes e Palmer nel 1976 hanno per primi coniato il termine di *human respira-*



vestok e Wavebreakmedia (rielab. da Sintex Servizi S.r.l.)

tory gate (HRG) riferendosi alla capacità dell'attività respiratoria di trascinare (*to gate*) la responsività autonoma.

Il *respiratory gate* veniva definito originariamente come un "cancello" capace, nella fase inspiratoria, di chiudersi al traffico simpatico e di aprirsi, nella fase espiratoria, al traffico vagale: quindi una attività respiratoria fisicamente in grado di alterare i potenziali di azione dei motoneuroni simpatici e delle fibre preganglioniche vagali e di modularne continuamente la capacità di risposta.

Studi sui motoneuroni vagali cardiaci, quale quello di Eckberg del 1977, hanno infatti permesso di dimostrare come la risposta vagale sia maggiore quando lo stimolo barocettivo è applicato durante la fase espiratoria rispetto a quando lo stesso stimolo barocettivo viene applicato durante la fase inspiratoria.

Inoltre, studi sui motoneuroni simpatici, come riportato da Rothlisberger e coll. nel 2003, hanno dimostrato come la risposta simpatica allo stimolo barocettivo sia minore quando lo stimolo è applicato durante la fase espiratoria rispetto a quando lo stesso tipo di stimolo viene applicato

durante la fase inspiratoria.

Queste e altre osservazioni hanno finito per evidenziare una precisa capacità delle fasi respiratorie nella modulazione del *feedback* autonomico: la fase del ciclo respiratorio è in grado di guidare l'uscita tanto vagale quanto simpatica (quindi i rami effettori) in risposta alle stimolazioni autonome in entrata (quindi dei rami afferenti).

A oggi, i dati provenienti da diversi gruppi di studio hanno rivisto alcune vecchie nozioni al riguardo dello HRG, *in primis* quella che il *gate* si comporti in modo binario, ossia solo aperto o chiuso (Eckberg, DeBoer, Gilbey). In realtà è stato dimostrato che la stimolazione sui barocettori è da considerarsi una variabile continua. Inoltre, il *gate* non è mai chiuso completamente; è infatti aperto in entrambe le fasi del respiro e stimoli barocettivi elicitano una risposta seppur piccola anche in inspirazione. Infine, è stato visto come la magnitudo del *gate* risulti dipendente in modo critico dalla frequenza del ritmo respiratorio con la massima espressione a frequenze di 0,1 Hz (6 atti respiratori al minuto).

L'abbondante ricerca sui meccanismi responsabili dello HRG ha peraltro in parte risolto la questione della sede del *gate*; ossia se il *gate* sia centrale (secondario alla attività motoneurale efferente) oppure periferico (secondario alla attività neurale afferente dai recettori di stiramento polmonari e toracici).

Utilizzando metodiche matematiche di analisi di correlazione fra tre segnali in grado di estrarre l'influenza di uno segnale sugli altri due (l'analisi di coerenza parziale) è stato possibile rimuovere l'influenza del ritmo respiratorio dai ritmi BP e HR e mostrare in modo convincente come la frequenza respiratoria di per se stessa sia in grado di guidare i ritmi autonomici (cardiaci e della BP) senza doversi "appoggiare" al circuito riflesso barocettivo: in altri termini, non sembra che le oscillazioni della frequenza cardiaca causate dalla frequenza respiratoria siano mediate esclusivamente dall'effetto sui barocettori ma siano piuttosto la risultante dell'effetto di integrazione tra centrale e periferico. In altre parole, il *gate* non è solo centrale né solo periferico ma ridefinito continuamente da entrambe le componenti.

L'impronta dell'attività respiratoria sulle fluttuazioni della frequenza cardiaca (come intervallo R-R) è stata studiata estensivamente con l'analisi della variabilità cardiaca (HRV) portando a osservare che alle alte frequenze respiratorie le escursioni dell'intervallo R-R nel dominio delle frequenze (*power spectrum*) sono piccole e basse (*low-frequency*, espressione del tono simpatico) e che al rallentarsi del ritmo respiratorio rallentano anche le fluttuazioni dell'intervallo R-R mentre le frequenze del *power spectrum* si dispongono su frequenze più alte (*high frequency*, espressione del tono vagale). Questo approccio ha per-

messo di aprire una vera e propria finestra sul bilanciamento simpato-vagale ossia delle due branche integrate del sistema nervoso autonomico e di chiarire aspetti nuovi sull'accoppiamento dei ritmi respiratori e cardiovascolari.

Il coupling cardioventilatorio

Il *coupling* cardiorespiratorio è un termine ampiamente usato per descrivere l'influenza della respirazione sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa ed è forse apprezzato al meglio in ambito clinico dalla presenza della aritmia sinusale respiratoria (RSA). Ci sono molte evidenze che la RSA sia causata dalla regolazione dello stesso *outflow* cardiaco vagale che coinvolge i medesimi circuiti neurali tronco encefalici di generazione del ritmo respiratorio (RPG). In particolare sono state identificate peculiari vie di integrazione fra strutture pontine e del midollo allungato (complesso pre-Botzinger) e i neuroni cardiaci vagali del nucleo ambiguo che per stretta vicinanza costituiscono il substrato neurale dell'interazione cardiorespiratoria (Figura 1).

Il *coupling* cardiorespiratorio non sembra limitato alla sfera di influenza "esclusivamente" cardiocircolatoria.

La RSA non è solo un meccanismo integrato per l'ottimizzazione omeostatica dei gas nel sangue (più flusso sanguigno in *inspiro* quando c'è più aria a disposizione, meno in *espiro* quando c'è meno aria nei polmoni) ma sembra che rivesta anche funzioni di regolazione centrale superiore come la risposta *arousal*.

In questo senso, in realtà, non sembra che la RSA sia da considerare "principalmente" in un meccanismo di ottimizzazione degli scambi gassosi quanto piuttosto un sistema di controllo dei limiti di varia-

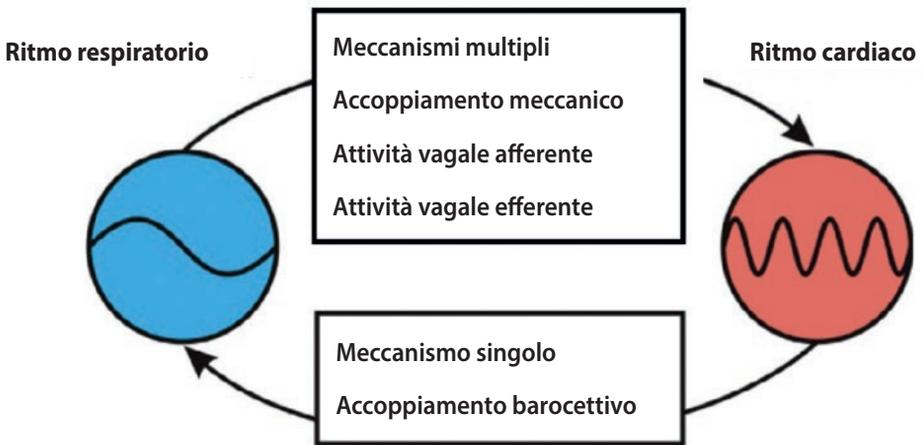


Figura 1. *Coupling* cardiorespiratorio.

bilità del sistema a *feedback*, costringendo cioè la non linearità del sistema in ambiti di variabilità non eccessivamente alti o bassi e proteggendo così il sistema da stati critici di disautonomia.

In effetti, mentre la RSA è facilmente osservabile nelle persone sane, la disautonomia cardiorespiratoria è caratteristica di diversi stati di malattia e molti stati patologici sono associati a un declino della RSA (con meccanismi che hanno origine prevalentemente all'interno del tronco cerebrale) e sembrano derivare dalla instabilità cardiorespiratoria tanto nei termini di vere e proprie disautonomie (*sudden infant death syndrome*, disautonomia familiare, sindrome di Rett) quanto in disturbi caratterizzati da ridotta attività vagale cardiaca.

[*Fine prima parte*]

Bibliografia di riferimento

- BERNARDI L, KELLER F, SANDERS M, ET AL. *Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart*. J Appl Physiol 1989;67:1447-55.
- BERNARDI L, PORTA C, CASUCCI C, ET AL. *Dynamic interactions between musical, cardiovascular, and cerebral rhythms in humans*. Circulation 2009;119:3171-80.
- BERNARDI L, PORTA C, SPICUZZA L, ET AL. *Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure*. Circulation 2002;105:143-5.
- BERNARDI L, SLEIGHT P, G BANDINELLI, ET AL. *Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study*. BMJ 2001; 323:1446-9.
- BETTERMANN H, VON BONIN D, FRÜHWIRTH M, ET AL. *Effects of speech therapy with poetry on heart rate rhythmicity and cardiorespiratory coordination*. Int J Cardiol 2002;84:77-88.
- CRITCHLEY HD, NICOTRA A, CHIESA PA, ET AL. *Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates*. PLoS One 2015;10:e0127082.
- CYSARZ D, BÜSSING A. *Cardiorespiratory synchronization during Zen meditation*. Eur J Appl Physiol 2005;95:88-95.
- CYSARZ D, VON BONIN D, LACKNER H, ET AL. *Oscillations of heart rate and respiration synchronize during poetry recitation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H579-87
- DICK TE, BAEKEY DM, PATON JFR, ET AL. *Cardio-respiratory coupling depends on the pons*. Respir Physiol Neurobiol 2009;168:76-85.
- ECKBERG DL. *Adaptation of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex*. J Physiol 1977;268:579-89.
- ECKBERG DL. *The human respiratory gate*. J Physiol 2003;548:339-52.
- ECKBERG DL, NERHED C, WALLINET BG. *Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man*. J Physiol 1985;365:181-96.
- GALLETLY DC, LARSEN PD. *The determination of cardioventilatory coupling from heart rate and ventila-*

- tory time series.* Res Exp Med (Berl) 1999;199:95-9.
- GILBEY MP, JORDAN D, RICHTER DW, SPYER KM. *Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat.* J Physiol 1984;356:65-78.
 - KARAVIDAS MK, LEHRER PM, VASCHILLO E, ET AL. *Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression.* Appl Psychophysiol Biofeedback 2007; 32:19-30.
 - KAREMAKER JM. *Last word on point: counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism.* J Appl Physiol 2009;106:1750.
 - LARSEN PD, BOOTH P, GALLETLY DC. *Cardioventilatory coupling in atrial fibrillation.* Br J Anaesth 1999;82:685-90.
 - LEHRER PM, VASCHILLO E, VASCHILLO B, ET AL. *Biofeedback treatment for asthma.* Chest 2004; 126:352-61.
 - LOPES OU, PALMER JF. *Proposed respiratory 'gating' mechanism for cardiac slowing.* Nature 1976; 264:454-6.
 - PENG CK, HENRY IC, MIETUS JE, ET AL. *Heart rate dynamics during three forms of meditation.* Int J Cardiol 2004;95:19-27.
 - ROTHLSBERGER BW, BADRA LJ, HOAG JB, ET AL. *Spontaneous 'baroreflex sequences' are deterministic functions of breathing phase.* Clin Physiol Funct Imaging 2003;23:307-13.
 - STÖCKIGT B, JESERICH F, WALACH H, ET AL. *Experiences and perceived effects of rosary praying: a qualitative study.* J Relig Health 2021;60:3886-906.
 - VANOLI E, DE FERRARI GM, STRAMBA-BADIALE M, ET AL. *Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction.* Circ Res 1991;68:1471-81.
 - ZACCARO A, PIARULLI A, LAURINO M, ET AL. *How breath-control can change your life: a systematic review on psycho-physiological correlates of slow breathing.* Front Hum Neurosci 2018;12:353.
 - ZUCKER T, SAMUELSON K, MUENCH F, ET AL. *The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms: a pilot study.* Appl Psychophysiol Biofeedback 2009;34:135-43.

LA FIBROSI CISTICA DELL'ADULTO

a cura di Paolo Palange



sintex
EDITORIA

ACQUISTA
UNA COPIA

FORMATO: 15x21 cm
EDITORE: Sintex Editoria
PAGINE: 188
ISBN: 978-88-943312-1-9
RILEGATURA: broccatura
PREZZO: € 24,00

Il volume illustra gli attuali standard di cura del paziente adulto con Fibrosi Cistica secondo le più recenti ricerche scientifiche e linee guida per il trattamento della malattia.

PAOLO PALANGE

UOC Medicina Interna e
Disfunzioni Respiratorie,
UOS Fibrosi Cistica Adulti,
Policlinico Umberto I,
Sapienza Università di Roma

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:
editoria@sintexservizi.it

sintex
EDITORIA

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
+39 02 66790460 - editoria@sintexservizi.it
www.sintexservizi.it

SEGUICI SU   

Diffuse pulmonary ossification: un'entità ancora in gran parte sconosciuta

**Eleonora Carlicchi¹, Antonella Caminati²,
Davide Elia², Sergio Harari^{2,3},
Maurizio Zompatori^{4,5}**

L'ossificazione polmonare diffusa (*diffuse pulmonary ossification* - DPO) è una condizione non frequentemente riscontrata all'*imaging* o su prelievi biotipici/autotipici e dovuta a un fenomeno di metaplasia ossea con formazione di tessuto osseo maturo ectopico nel parenchima polmonare. Con l'uso sempre più frequente della TC del torace nella diagnosi delle patologie polmonari, il riscontro della DPO all'*imaging* è diventato più frequente.

Vi sono pochi casi descritti in letteratura in soggetti viventi in quanto la patologia dal punto di vista clinico è pauci-sintomatica/subclinica e le alterazioni radiologiche sono generalmente mascherate da altre patologie polmonari.

La DPO è una forma di risposta polmonare a un insulto cronico e può essere secondaria a condizioni di infiammazione, ipossia, acidosi, congestione venosa e fibrosi, che stimolerebbero la proliferazione dei fibroblasti polmonari e la loro differenziazione in osteoblasti. Come la miosite ossificante, la DPO probabilmente rappresenta una forma di risposta protettiva esuberante al danno polmonare.

Sono state formulate alcune ipotesi sulla patogenesi della DPO. Si tratta di una forma che si associa spesso alle patologie polmonari interstiziali fibrosanti; la patogenesi delle forme idiopatiche resta incerta. Il *transforming growth factor* β (TGF- β) è stato associato alla formazione di osso ectopico così come alla normale organogenesi dell'osso oltre a essere uno dei fattori chiamati in causa nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Sono stati anche pubblicati casi di DPO familiare, in particolare in soggetti giapponesi. In tutti i casi di forme familiari riportati in letteratura, il padre era affetto da DPO. Nella DPO idiopatica potrebbero essere coin-

¹Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Milano

²U.O. Pneumologia, Ospedale "San Giuseppe", IRCCS MultiMedica, Milano, lafitta@libero.it

³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

⁴U.O. Diagnostica per Immagini, Ospedale San Giuseppe, IRCCS MultiMedica, Milano

⁵Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università degli Studi di Bologna

volte anche alterazioni genetiche; pertanto, quando viene posta diagnosi di DPO in un soggetto si dovrebbero valutare anche i parenti di primo grado, soprattutto quelli di sesso maschile.

Sono state descritte due forme di DPO, nodulare e dendriforme, che si differenziano per le diverse strutture parenchimali coinvolte, caratteristiche istologiche e diverso aspetto all'*imaging*.

Nella DPO nodulare il tessuto osseo ectopico è costituito da osso lamellare maturo senza elementi midollari ed è localizzato negli spazi alveolari, mentre nella DPO dendriforme sono presenti elementi cellulari del midollo osseo contestualmente al tessuto osseo maturo che si trova in corrispondenza dell'interstizio parenchimale, nei setti inter e intra-lobulari, specialmente nelle zone di fibrosi.

La forma nodulare è tipicamente associata a condizioni di congestione polmonare venosa ed edema polmonare cronico, come nei casi di insufficienza cardiaca, stenosi mitralica e stenosi subaortica ipertrofica. La DPO dendriforme è più comunemente associata a patologie polmonari croniche, infiammatorie e non, come le

interstiziopatie fibrosanti (tipicamente *pattern usual interstitial pneumonia* - UIP e IPF, Figura 1) o la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Altre condizioni in cui è stata descritta la DPO dendriforme sono l'amiloidosi, l'esposizione all'asbesto e la fibrosi cistica. Alcuni studi riportano che la DPO dendriforme, in assenza di patologia polmonare diffusa, possa essere riscontrata anche in pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo, disturbi neurologici con rischio di aspirazione cronica o apnee notturne, come conseguenza dell'ipossia e dell'esposizione all'acido gastrico. Alcuni autori affermano che la prevalenza della DPO sia maggiore nell'IPF rispetto alle altre interstiziopatie fibrosanti, suggerendo la presenza della DPO come criterio ancillare nella diagnosi dell'IPF; tuttavia, questo risultato non è stato confermato da altri studi. Nelle interstiziopatie fibrosanti l'ossificazione polmonare si osserva principalmente nelle zone di reticolazione subpleurica. I fattori di rischio per lo sviluppo di ossificazione polmonare associata alle forme fibrosanti sono l'età avanzata, il sesso maschile, la storia di fumo di sigaretta, la presenza di

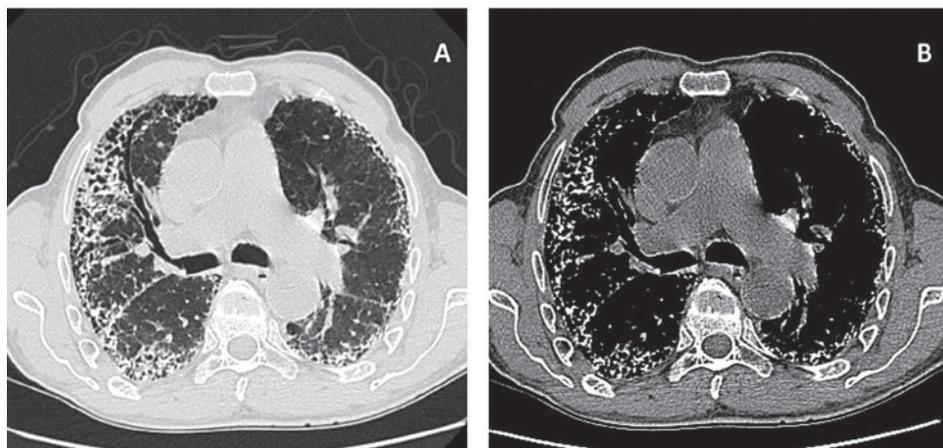


Figura 1. Finestra parenchimale (A) e mediastinica (B) in un paziente con diagnosi di IPF e associata DPO.

honeycombing alla TC del torace, la presenza di enfisema e aspetti di interstiziopatia "più grossolana".

La DPO è definita come la presenza di almeno un *focus* di ossificazione polmonare, bilaterale, con almeno 10 micronoduli calcifici. Risulta difficilmente apprezzabile all'esame radiografico del torace, a meno di forme molto estese, mentre è solitamente diagnosticata alla TC del torace.

Le due forme di DPO danno luogo a due *pattern* TC diversi che riflettono le strutture parenchimali coinvolte: il *pattern* nodulare si presenta come multipli micronoduli centro-lobulari (dimensioni comprese tra 1-5 mm) a elevata densità/calcifici o calcificazioni a margini lobulati, visibili nella finestra per osso o tessuti molli, che a volte possono confluire. La DPO dendriforme invece si presenta sottoforma di sottili calcificazioni ramificate, definite anche "coralliformi", nell'interstizio polmonare periferico, in particolare nei setti inter e intra-lobulari specie nel contesto di reticoli fibrotici.

Entrambe le forme di DPO tendono a interessare prevalentemente le basi polmonari, soprattutto le regioni sub-pleuriche dei segmenti posteriori e laterali; il coinvolgimento dei lobi superiori è raro e, quando presente, solitamente riguarda le regioni dorsali dei lobi superiori ed è quasi sempre associato al contemporaneo interessamento delle regioni basali.

Le possibili diagnosi differenziali in presenza di calcificazioni parenchimali diffuse e bilaterali comprendono: micro-litiasi alveolare, dove le calcificazioni tendono tuttavia a essere più piccole e puntiformi che nella DPO (descritte anche come "granelli di sabbia") e con distribuzione peri-bronco-vascolare; metastasi polmonari da tumore della mammella, melanoma o sarcoma oste-

ogenico, in questi casi la storia oncologica del paziente è l'elemento chiave per la corretta diagnosi; alcune forme di pneumococcosi, tra cui la silicosi dove però le calcificazioni parenchimali tendono a confluire in vere e proprie "masse" di maggiori dimensioni localizzate in sede centrale, para-ilare ed è tipica la presenza di calcificazioni dei linfonodi ilo-mediastinici; le patologie granulomatose (sarcoidosi, tubercolosi e istoplasmosi), tuttavia la localizzazione delle calcificazioni, in corrispondenza dei reticoli fibrotici, e l'assenza di segni di patologia granulomatosa sono a favore della DPO.

I casi di DPO idiopatica sono estremamente rari e in letteratura sono riportati pochi casi. Generalmente interessa giovani adulti, in prevalenza di sesso maschile e sostanzialmente pauci-sintomatici. In alcuni di questi sono riportati i dati di funzionalità respiratoria ma i risultati sono variabili. È stato descritto un *deficit* funzionale di tipo restrittivo e una riduzione della DLCO. Si ritiene che la patologia progredisca molto lentamente nel tempo e abbia un decorso indolente. In un caso è stato osservato un peggioramento significativo della funzione respiratoria nel corso di un *follow-up* di 11 anni. In alcuni casi riportati in letteratura i pazienti con DPO idiopatica si presentano o sviluppano nel corso del *follow-up* episodi di pneumotorace. La causa di questa manifestazione non è chiara ma lo pneumotorace dovrebbe essere considerato una possibile complicanza della DPO idiopatica. Non esiste una terapia per questa patologia e a oggi non è stata descritta una sua regressione.

Il ruolo del lavaggio broncoalveolare (BAL) nella DPO idiopatica è sconosciuto in quanto è stato descritto in pochi casi e con risultati variabili. Il riscontro di un'alveolite linfocitaria talora con un incremento del rapporto CD4/CD8 (descritto in

pochissimi case report) suggerisce un ruolo della risposta immunologica nello sviluppo della patologia ma ulteriori studi sono necessari per chiarire questo aspetto.

Si tratta quindi di una malattia per molti aspetti ancora sconosciuta e misteriosa; ulteriori studi sono necessari per chiarirne gli aspetti ancora dibattuti e per chiarire la sua relazione con altre patologie polmonari preesistenti.

Bibliografia di riferimento

- CHAN ED, MORALES D V, WELSH CH, ET AL. *Calcium deposition with or without bone formation in the lung*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1654-69.
- EGASHIRA R, JACOB J, KOKOSI MA, ET AL. *Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations*. Radiology 2017;284:255-63.
- GIELIS J, TORFS M, LUIJKS M, ET AL. *Nodular pulmonary ossifications in differential diagnosis of solitary pulmonary nodules*. Eur Respir J 2011;37:966-8.
- GRUDEN JF, GREEN DB, LEGASTO AC, ET AL. *Dendri-form pulmonary ossification in the absence of usual intersti-*

tial pneumonia: CT features and possible association with recurrent acid aspiration. AJR Am J Roentgenol 2017; 209:1209-15.

- KANNE JP, GODWIN JD, TAKASUGI JE, ET AL. *Diffuse pulmonary ossification*. J Thorac Imaging 2004;19:98-102.
- LARA JF, CATROPPO JF, KIM DU, DA COSTA D. *Dendri-form pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience*. Arch Pathol Lab Med 2005;129:348-53.
- WALKOFF L, DIXIT AS, RYU JH, ET AL. *Diffuse pulmonary ossification on high-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis, systemic sclerosis-related interstitial lung disease, and chronic hypersensitivity pneumonitis: a comparative study*. J Comput Assist Tomogr 2020;44:667-72.



**UN TEAM PREZIOSO
PER IL SUCCESSO DI QUALITÀ'**

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ gestyweb@sintexservizi.it

gestYweb

La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in piena trasparenza dei processi di investimento

LTOT in BPCO e malattia polmonare interstiziale: analoghi criteri di inclusione e risultati?

Sara Croce, Maddalena Messina,
Elena Bargagli, Rosa Metella Refini,
Andrea Melani

Introduzione

L'ossigeno è un farmaco usato spesso in emergenza e in situazioni acute, ma anche come trattamento di lunga durata (ossigenoterapia continuativa di lungo termine - LTOT) nelle malattie respiratorie croniche. È uno dei trattamenti più peculiarmente affini alla Pneumologia.

LTOT può essere erogata in tre principali modalità: ossigeno liquido, ossigeno gassoso e tramite concentratori di ossigeno. Rimandiamo ad articoli dedicati la discussione sui vantaggi e svantaggi di questi tre sistemi erogatori, che, tuttavia, ai flussi abitualmente somministrati a domicilio presentano pari efficacia. Per ciascuna di queste tre fonti esistono *device* stazionari e portatili, indicati per l'uso ambulatoriale dell'ossigenoterapia.

Le basi scientifiche di LTOT fanno riferimento a due studi randomizzati, il *Medical Research Council Working Party* (MRC) e il *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT), condotti sul finire degli anni Settanta su

U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare,
A.O.U. Senese, Siena, messina17@student.unisi.it

pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e insufficienza respiratoria grave ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg a emogasanalisi arterioso, o $\text{PaO}_2 = 56-59$ mmHg oltre a danno d'organo da ipossiemia). Da allora la LTOT è stata prescritta a tutti i soggetti con insufficienza respiratoria grave e non solo a quelli con BPCO. Attualmente fra i soggetti in LTOT, i due gruppi più numerosi sono quelli della BPCO e delle malattie polmonari interstiziali (ILD), a cui fanno capo rispettivamente circa il 62 e il 19% del totale delle prescrizioni stando al registro svedese nel periodo fra il 2016 e il 2019¹.

La BPCO è una malattia cronica, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, dovuta a inalazione di particelle nocive, fra cui specie il fumo di tabacco; anche nel sottogruppo che evolve a grave insufficienza respiratoria questo avviene in modo relativamente lento.

Le ILD sono un gruppo eterogeneo di malattie dell'interstizio del polmone, fra cui la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è l'esempio più noto, anche per il decorso verso una precoce insufficienza respiratoria



WindNight e conceptw (rielaab. Sintex Servizi S.r.l.)

e verso *exitus*; tuttavia, anche un sottogruppo di ILD può presentare un andamento rapidamente progressivo (PF-ILD), simile a quello della IPF.

In questa revisione cercheremo di focalizzare le similarità e le differenze che dai dati della letteratura emergono fra le due grandi patologie che portano a prescrizione di LTOT.

LTOT ed effetto sulla prognosi in BPCO e in ILD

Come appare visualizzato in Tabella 1, gli studi MRC e NOTT hanno mostrato che LTOT eseguita per almeno 15 ore al giorno era in grado di migliorare la sopravvivenza in BPCO e insufficienza respiratoria grave². Il vantaggio in termini di sopravvivenza acquisiva significatività dopo due anni dall'inizio del trattamento e poteva evidenziarsi vista la evolutività relativamente lenta dei soggetti con BPCO che accedono a LTOT. D'altronde il *Long-Term Oxygen Treatment Trial - LOTT*³ (che peraltro, avendo riscontrato grosse difficoltà nella fase di arruolamento, ha visto l'*outcome* primario riformulato includendo poi, oltre alla mortalità, anche il tempo alla prima ospedalizzazione per ogni causa) condotto per chiarire l'utilità di LTOT in soggetti con BPCO e ipossiemia in aria ambiente stabile di grado medio a riposo (SpO_2 89-93%; corrispondenti a circa

il 60% del totale dei partecipanti nel braccio attivo), nonché quelli senza ipossiemia a riposo ma con desaturazione ossiemoglobinica sotto sforzo (definita come $SpO_2 < 90\%$ per >10 s durante test del cammino in 6 minuti - 6MWT), non ha mostrato vantaggi di sopravvivenza rispetto al gruppo placebo.

Anche se oggi alcuni trattamenti possono rallentare l'evoluzione di PF-ILD, tradizionalmente una volta giunti all'insufficienza respiratoria grave la progressione è rapida. È stato mostrato che in soggetti con PF-ILD la prognosi a due anni dalla immisione in LTOT era circa del 20%¹. In queste condizioni non sorprende la mancanza di studi che abbiano rilevato un vantaggio di LTOT in termini di sopravvivenza su soggetti con PF-ILD e ipossiemia grave. Uno studio italiano, peraltro non pubblicato per esteso, che ha incluso 62 partecipanti, 49 dei quali con IPF, non ha rilevato alcuna differenza di mortalità tra il gruppo in LTOT e quello in aria ambiente dopo 1 (OR, 0,50; 95% CI, 0,15-1,61), 2 (OR, 1,76; 95% CI, 0,64-4,86) e 3 anni (OR, 0,99; 95% CI, 0,16-6,26) di trattamento².

LTOT ed effetto sulla qualità di vita, capacità di esercizio fisico e dispnea da sforzo in BPCO e ILD

La dispnea da sforzo fisico e la ridotta capacità di esercizio fisico sono due dei

Studio	N° totale (% maschi)	Età media, anni	PaCO ₂ media aa, mmHg	PaO ₂ media aa, mmHg	FEV ₁ % pred.	Criteri inclusione	O ₂ terapia	Outcome primario % mortalità	Altri outcome
MRC	87 (74)	58	50	54	NA	PaO ₂ ≤ 60 ^S	15 ore/die vs no O ₂ ^o	45% vs 67% ¹	≈ osp
NOTT	203 (79)	65	44	51	30	PaO ₂ ≤ 55/ PaO ₂ ≤ 59 ^Λ	24 ore/die vs 12 [*]	22% vs 41% ²	≈ osp, SIP, MMPI, POMS, pvr, Ht ^o

Tabella 1. Caratteristiche di alcuni studi che hanno valutato il ruolo di LTOT in soggetti con BPCO stabile. Legenda: aa= in aria ambiente a riposo in veglia; S = era anche previsto almeno un precedente episodio di scompenso del cuore destro e FEV₁ < 1,2 l; Λ = nei casi con ipossiemia meno grave, come criteri aggiuntivi erano previsti edema o ematocrito ≥ 55 o P polmonare a ECG (3 mm in II, III, aVF); ° = non fu fornito alcun device ambulatoriale erogante O₂; il flusso di O₂ prescritto era quello minimo titolato a riposo con emogasanalisi arteriosa in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg, senza variazioni durante il sonno o l'esercizio fisico. * = l'utilizzo medio dell'ossigenoterapia fu rispettivamente nei due gruppi di 17,7 e 12 ore al giorno. Solo i soggetti con ossigenoterapia continuativa riceverono anche un device ambulatoriale erogante O₂; il flusso di O₂ prescritto era quello minimo in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg in veglia a riposo e tale flusso fu arbitrariamente aumentato di 1 l/min durante il sonno e l'esercizio fisico; 1 = valutata a 5 anni di follow-up; 2 = valutata a follow-up a 2 anni; osp = ospedalizzazioni; POMS = profile of mood states; SIP = sickness of impact profile; MMPI = Minnesota multiphasic personality inventory; pvr = resistenze pressioni; Ht = ematocrito; ≈ = indica assenza di differenze significative fra i gruppi.

sintomi più invalidanti della BPCO e ancor più delle ILD, spesso associati a significativa desaturazione ossiemoglobinica e a peggioramento della qualità di vita e della prognosi. LTOT è anche usata per ridurre la dispnea e migliorare la tolleranza allo sforzo fisico e la qualità di vita in BPCO e soprattutto in ILD.

Si stima che fino al 40% dei soggetti con BPCO, ostruzione moderata-grave e normossiemia a riposo, possa mostrare desaturazione significativa durante l'esercizio fisico e che tale fenomeno si associ a un aumentato rischio di mortalità².

Effetti benefici relativi alla supplementazione di ossigeno sulla dispnea e sulla capacità di esercizio fisico sono stati spesso osservati in laboratorio durante test da sforzo nella BPCO, ma mai replicati in modo realmente convincente nella vita quotidiana².

Una metanalisi che ha valutato l'aggiunta di supplementi di ossigeno durante la vita quotidiana in soggetti stabili con BPCO ha trovato un piccolo ma significativo miglioramento nel dominio della dispnea con il questionario *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) nel gruppo che praticava ossigenoterapia ambulatoriale (MD, 0,42; 95% CI, 0,04-0,79), ma l'effetto era inferiore rispetto alla differenza minima clinicamente importante (MCID) e di significato clinico incerto². Nel più ampio studio sull'argomento³ che ha coinvolto 143 soggetti con BPCO e senza grave ipossiemia a riposo, ma con dispnea da sforzo nonostante il massimo trattamento farmacologico, una metà è stata randomizzata a ricevere durante l'attività fisica per 12 settimane ossigeno ambulatoriale e l'altra metà aria (placebo) tramite una bombola (peso 4,2 kg al pieno) con flusso di 6 L/min. Vi è stata una tendenza al miglioramento in entrambi i bracci di trattamento, ma sen-

za alcuna differenza per quanto riguarda dispnea e qualità della vita; una differenza statisticamente significativa (11 mt), ma clinicamente modesta, era rilevata nella distanza percorsa nel 6MWT utilizzando ossigenoterapia ambulatoriale. La presenza di desaturazione ossiemoglobinica durante lo sforzo fisico non era predittiva dei risultati. Anche nel LOTT, che ebbe mediana di *follow-up* di 18,4 mesi, non si osservò alcun significativo vantaggio di LTOT negli *outcome* secondari che consideravano fra l'altro qualità di vita e distanza percorsa durante il 6MWT; certamente un limite dello studio ammesso dagli stessi autori consisteva nella ritrosia a parteciparvi da parte di chi lamentava grave dispnea da sforzo fisico.

La desaturazione ossiemoglobinica durante lo sforzo fisico è tipicamente più frequente e profonda nei soggetti con ILD che in quelli con BPCO². Una metanalisi² ha mostrato che in acuto supplementi di ossigenoterapia migliorano la distanza percorsa al 6MWT (18,57 m; 95% CI, 11,14-25,99 m) e il punteggio valutato con la scala di Borg per lo sforzo condotto al termine del test (0,37 U; 95% CI, 0,19-0,54 U), ma non quello per la dispnea (MD, -0,72 U; 95% CI, da -1,70 a 0,27). L'*Ambulatory Oxygen in Fibrotic Lung Disease* (AmbOx)⁴ è uno studio *cross-over* randomizzato aperto di 2 settimane condotto in 84 pazienti con ILD fibrotica e ipossiemia da sforzo isolata definita come SpO₂ < 88% a 6MWT e ha esaminato gli effetti dell'ossigeno ambulatoriale utilizzato durante le attività quotidiane su *health-related quality of life* (HRQL). Il gruppo in ossigenoterapia ha mostrato un miglioramento nel questionario *King's Brief ILD*, sia nel punteggio totale (MD, 3,7; 95% CI, da 1,8 a 5,6; appena al di sotto del MCID stimato a 3,9), che nei domini della dispnea e attività (MD, 8,6; 95% CI, 4,7-12,5) e sin-

tomî toracici (MD, 7,6; 95% CI, 1,9-13,2). Vi era anche un significativo miglioramento del punteggio totale con il *St. George's Respiratory Questionnaire* - SGRQ (MD, -3,6; 95% CI, da -6,7 a -0,6; MCID pari a -4) e in quello per le attività (MD, -7,5; 95% CI, da -12,4 a -2,5), ma non sugli *score* di impatto e sintomi. Un miglioramento significativo e oltre MCID era rilevato per la dispnea valutata con l'*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*, UCSD-SOBQ (95% CI, 3,6-12,4). Il 67% dei partecipanti optò per proseguire AOT anche una volta ultimato lo studio.

Aderenza all'ossigenoterapia e impatto del device

L'aderenza al trattamento prescritto è un problema particolarmente importante per tutte le malattie croniche e anche per i soggetti in LTOT (di solito definita come il rapporto fra le ore giornaliere prescritte e quelle eseguite). Già nello studio controllato NOTT a fronte di una prescrizione di 24 ore giornaliere, il numero medio di ore in cui era praticata la ossigenoterapia era di 17,7 ore al giorno². Dai pochi dati disponibili che hanno valutato l'aderenza a LTOT fra diverse patologie respiratorie, non emerge che soggetti con ILD abbiano una aderenza inferiore a quelli con BPCO¹. Altri problemi di non aderenza in LTOT occorrono se non viene rispettato il flusso prescritto o se lo stesso non risulti adeguato ai bisogni del paziente nelle diverse attività di vita. Un ulteriore problema di non aderenza è associato al *device* erogante ossigeno. Un *device* ambulatoriale appare necessario rispetto a fonti fisse per assicurare una aderenza almeno in soggetti con ridotta mobilità e che escono regolarmente di casa. Nel LOTT⁵ il *device* ambulatoriale doveva assicurare una durata almeno pari

a 3 ore e peso non superiore a 3 kg. In generale, in soggetti che richiedono un flusso continuo di ossigeno di 3-4 lpm, un *device* portatile di ossigeno liquido può consentire di trascorrere fino a 4-5 ore fuori casa. Esistono evidenze che l'ossigeno liquido, abitualmente usato anche in Italia per LTOT, sia vantaggioso per erogare supplementi di ossigenoterapia ambulatoriali.

Conclusioni

L'American Thoracic Society attraverso l'approccio Delphi ha recentemente aggiornato le indicazioni su LTOT ponendo:

- ▶ una forte raccomandazione per l'uso di LTOT nei soggetti con BPCO o ILD e grave ipossiemia;
- ▶ una raccomandazione condizionale contro l'uso di LTOT in soggetti con BPCO e moderata ipossiemia cronica a riposo;
- ▶ una raccomandazione condizionale per uso ambulatoriale di ossigenoterapia in pazienti con BPCO o ILD con ipossiemia grave durante esercizio fisico e con fonte portatile di ossigeno liquido per chi esce di casa e richiede un flusso continuo durante lo sforzo > 3 lpm².

In attesa che studi in corso portino ulteriori chiarimenti all'argomento e che anche in Italia le vecchie linee guida siano aggiornate un primo rilievo che emerge da tali indicazioni è che la raccomandazione condizionale contro l'uso di LTOT e moderata ipossiemia cronica a riposo è suggerita per i soggetti con BPCO, ma non per quelli in ILD. Molti autori ritengono che la fisiologia di ILD sia differente da quella BPCO e non ritengono che quanto osservato nel secondo caso possa automaticamente essere estrapolato anche nel primo. In attesa di terapie in grado di rallentare l'evoluzione di PF-ILD, si evi-

denza, da un lato, che l'osservazione del registro svedese, nel periodo fra il 1997 e il 2018 su una coorte di 2.878 soggetti con ILD (di cui 470 e 2.408 rispettivamente con ipossiemia moderata e grave), non confermava vantaggi prognostici in LTOT anche se erogata precocemente¹ e, dall'altro, che molti specialisti al momento ritengono l'ossigenoterapia domiciliare in ILD utile principalmente per alleviare i sintomi. D'altronde, anche in un *consensus statement* eseguito con metodica Delphi vi è stato discreto accordo nel fornire ossigenoterapia con fonte ambulatoriale ai soggetti con ILD, desaturazione ossiemoglobinica durante sforzo fisico (< 90%) e sintomi correlati, mentre minore accordo si è trovato in presenza di desaturazione ma non sintomatologia correlata⁶.

Bibliografia

- 1) PALM A, EKSTRÖM M. *Hypoxemia severity and survival in ILD and COPD on long-term oxygen therapy - The population-based DISCOVERY study*. *Respir Med* 2021;189:106659.
- 2) JACOBS SS, KRISHNAN JA, LEDERER DJ, ET AL.; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Nursing. *Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease an official American Thoracic Society clinical practice guideline*. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e121-41.
- 3) MOORE RP, BERLOWITZ DJ, DENEHY L, ET AL. *A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia*. *Thorax* 2011;66:32-7.
- 4) VISCA D, MORI L, TSIPOURI V, ET AL. *Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med* 2018;6:759-70.
- 5) Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. *The randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation*. *N Engl J Med* 2016;375:1617-22.
- 6) LIM RK, HUMPHREYS C, MORISSET J, ET AL.; O₂ Delphi Collaborators. *Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey*. *Eur Respir J* 2019;54:1900421.

Ecografia del diaframma: tecnica e indicazioni

Roberta Di Tria
Roberta Rosso
Giovanni M. Ferrari

Il diaframma è il principale muscolo respiratorio. Ha una particolare forma a emisfera, costituita da una parte tendinea centrale e una parte periferica a prevalente componente muscolare. La componente muscolare può essere divisa in due parti: una porzione crurale e una porzione costale. Quest'ultima parte, più estesa rispetto alla crurale, si trova a decorrere parallelamente alla superficie interna della parete toracica, nella cosiddetta zona di apposizione (ZdA) che gioca un ruolo fondamentale durante la respirazione: infatti, la contrazione del muscolo causa un abbassamento della cupola diaframmatica con conseguente riduzione della pressione pleurica.

Il monitoraggio della funzione diaframmatica trova numerose indicazioni in clinica; fino a pochi anni fa i metodi di indagine più utilizzati risultavano essere l'elettromiografia, la fluoroscopia, la ri-

sonanza magnetica e la valutazione della pressione transdiaframmatica (che risulta essere il *gold standard*). Negli ultimi anni la valutazione ecografica del diaframma è stata sempre più utilizzata per i numerosi vantaggi che offre:

- ▶ non invasività;
- ▶ facilmente disponibile al letto del paziente;
- ▶ assenza di esposizione alle radiazioni;
- ▶ ripetibilità;
- ▶ valutazione in tempo reale;
- ▶ buoni livelli di riproducibilità intra e inter-osservatore.

Aspetti tecnici ed esecuzione dell'esame

L'apparecchio ecografico necessario per eseguire la valutazione diaframmatica deve essere dotato di una sonda *convex* e di una sonda lineare, necessarie per valutare rispettivamente l'escursione e lo spessore del diaframma.

L'esame viene eseguito con il paziente in posizione semi-seduta (a 30-45°).

Escursione

Per valutare l'escursione del diaframma, è possibile utilizzare una sonda cardiaca o *convex* (2-5 MHz), utilizzando il fegato o la milza come finestra acustica. La sonda deve essere posizionata in regione sottocostale, tra la linea medio-claveare e la linea ascellare anteriore; il muscolo è identificato come una linea iperecogena (rappresentata dai foglietti pleurici e peritoneali strettamente adesi al muscolo) che si avvicina alla sonda durante l'inspirazione. Una volta ottenuta una buona immagine, l'escursione inspiratoria viene misurata attivando la modalità *M-mode* (Figura 1). Nei soggetti sani, durante la respirazione spontanea tranquilla, l'escursione inspiratoria del diaframma è risultata essere di 1,8 (0,3) e 1,6 (0,3) cm nei soggetti di

nesso maschile e femminile rispettivamente. L'assenza di un'escursione inspiratoria o un movimento paradossale (escursione inspiratoria negativa) è suggestiva di paralisi dell'emidiaframma (Figura 2).

Spessore

Lo spessore del diaframma deve essere valutato nella ZdA, tra l'VIII e il X spazio intercostale, sulla linea ascellare media. Per ottenere un'immagine di qualità sufficiente è indispensabile utilizzare una sonda lineare con frequenza > 10 MHz; in tal modo si visualizza un'immagine caratterizzata da due strati paralleli iperecogeni (pleura parietale e peritoneo), mentre il muscolo stesso è rappresentato dalla struttura ipoecogena tra le due linee (Figura 3).

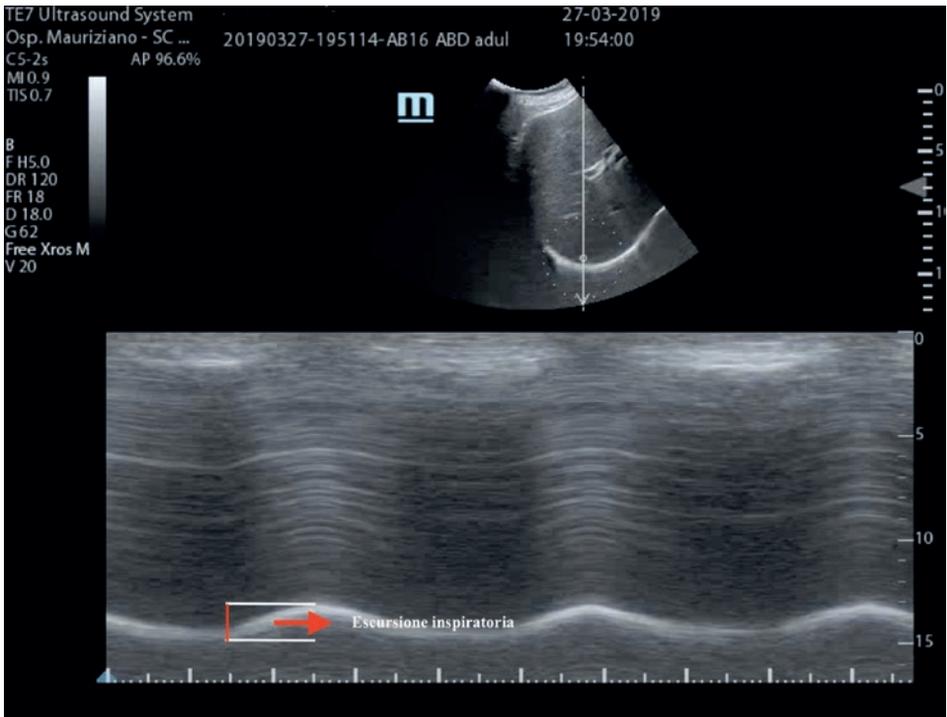


Figura 1. Nella parte superiore dell'immagine, ottenuta in modalità B-mode, utilizzando la finestra acustica offerta dal fegato, il diaframma viene visualizzato come una linea iperecogena. Nella parte inferiore, invece, si osserva l'escursione inspiratoria del diaframma, in modalità M-mode.

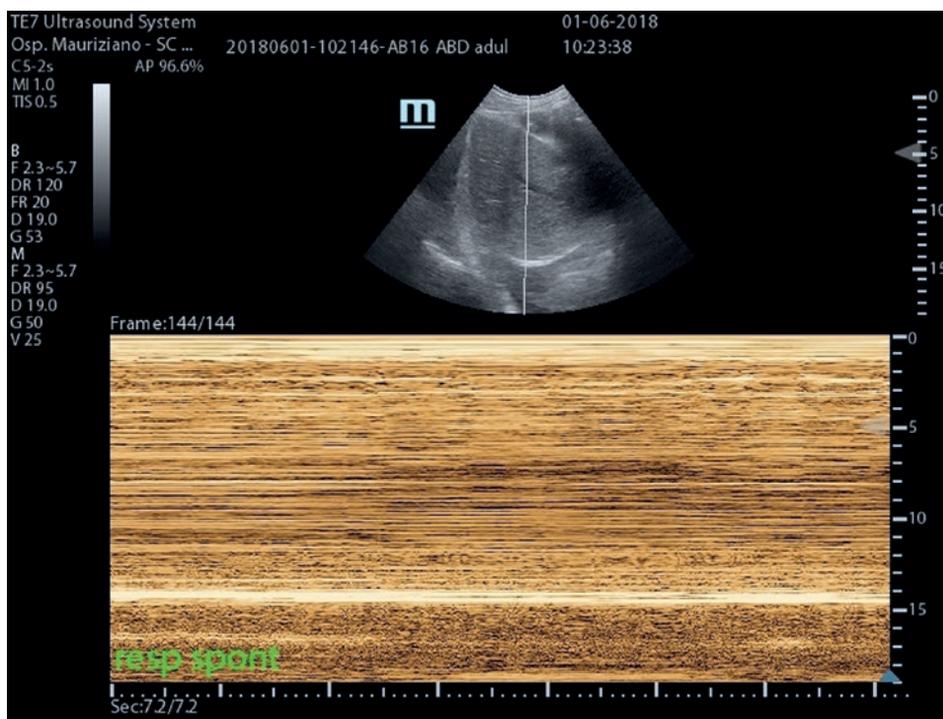


Figura 2. Paralisi diaframmatica: assenza di escursioni respiratorie.

La valutazione dello spessore inspiratorio ed espiratorio consente di calcolare la frazione di ispessimento del diaframma (Δtdi), secondo la seguente formula:

$$\Delta tdi = \frac{\text{spessore fine inspirazione} - \text{spessore fine espirazione}}{\text{spessore fine espirazione}} \times 100$$

Il valore così ottenuto rappresenta una stima indiretta dello sforzo diaframmatico.

Applicazioni cliniche

Pazienti critici

Nei pazienti critici, la disfunzione diaframmatica (che si osserva in circa il 34% dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva) è associata al fallimento dello svezzamento ventilatorio, alla durata prolungata della ventilazione, all'aumento del tempo di degenza in Terapia Intensiva e all'aumento della mortalità. La disfunzione diaframmatica può essere anche causata o peggiorata dalla

ventilazione meccanica; alcuni studi hanno evidenziato come già dopo 24-48 ore di ventilazione si verifica un'alterazione a livello diaframmatico, riscontrata sia microscopicamente, con l'alterazione della composizione delle miofibrille, sia ecograficamente, con la riduzione dello spessore. Nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, il monitoraggio dello spessore e del Δtdi può essere di fondamentale importanza per cercare di garantire una ventilazione protettiva polmonare. Recenti lavori hanno dimostrato come la variazione di spessore (sia in termini di incremento che di decremento) sia associata a una ridotta probabilità di svezzamento dalla ventilazione meccanica.

Anche la valutazione dell'escursione del diaframma è un indicatore della disfunzione del diaframma nei pazienti critici (a patto che sia valutata in respiro spontaneo

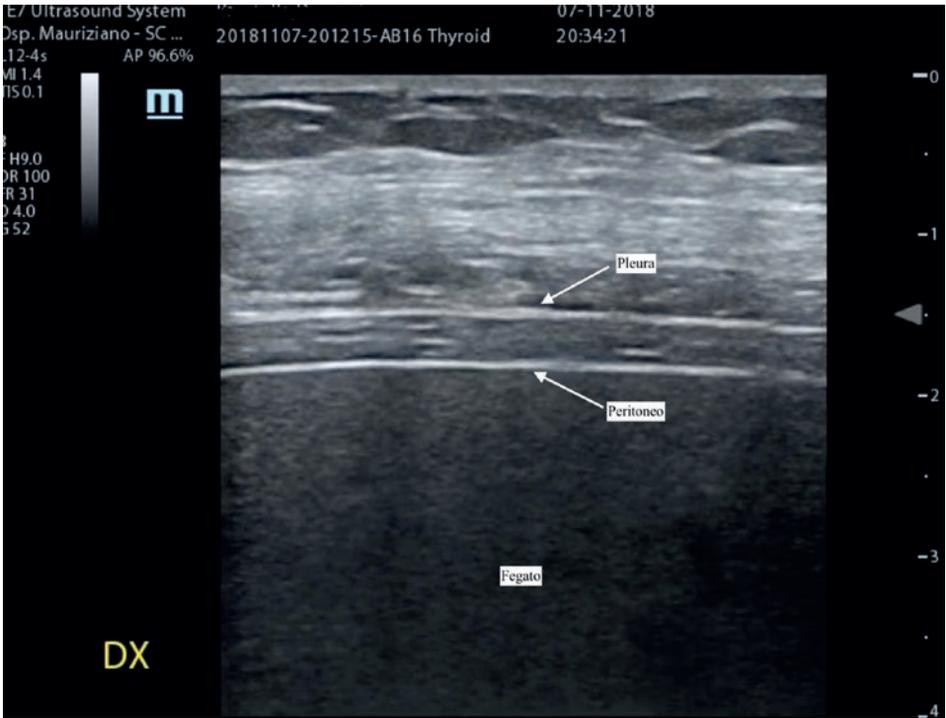


Figura 3. Immagine del diaframma ottenuta con sonda lineare. Il diaframma è visualizzato come una struttura ipoecogena al centro, con due linee iperecogene parallele tra loro (la pleura parietale e il peritoneo).

e non durante ventilazione meccanica); un'escursione diaframmatica $< 1-1,5$ cm è un *cut-off* di disfunzione del diaframma.

Oltre a valutare la disfunzione diaframmatica in corso di ventilazione, l'ecografia del diaframma può essere utilizzata quale indicatore di svezamento dalla ventilazione meccanica: una escursione del diaframma inferiore a 11-14 mm e una frazione di ispessimento inferiore al 25-36% rappresentano dei valori di *cut-off* predittivi per il fallimento dello svezamento, con una *performance* simile ad altri indicatori di svezamento quali il *rapid shallow breathing index* (RSBI).

Paralisi diaframmatica

L'ecografia del diaframma è la metodica di scelta per la valutazione della paralisi

diaframmatica.

Nei pazienti con paralisi di un emidiaframma lo spessore del muscolo si riduce rispetto all'emidiaframma controlaterale e anche la frazione di ispessimento è ridotta rispetto ai soggetti normali.

La valutazione della paralisi viene eseguita anche mediante valutazione dello spostamento sia durante respirazione spontanea (Figura 2) sia durante esecuzione di uno *sniff test*. In corso di paralisi diaframmatica, si può osservare, nel caso di respiro spontaneo, l'assenza dell'escursione e, nel caso di esecuzione di uno *sniff test*, oltre all'assenza dell'escursione, un movimento paradossale del muscolo con registrazione sul monitor dell'ecografo di un movimento con concavità verso l'alto.

COVID-19

Alcuni studi hanno valutato la funzione del diaframma nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 relata. Nei pazienti con insufficienza respiratoria, è stato osservato che una frazione di ispessimento $< 24\%$ è risultata essere associata al fallimento della ventilazione non invasiva. Anche il riscontro di una riduzione dello spessore diaframmatico (< 2 mm) è risultato essere un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi avversi nei pazienti con polmonite da SARS-CoV-2.

Ecografia del diaframma in Medicina d'Urgenza

La dispnea acuta è una causa frequente di accesso in Pronto Soccorso. Molte patologie portano all'affaticamento e all'esaurimento della muscolatura del diaframma a causa dell'aumento del carico di lavoro imposto ai muscoli respiratori.

È stato osservato che, nei pazienti che si presentavano in Pronto Soccorso con dispnea acuta, un'escursione del diaframma $> 2,3$ cm non era associata alla necessità di ventilazione non invasiva (NIV), mentre un'escursione inferiore a 2 cm richiedeva spesso il trattamento con la NIV.

Anche una riduzione del $\Delta tdi < 20\%$ è risultata essere associata al fabbisogno di NIV.

Versamento pleurico

Il versamento pleurico è una causa frequente di dispnea, anche se in genere causa modeste variazioni dei volumi polmonari. La dispnea può essere provocata dalle alterazioni della meccanica diaframmatica conseguente alla formazione di liquido nella cavità pleurica. Lo spostamento caudale del diaframma, a opera del versamento pleurico, fa sì che esso operi in un punto

svantaggioso nella sua curva lunghezza-tensione. Infatti, un diaframma appiattito ha una riduzione della capacità di sviluppare tensione (ricordiamo che la capacità di generare pressione è inversamente proporzionale al raggio), richiedendo una maggiore attivazione neurale. Questo stato di "disaccoppiamento neuromeccanico", per cui una data spinta neurale non produce l'uscita ventilatoria attesa, genera la sensazione di dispnea.

Alcuni lavori hanno dimostrato che l'evacuazione del versamento pleurico è associata a un significativo incremento dell'escursione diaframmatica e anche del Δtdi .

BPCO

L'ecografia del diaframma è stata utilizzata anche per valutare la funzione diaframmatica nei pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) riacutizzata. Dati preliminari dimostrano che nei pazienti con BPCO riacutizzata sia un'escursione ridotta (< 1 cm) che una riduzione del $\Delta tdi (< 20\%)$ sono risultate essere indicatori associati al fallimento della NIV.

Nei pazienti con BPCO in fase stabile, diversi studi hanno osservato una significativa riduzione sia dell'escursione che dello spessore del diaframma rispetto ai soggetti sani. L'atrofia del diaframma, oltre a correlare con la gravità e la prognosi della BPCO, sembra correlare anche con il grado di ostruzione delle vie aeree, l'iperinflazione polmonare, la capacità ventilatoria e la percezione della dispnea.

Conclusioni

La valutazione ecografica del diaframma ha guadagnato sempre più popolarità negli ultimi anni, grazie alla non invasività, alla riproducibilità e alla possibilità di esse-

re eseguita al letto del paziente.

In questo breve contributo abbiamo riassunto le tecniche per valutare sia l'escursione che lo spessore del diaframma.

La misura ecografica del diaframma è utile in diversi contesti clinici; nella valutazione della disfunzione nei pazienti critici è usata come indicatore di svezamento dalla ventilazione meccanica o quale fattore predittivo di fallimento della NIV nei pazienti con dispnea acuta.

Bibliografia di riferimento

- FERRARI G, SKAARUP SH, PANERO F, WRIGHTSON JM. *The diaphragm*. In: LAURSEN CB, RAHMAN NM, VOLPICELLI G. *Thoracic ultrasound*. Sheffield: European Respiratory Society, 2018.
- GOLIGHER EC, DRES M, FAN E, ET AL. *Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes*. Am J Respir Crit Care Med 2017;197:204-13.
- HAAKSMA ME, SMIT JM, BOUSSUGES A, ET AL. *Expert consensus on diaphragm ultrasonography in the critically ill (EXODUS): a Delphi consensus statement on the measurement of diaphragm ultrasound-derived parameters in a critical care setting*. Crit Care 2022;26:99.
- VIVIER E, DESSAP AM, DIMASSI S, ET AL. *Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation*. Intensive Care Med 2012; 38:796-803.
- ZAMBON M, GRECO M, BOCCHINO S, ET AL. *Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review*. Intensive Care Med 2017;43:29-38.

sintex
EDITORIA

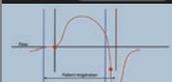
NUOVA EDIZIONE

Il presente volume nasce dal lavoro teorico-pratico di un gruppo di operatori sanitari impegnati in diversi Dipartimenti d'Emergenza e che, nel corso degli anni, hanno messo a frutto la loro esperienza sul campo condividendo competenze diverse e promuovendo formazione in tutta Italia.

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

Dall'anamnesi all'ecografia del torace, dalla ventilazione non-invasiva al monitoraggio clinico

Andrea Bellone
Guido Cistoni
Massimiliano Etteri
Giorgio Gadda
Roberto Rossi
Luca Mellace
Stefano Binda



sintex
EDITORIA

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente catapultato nel triage di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono di fronte a un paziente che entra per "fame di aria" e chiede disperatamente di essere aiutato a respirare. L'intrecciarsi di un percorso sia induttivo che deduttivo nella presentazione dei diversi scenari operativi del paziente disпноico, per cui ogni caso è sempre diverso dagli altri, costituisce un valore aggiunto di come sia stato impostato il contenuto educativo del testo il quale fonde, in modo sapiente, la medicina basata sull'evidenza con quella basata sull'esperienza. Ringrazio gli Autori per aver scritto questo volume e aver voluto così trasmettere la loro pluriennale esperienza a chi già lavora, o si appresta a farlo, nel campo della medicina critica respiratoria.

Raffaele Scala

U.O. Pneumologia e UTIP

Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

EDITORE: Sintex Editoria | PAGINE: 108 | PREZZO: € 24,00 | ISBN: 978-88-943312-2-6 | FORMATO: 15 x 21 cm | RILEGATURA: brossura

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: editoria@sintexservizi.it

Sintex Servizi S.r.l. | via A. da Recanate, 2 | 20124 - Milano | T. +39 02 66790460 | www.sintexservizi.it

Bronchiolite nel lattante: un'epidemia in piena pandemia

**Elio Iovine¹, Laura Petrarca^{1,2},
Alessia Solco¹, Raffaella Nenna¹**

Lo scorso inverno le pagine di diversi quotidiani e riviste di ambito sanitario, e non, hanno dedicato numerose righe a quella che sembrava essere una nuova epidemia dilagante tra i neonati e i lattanti di tutta Italia in un già difficile contesto sanitario, la bronchiolite. In realtà, ogni anno, tra novembre e marzo, tutti i pediatri e i reparti di Pediatria e Neonatologia del Paese si preparano per la stagione della bronchiolite, patologia che colpisce ogni anno nel mondo più di 150 milioni di neonati e lattanti e rappresenta la prima causa di ospedalizzazione al di sotto dell'anno di vita.

La bronchiolite è una patologia virale stagionale che colpisce le basse vie respiratorie di neonati e lattanti nei primi 12 mesi di vita, clinicamente caratterizzata da rinite, tosse, *distress* respiratorio e un reperto auscultatorio di rantoli crepitanti diffusi auscultabili su entrambi i campi polmonari. L'agente eziologico più frequente-

mente coinvolto è il virus respiratorio sinciziale (VRS) per quanto anche altri virus respiratori, quali *Rhinovirus* o *Bocavirus* umano, possano determinare l'insorgenza della patologia. Per comprendere l'entità della problematica sanitaria basti pensare che circa il 70% dei lattanti si infetta con un virus respiratorio nei primi 12 mesi di vita e che più del 20% di questi svilupperà una bronchiolite clinicamente definita con un tasso di ospedalizzazione che si aggira tra il 2-3% dell'intera coorte di nuovi nati dell'anno di riferimento. Inoltre, numerosi tra i bambini ricoverati avranno bisogno di un supporto ventilatorio non invasivo e circa il 2% dei pazienti ricoverati di ventilazione invasiva¹.

A oggi, dopo lo scoppio nel 2020 della pandemia da SARS-CoV-2 e la messa in atto delle ben note strategie non farmacologiche di contenimento del virus, quali distanziamento sociale, igiene delle mani e uso delle mascherine, l'epidemiologia di questa patologia sembra essersi radicalmente modificata generando incertezza circa gli scenari cui si potrebbe andare incontro durante le prossime stagioni epi-

¹ Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, La Sapienza Università di Roma
laurapetrarca85@gmail.com

² Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, La Sapienza Università di Roma



GekaStr

demiche. Di fatto quello che è stato messo in atto negli scorsi mesi con il completo lockdown prima e con l'attenta applicazione di stringenti norme igieniche poi, è stato il più vasto studio epidemiologico dal quale oggi è possibile trarre delle preliminari conclusioni.

Diversi studi, alcuni dei quali condotti in Centri italiani, hanno dimostrato che non solo gli accessi presso i Pronto Soccorso e le ospedalizzazioni per patologie respiratorie si sono notevolmente ridotte nei mesi successivi lo scoppio della pandemia ma anche che la bronchiolite e il virus respiratorio sinciziale sono quasi completamente scomparsi durante la stagione epidemica 2020-2021^{2,3}. Questo dato, registrato quando le più stringenti norme di contenimento del contagio non risultavano più in vigore, ha permesso di ipotizzare che le strategie igieniche mantenute in atto, quali l'attento lavaggio delle mani con saponi appropriati o l'utilizzo obbligatorio

di mascherine in ambienti chiusi, possono essere state utili, quando applicate da adulti e bambini, nel ridurre la circolazione non solo del SARS-CoV-2 ma anche nel prevenire la trasmissione degli altri virus respiratori alla popolazione più suscettibile agli stessi, quella dei neonati e dei lattanti⁴. Meno chiaro sembra essere, invece, il ruolo che le riaperture scolastiche hanno giocato in tal senso, con diversi studi internazionali che mostrano però che anche dopo le riaperture delle strutture scolastiche il tasso di infezioni respiratorie non è aumentato, a patto che si rispettassero le norme igieniche sopracitate.

Se da una parte dunque la stagione epidemica 2020-2021 ha visto la quasi totale scomparsa della bronchiolite e dei virus respiratori, con la sola eccezione dei *Rhinovirus*, con gli evidenti vantaggi in termini di economia sanitaria, dall'altra non risulta ancora chiaro cosa questo possa significare dal punto di vista immunologico per una popolazione, quella dei nuovi nati nel primo anno di vita, tanto unica in questo senso. È infatti noto come i primi anni di vita rappresentino un momento cruciale dello sviluppo del sistema immunitario del bambino ed è dunque ipotizzabile che la ridotta esposizione ad antigeni virali e batterici come conseguenza della messa in atto di strategie igieniche stringenti possa selezionare una popolazione di bambini che non ha mai avuto la possibilità di sviluppare immunità contro i virus respiratori e determinare un'alterazione del corretto sviluppo del sistema immunitario innato e adattativo anche alla luce dei concetti emergenti di *trained immunity*, rendendo i soggetti suscettibili a eventi infettivi più gravi in futuro. A oggi non è comunque ancora completamente chiaro se questo "debito immunologico" debba essere pagato o meno⁵.

In tal senso appare significativo il contributo scientifico di un recente lavoro condotto presso quattro Centri italiani (Milano, Bologna, Roma e Catania) che ha analizzato l'incidenza, l'eziologia e la gravità delle bronchioliti diagnosticate presso tali strutture da luglio 2021 a gennaio 2022. Lo studio ha permesso di constatare la ricomparsa dei virus respiratori e della bronchiolite come conseguenza della riduzione delle norme di distanziamento sociale e di prevenzione, nonché di analizzare alcuni cambiamenti epidemiologici verificatisi durante l'ultima stagione epidemica. Tra il 2021 e il 2022 l'epidemia di bronchiolite è infatti scoppiata precocemente, con alcuni casi registrati già tra luglio e agosto 2021, e si è intensificata in ottobre con un picco a cavallo dei mesi di novembre e dicembre, con solo pochi casi diagnosticati a gennaio 2022, permettendo di registrare un'insolita stagione epidemica, insorta più precocemente e di più breve durata rispetto alle stagioni precedenti. Il VRS è tornato a essere il virus più comunemente identificato nei bambini con bronchiolite con una gravità e necessità di cure intensive non superiore rispetto a quello delle stagioni epidemiche passate. Lo studio ha inoltre evidenziato la presenza di alcune co-infezioni virali che però non hanno dimostrato di influire sulla gravità della patologia e che anche il SARS-CoV-2, seppur infrequentemente, può essere causa di bronchiolite, essendo stato identificato nelle secrezioni respiratorie di alcuni lattanti cui era stata effettuata la diagnosi clinica⁶.

Alla situazione attuale, con le regole di distanziamento sociale che gradualmente si stanno allentando, risulta comunque difficile comprendere intimamente come e quanto la pandemia da SARS-CoV-2 abbia influenzato la circolazione dei più comu-

ni virus respiratori e come quest'ultima si modifichi in relazione alla stagionalità, alle misure igieniche adottate e al contesto microbiologico. Proprio alla luce della complessità del quadro presentato e della difficoltà nello stimare l'entità e la gravità delle prossime epidemie di bronchiolite, ma con la certezza che ci saranno, è importante che sempre più sforzi vengano fatti per prevenire una futura grave epidemia di bronchiolite implementando i programmi di sorveglianza sanitaria, potenziando la capacità delle strutture sanitarie di isolare e di identificare eventuali nuove varianti virali e sostenendo la ricerca verso lo studio di nuovi vaccini o anticorpi monoclonali che possano potenzialmente essere utilizzati su tutta la popolazione a rischio.

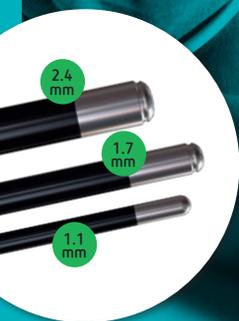
Bibliografia

- 1) MEISSNER HC. *Viral bronchiolitis in children*. N Engl J Med 2016;374:62-72.
- 2) NENNA R, MATERA L, PIERANGELI A, ET AL. *First COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses*. Acta Paediatr 2022; 111:1399-403.
- 3) VAN BRUSSELEN D, DE TROEYER K, TER HAAR E, ET AL. *Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease?* Eur J Pediatr 2021;180:1969-73.
- 4) DI MATTIA G, NENNA R, MANCINO E, ET AL. *During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone?* Pediatr Pulmonol 2021; 56:3106-9.
- 5) HATTER L, EATHORNE A, HILLS T, ET AL. *Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest*. Lancet Child Adolesc Health 2021;5:e44-5.
- 6) CAMPORESI A, MORELLO R, FERRO V, ET AL. *Epidemiology, microbiology and severity of bronchiolitis in the first post-lockdown cold season in three different geographical areas in Italy: a prospective, observational study*. Children 2022;9:491.



**ERBECRYO® 2 con
criosonde flessibili
monouso**

cryo.erbe-med.com



Le criosonde flessibili consentono diverse applicazioni cliniche in broncoscopia e pneumologia interventistica

Ruolo attuale dell'immunoterapia come trattamento causale delle malattie allergiche

Cristoforo Incorvaia

Evoluzione dell'immunoterapia: dall'empirismo alle basi scientifiche

La storia della nascita e dello sviluppo dell'immunoterapia come trattamento delle allergie respiratorie è stata narrata brillantemente sulle pagine della rivista *Pneumorama* nel 2005 da Severino Dal Bo, che è stato un protagonista della fase empirica, in cui non esistevano prodotti industriali ma era lo specialista stesso a ottenere gli estratti allergenici dalle piante, e in particolare dalle graminacee, che erano state identificate come le maggiori responsabili di allergia¹. Da allora, l'evoluzione dell'immunoterapia, oggi definita internazionalmente come *allergen immunotherapy* (AIT) ha raggiunto traguardi in precedenza impensabili. Alcuni importanti aspetti, come le dosi ottimali da somministrare per ottenere l'equilibrio tra efficacia e sicurezza (il rischio di reazioni allergiche alla iniezione dell'allergene responsabile era emerso già nella fase pionieristica) sono stati compresi da molti anni e rimangono vali-

di². Invece altri aspetti, relativi sia alla diagnosi sia alla AIT, si sono rivelati imprecisi, risultando nella prescrizione di trattamenti in base alla positività dei test allergologici senza distinguere tra semplice sensibilizzazione (molto comune) e allergia clinica. L'evoluzione della conoscenza sulla fisiopatologia delle malattie allergiche e sulle caratteristiche qualitative dei prodotti per AIT ha modificato significativamente la sua attuazione. In base alla più recente *review*, il meccanismo d'azione dell'AIT si fonda sull'induzione di tolleranza immunologica caratterizzata da livelli aumentati di IL-10, TGF- β e IgG4 e di cellule Treg, che la definiscono come unico trattamento in grado di modificare il decorso naturale dell'allergia, di prevenire la progressione da rinite ad asma e di ridurre il consumo di farmaci sintomatici³. Tuttavia, la già citata possibilità di reazioni avverse, e in particolare le reazioni fatali riportate in passato, quando era utilizzata solo la via sottocutanea, ha stimolato la ricerca di vie alternative di somministrazione, tra cui si è affermata la via sublinguale, che risulta at-

tualmente la più utilizzata in varie nazioni, tra le quali l'Italia.

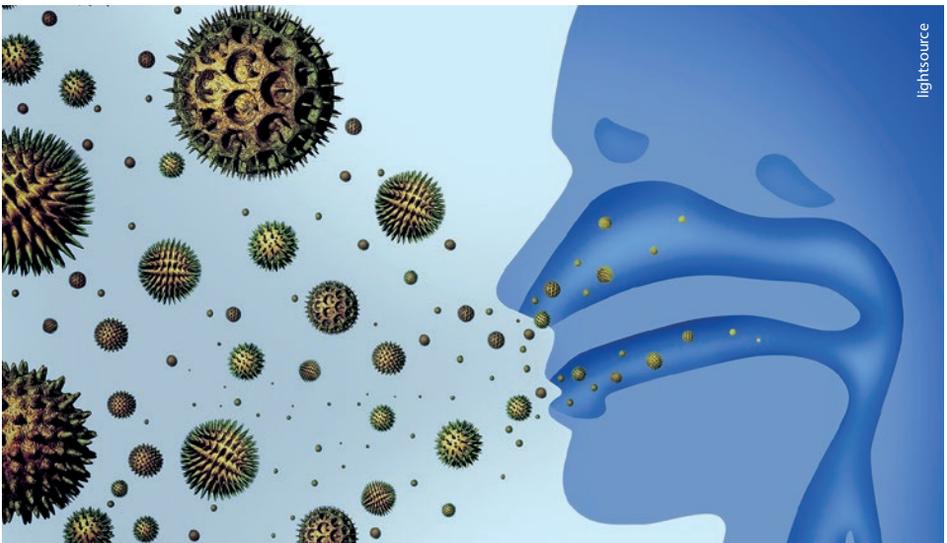
La prescrizione dell'immunoterapia deve rispondere a determinate caratteristiche:

- ▶ causalità dell'allergene;
- ▶ esposizione agli allergeni non evitabile;
- ▶ gravità dei sintomi e potenziale evoluzione;
- ▶ insoddisfacente controllo clinico con farmaci;
- ▶ effetti collaterali con farmaci;
- ▶ assenza di controindicazioni;
- ▶ *compliance* e motivazione del paziente;
- ▶ per l'immunoterapia sublinguale, che è autosomministrata dal paziente oppure (in età pediatrica) da un familiare, si deve essere certi che la dose utilizzata sia quella prescritta perché dosi inferiori o superiori sarebbero rispettivamente associate a inefficacia o a possibili reazioni avverse.

Un aspetto di importanza determinante è la qualità degli estratti allergenici per immunoterapia. Per molti anni è stato utilizzato un gran numero di prodotti

(allergeni) commercializzati come *named patient product* (NPP), cioè "medicinali preparati industrialmente su richiesta".

Le attuali norme dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) permettono l'utilizzazione degli allergeni (a scopo diagnostico e terapeutico) in tre tipologie: medicinali autorizzati al commercio *ope legis* ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991; medicinali con regolare autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), che oltre agli allergeni di veleno di imenotteri includono allergeni di acari della polvere (Accarizax®), polline di graminacee (Grazax®, Oralair®) e polline di ambrosia (Ragwizax®); medicinali commercializzati ai sensi dell'art. 5 del D. Lgs. 219/2006 come NPP. La AIC è stata ottenuta in base a *trial* randomizzati controllati con placebo condotti su elevate casistiche di pazienti. In particolare, nel 2014 la pubblicazione del primo *trial* che dimostrava l'efficacia della immunoterapia sublinguale per acari della polvere in più di 600 pazienti ha portato all'importante obiettivo, mai ottenuto in precedenza, di inserire tale prodotto nelle linee guida della Global



Initiative for Asthma (GINA) come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti allergici con esacerbazioni dell'asma nonostante il trattamento farmacologico⁴. A questo successo scientifico della immunoterapia sublinguale si contrappone un aspetto ancora irrisolto, costituito dalla bassa aderenza al trattamento, dovuta almeno in parte a un minore coinvolgimento del medico rispetto alla via sottocutanea. Inoltre, per ambedue le vie di somministrazione l'eterogeneità dei prodotti utilizzati rende difficile una valutazione generale, potendosi comunque stimare una efficacia globale dell'immunoterapia intorno al 65-70%. Un effetto di particolare importanza è quello farmaco-economico, dato che la persistenza dell'efficacia dell'immunoterapia anche dopo la sua interruzione, se il trattamento è stato completato fino alla durata raccomandata, consente un risparmio significativo rispetto alla terapia farmacologica, la cui durata è indefinita.

Il futuro dell'immunoterapia

Nella storia millenaria della Medicina, lo scopo delle cure è sempre stato quello di agire sulle malattie. La Medicina personalizzata, nota anche come Medicina di precisione, è un modello medico che separa gli ammalati in diversi gruppi, con decisioni mediche, pratiche, interventi e/o prodotti adattati al singolo paziente in base alla risposta prevista o al rischio di malattia. Le prime applicazioni di questo approccio rivoluzionario hanno riguardato le malattie neoplastiche, diffondendosi poi a tutte le patologie. L'immunoterapia è risultata particolarmente adatta alle necessità da soddisfare nella Medicina personalizzata, che consistono nella identificazione del meccanismo molecolare della malattia, in uno strumento diagnostico che agisce sul me-

canismo specifico e in un trattamento che agisce su tale meccanismo⁵. È disponibile una gamma di strumenti per una diagnosi di precisione, che si correla a una immunoterapia efficace, che comprende la diagnostica molecolare, i tratti trattabili (*treatable trait*) e l'omica (suddivisa in proteomica, epigenomica, metabolomica, trascrittomica e respiromica) per prevedere la risposta del paziente alle terapie, rilevare biomarcatori e mediatori, nonché valutare lo stato di controllo della malattia. Tali strumenti hanno mostrato di migliorare l'effetto clinico dell'immunoterapia. La maggiore accuratezza diagnostica determina infatti un aumento significativo (in base alle maggiori prestazioni raggiunte con un trattamento personalizzato) dell'efficacia, aumentando ulteriormente le caratteristiche note e uniche di un trattamento progettato per agire sulle cause dell'allergia. Tuttavia, l'immunoterapia personalizzata dispone di una letteratura ancora limitata e il suo successo definitivo è affidato alle acquisizioni che emergeranno nei prossimi anni.

Bibliografia

- 1) DAL BO S. *L'immunoterapia e la dose-dipendenza del suo effetto: storia evolutiva di un concetto*. Pneumorama 2005;11:16-9.
- 2) SENNA G, CRIVELLARO MA, BONADONNA P, ET AL. *Optimal dosing of allergen immunotherapy: efficacy, safety, long-lasting effect*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2003;35:386-92.
- 3) PAVÓN-ROMERO GF, PARRA-VARGAS MI, RAMÍREZ-JIMÉNEZ F, ET AL. *Allergen immunotherapy: current and future trends*. Cells 2022;11:212.
- 4) VIRCHOW JC, BACKER V, KUNA P, ET AL. *Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial*. JAMA 2016;315:1715-25.
- 5) INCORVAIA C, AL-AHMAD M, ANSOTEGUI IJ, ET AL. *Personalized medicine for allergy treatment: allergen immunotherapy still a unique and unmatched model*. Allergy 2021;76:1041-52.

La postura prona nei pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta: mito o realtà?

Teresa Renda¹, Amir Eslami²,
Stefano Baglioni², Raffaele Scala¹

Introduzione

L'utilizzo della postura prona (PP), detta anche pronazione, è stato introdotto nei pazienti affetti da sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS) da Douglas e collaboratori nel 1974¹ e documentata da Piehl e Brown nel 1976² con risultati iniziali che suggerivano una migliore ossigenazione nei pazienti trattati. Successivamente molti studi hanno replicato questi risultati, dimostrando che la PP aumenta non solo lo stato di ossigenazione ma offre anche un vantaggio in termini di sopravvivenza. Lo studio *Proning Severe ARDS Patients* (PROSEVA) è stato il primo *trial* a dimostrare un miglioramento significativo in termini di mortalità³. La pronazione rappresenta a oggi uno dei trattamenti salvavita per i pazienti affetti da ARDS che non rispondono ai trattamenti convenzionali. La PP è indicata in caso di grave ipossiemia, insufficienza respiratoria refrattaria alla ventilazione meccanica e nell'ARDS.

Durante la recente pandemia di COVID-19 l'ingente richiesta di risorse in termini di supporti respiratori per trattare i casi di insufficienza respiratoria acuta (IRA) secon-

daria a gravi polmoniti da SARS-CoV-2, ha incrementato a livello mondiale l'interesse e l'applicazione della PP anche nei pazienti non intubati trattati con metodiche di ossigenazione non invasive (ventilazione meccanica non invasiva - NIV, ossigenoterapia ad alti flussi con cannule nasali - HFNC; pressione positiva continua applicata alle vie aeree - CPAP)⁴. In questo contesto, la PP rappresenta una risorsa non invasiva, semplice e a basso costo da utilizzare nei pazienti che non hanno indicazione all'incremento dell'intensità di cure invasive respiratorie.

L'estensione di questa metodica nell'ultimo biennio, causata dall'epidemiologia dei casi di IRA da SARS-CoV-2, ha inoltre evidenziato l'importanza di elaborare sia procedure dedicate che percorsi di addestramento per il raggiungimento di standard di pronazione sicuri in *setting* con risorse e intensità di cura differenti.

Fisiologia e razionale della pronazione

La pronazione migliora l'ossigenazione favorendo l'aumento della capacità funzionale residua e l'accoppiamento di ventilazione e perfusione, ma ha anche un effetto protettivo sul polmone, riducendo lo *stress* e lo *strain*⁵. Studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato chiaramente che la PP ritarda

¹ U.O.C. Pneumologia e UTIP, Azienda USL Toscana Sud Est, Ospedale San Donato, Arezzo

² U.O.C. Pneumologia e UTIR, A.O. di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia
agmeslami@gmail.com

o previene il danno polmonare indotto dalla ventilazione, probabilmente a causa di una distribuzione più omogenea di *stress* e tensione a livello polmonare.

La PP fondamentale favorisce (Figura 1):

- ▶ il reclutamento alveolare. La posizione prona ha l'obiettivo di abbassare i gradienti della pressione pleurica pertanto la pressione pleurica nelle zone dorsali diventa più negativa delle zone ventrali, questo fa sì che la pressione transpolmonare aumenti superando la pressione di chiusura alveolare, permettendo quindi
- ▶ l'apertura di alveoli precedentemente esclusi. A questo effetto concorrono anche la riduzione del peso del cuore, delle strutture mediastiniche e degli organi addominali sulle regioni dorsali del polmone, gravanti in PP sullo sterno;
- ▶ un migliore rapporto ventilazione/perfusione (V/Q). Il reclutamento delle regioni dorsali e la perfusione polmonare (ancora prevalente nelle zone dorsali) producono l'effetto di una maggiore ventilazione in aree perfuse con tendenziale riduzione dello *shunt* intrapolmonare e favorendo una riduzione della PaCO₂;

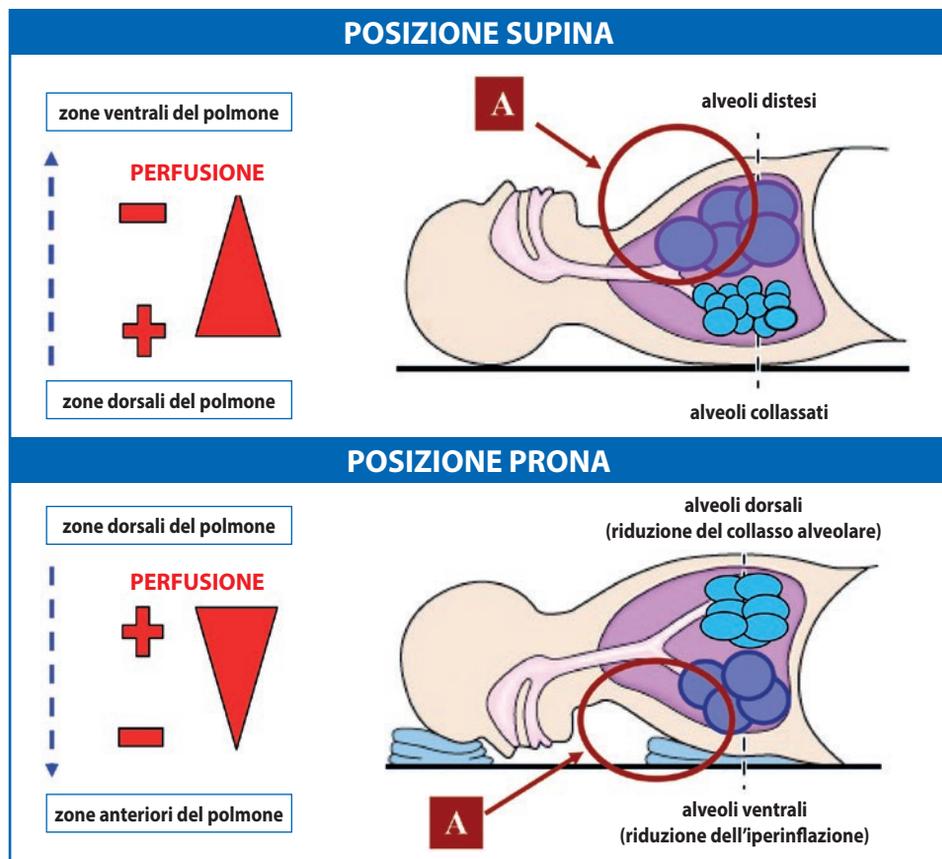


Figura 1. Effetti fisiologici della pronazione. Legenda: A = riduzione dell'effetto gravitazionale e del peso del cuore, delle strutture mediastiniche e degli organi addominali sulle regioni dorsali del polmone in PP (mod. da Malhotra A)⁶.

- ▶ un'aumentata omogeneità nell'insufflazione. Poiché la perfusione rimane quasi costante e prevalente nelle zone dorsali, a una ventilazione più omogenea si associa una riduzione dello spazio morto;
- ▶ una distribuzione più omogenea di *stress* e *strain* a livello polmonare. A causa della minore *compliance* della parete toracica anteriore e della curvatura del diaframma, la distribuzione del volume corrente si sposta verso le regioni posteriori, para-addominali del polmone, determinando una più omogenea distribuzione della ventilazione e dello *stress* regionale polmonare, con riduzione del rischio di *ventilation-induced lung injury* (VILI);
- ▶ una redistribuzione dell'acqua extravascolare;
- ▶ una riduzione delle atelettasie;
- ▶ la mobilitazione delle secrezioni.

Effetti sulla sopravvivenza

I primi studi sulla PP hanno valutato la sua applicazione in tutti gli stadi di gravità dell'ARDS e hanno stabilito le basi per lo studio PROSEVA³ realizzato da Guerin e coll. nel 2013. In questo studio sono stati arruolati 466 pazienti affetti da ARDS moderata-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) ventilati invasivamente e trattati per almeno 16 ore consecutive con PP. Il ciclo delle pronazioni cessava quando il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ diventava > 150 mmHg. L'applicazione della PP impiegata per almeno 16 ore al giorno ha ridotto la mortalità a 90 giorni dal 41 al 23,6%, senza effetti avversi sostanziali nei pazienti con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg. Si è quindi dimostrato che, nei pazienti con ARDS grave, l'applicazione precoce di sessioni prolungate di posizionamento prono riduce significativamente la mortalità. Questo studio ha sostanzialmente dimostrato alla comunità scientifica che l'applicazione precoce e prolungata della

pronazione nei pazienti con ARDS grave risulta una strategia valida in grado di ridurre significativamente la mortalità rispetto alla sola posizione supina. Successivamente allo studio PROSEVA alcune metanalisi hanno confermato una riduzione della mortalità nei pazienti con ARDS, da grave a moderata-grave, quando trattati precocemente e per almeno 12 ore con PP. I risultati della recente letteratura sono pertanto sfociati in una forte raccomandazione riportata nelle recenti linee guida internazionali sull'utilizzo della posizione prona unitamente alla ventilazione protettiva nei pazienti con ARDS grave. Tutte le recenti linee guida sulla gestione dell'insufficienza respiratoria secondaria ad ARDS grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferiore a 150 mmHg) raccomandano l'utilizzo della pronazione unitamente alla ventilazione protettiva per almeno 16 ore al giorno consecutive⁷.

Posizionamento prono nei pazienti coscienti durante supporto respiratorio non invasivo

L'evidenza dei benefici del posizionamento prono nei pazienti non intubati è limitata a piccoli studi osservazionali con approcci eterogenei del supporto respiratorio non invasivo (NIV, HFNC, CPAP). Durante la prima fase della pandemia di COVID-19, considerata l'enorme richiesta di risorse e posti letto di Terapia Intensiva per il trattamento dell'IRA, si è ampiamente diffusa l'applicazione dei supporti non invasivi respiratori (NIV, CPAP, HFNC) e della PP anche al di fuori delle Terapie Intensive. Una recente revisione della letteratura⁴ suggerisce che la PP nei pazienti non intubati affetti da IRA correlata a infezione da SARS-CoV-2 riduce significativamente la necessità di ventilazione meccanica invasiva in particolare nei soggetti con necessità di supporto respiratorio (HFNC o NIV) e in quelli ricoverati in *setting* di Terapia Intensiva. Non è

stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo sulla mortalità. Tuttavia, la mancanza di efficacia del posizionamento prono “cosciente” nei pazienti affetti da IRA meno grave (in ossigenoterapia convenzionale o ricoverati in degenze ordinarie) potrebbe essere correlata a un minor monitoraggio, al basso rapporto infermiere/pazienti, alla minore aderenza al posizionamento prono da sveglia, alla durata della PP non standardizzata e alla tipologia differente di pazienti.

Rimane da definire la durata ottimale della PP nei pazienti svegli; durate paragonabili a quelle necessarie per i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva (12-16 ore/die) possono essere difficili da tollerare.

Controindicazioni ed eventi avversi

Tra le controindicazioni relative vengono riportate in letteratura la grave instabilità emodinamica, la presenza di gravi aritmie, l'emottisi, il confezionamento di tracheostomia e infarto recenti, e tra quelle assolute i traumi con instabilità della colonna, le fratture del viso, del torace e del bacino, una recente chirurgia cardio-toracica, una ferita addominale recente e una ischemia addominale.

Varie complicazioni possono verificarsi durante le transizioni di prono-supinazione e viceversa, quale vomito, dislocazione dei presidi (perdita dell'accesso venoso, estubazione accidentale, spostamento e ostruzione del tubo endotracheale), instabilità emodinamica, ulcere da decubito.

Complicanze frequenti durante il mantenimento prolungato della PP sono l'aumento della pressione intraoculare, l'edema facciale reversibile e le ulcere da decubito, principalmente a livello del volto.

Fattori di rischio per le piaghe da decubito, oltre alla durata della postura in PP, sono l'età, l'instabilità emodinamica, le disfunzioni di altri organi, la durata della degenza in

Terapia Intensiva con relativa immobilizzazione e lo stato nutrizionale.

Conclusioni

La PP rappresenta una strategia non farmacologica indispensabile nell'armamentario di ogni Terapia Intensiva o Semintensiva che gestisce pazienti affetti da grave insufficienza respiratoria. La sua applicazione richiede un'adeguata conoscenza delle indicazioni e dei rischi, nonché la strutturazione di protocolli e procedure associati alla simulazione e pratica per acquisire competenze in questo ambito (*proning primer*: pianifica, prepara, pratica!).

In ambienti con risorse limitate questo intervento semplice e a basso-costo, può aumentare la “soglia” delle cure per pazienti fragili con pluricomorbidità, come dimostrato dai dati limitati ma concreti sperimentati nella pratica clinica durante la recente pandemia.

Bibliografia

- 1) DOUGLAS WW, REHDER K, FROUKJE MB, ET AL. *Improved oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome: the prone position.* Am Rev Resp Dis 1974;115: 559-66.
- 2) PIEHL MA, BROWN RS. *Use of extreme position changes in acute respiratory failure.* Crit Care Med 1976;4:13-4.
- 3) GUÉRIN C, REIGNIER J, RICHARD JC, ET AL; PROSEVA Study Group. *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 2013;368:2159-68.
- 4) LI J, LUO J, PAVLOV I, ET AL; Awake Prone Positioning Meta-Analysis Group. *Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Respir Med 2022;10:573-83.
- 5) PAPAZIAN L, MUNSHI L, GUÉRIN C. *Prone position in mechanically ventilated patients.* Intensive Care Med 2022;1-4.
- 6) MALHOTRA A. *Prone ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome.* UpToDate 2019. <https://www.uptodate.com/contents/prone-ventilation-for-adult-patients-with-acute-respiratory-distress-syndrome>
- 7) PAPAZIAN L, AUBRON C, BROCHARD L, ET AL. *Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome.* Ann Intensive Care 2019;9:69.

valvola
zephyr[®]

Trattamento con valvole endobronchiali

per pazienti con enfisema grave



>25.000
pazienti trattati
nel mondo



pulmonX[®]

Visitaci su:

www.pulmonx.com



Breve dichiarazione per la valvola endobronchiale Zephyr: Zephyr[®] è una valvola endobronchiale impiantabile, volta a controllare il flusso d'aria per migliorare le funzioni polmonari in pazienti con iperinflazione associata a enfisema grave con poca o nessuna ventilazione collaterale e/o ridurre le perdite d'aria. La valvola Zephyr è controindicata per: pazienti per i quali le procedure broncoscopiche sono controindicate; pazienti in cui sono state riscontrate infezioni polmonari attive; pazienti con allergie note al Nitinol (Ni-Ti) o ai metalli che lo compongono (nichel o titanio); pazienti con allergie note al silicone; fumatori attivi. L'uso è riservato solo ai medici qualificati. Per maggiori informazioni su indicazioni, controindicazioni, avvertenze, tutte le precauzioni ed eventi avversi, consultare le istruzioni riguardanti il sistema endobronchiale Zephyr prima dell'uso.

© 2022 fino a oggi. Pulmonx Corporation o sue affiliate. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi commerciali nel presente documento sono di proprietà di Pulmonx Corporation e delle sue società affiliate. EUR-IT-1133-v1 Zephyr Valve Roll-up Sept 2021

La tosse cronica nell'anziano

Antonio De Vincentis

La tosse è un fisiologico riflesso caratterizzato da un'improvvisa ed esplosiva espulsione di aria dai polmoni attraverso le vie aeree. È generalmente un meccanismo di difesa volto a tenere libere le vie aeree, ma può in certe circostanze essere espressione di diverse patologie, spesso di difficile identificazione. Il sottostante arco riflesso è soggetto a parziale controllo volontario con un braccio afferente costituito da un gruppo eterogeneo di fibre sensitive afferenti vagali. La tipologia di queste fibre sensitive è molto varia e va dalle fibre Aδ (meccanocettori a bassa soglia di attivazione e rapida conduzione) alle fibre C (chemo-nocicettori a bassa velocità di conduzione), i cui nuclei risiedono nei gangli nodoso e giugulare, a loro volta connessi con il nucleo del tratto solitario e paratrigeminali da dove poi parte il braccio efferente motorio. In ogni modo questo circuito va oltre il semplice arco riflesso ponto-midollare e presenta connes-

sioni ascendenti con strutture subcorticali e corticali. Queste connessioni spiegano le percezioni coscienti dell'irritazione delle vie aeree e della necessità di tossire, oltre che il meccanismo di induzione volontaria della tosse. In più, vi sono almeno due vie inibitorie discendenti la cui disregolazione potrebbe essere causa di alcune forme di tosse cronica, specie nei casi non spiegati da eziologie specifiche.

Per definizione, si intende tosse cronica la tosse che viene riferita per più di 8 settimane. Tra le principali cause vi sono fattori ambientali e stili di vita, quali l'abitudine tabagica e l'esposizione a inquinanti ambientali, oppure farmaci come gli ACE-inibitori. In assenza di tali fattori, l'eziologia più frequente è rappresentata da una triade di cause: asma, malattia da reflusso gastro-esofageo e disturbi delle alte vie respiratorie (rino-faringiti croniche, allergie e non) con gocciolamento retronasale. Meno frequenti, ma comunque importanti da riconoscere per l'impatto prognostico che hanno sul paziente sono le bronchiectasie, le bronchiti croniche, le patologie polmonari interstiziali, lo scompenso car-

diaco e le neoplasie polmonari o delle alte vie respiratorie. È opportuno notare che, nonostante lo spettro di potenziali cause sia ben noto, vi è una percentuale non *negligible* (~10-20%) di soggetti con tosse cronica che non raggiunge una diagnosi eziologica o una efficace terapia. È proprio per descrivere queste situazioni che sono stati coniati i termini di tosse cronica non spiegata (*unexplained chronic cough* - UCC, tosse che non trova una causa diagnosticabile nonostante una estesa valutazione di tutte le possibili cause comuni e non) e tosse cronica refrattaria (*refractory chronic cough* - RCC, tosse che persiste nonostante l'ottimale trattamento per le presunte associate condizioni, secondo le linee guida in un paziente aderente alle terapie).

La tosse cronica presenta una maggiore prevalenza nei Paesi occidentali e industrializzati. La maggior parte dei pazienti con tosse cronica è rappresentata da soggetti in età adulta. Circa un 1/3 è invece costituita da soggetti anziani con età di 65 anni o superiore. Peraltro in questo sottogruppo la tosse cronica ha maggiore prevalenza (~20% vs 10-12% negli adulti). Inoltre, il soggetto anziano presenta in genere un maggiore impatto sulla qualità di vita. Nell'anziano, infatti, oltre al disturbo conferito dal tossire cronicamente, si associano la frequente co-presenza di importanti complicanze, quali depressione secondaria, cefalea, incontinenza urinaria, vomito, fratture costali, erniazione di organi addominali, sincope o disturbi del sonno. Le cause, inoltre, sono spesso differenti da quelle tipiche dell'adulto, con una maggiore prevalenza dello scompenso cardiaco, disfunzione laringea, tumori e patologie polmonari croniche o cause farmacologiche. Lo scenario clinico è conseguentemente molto più eterogeneo a



causa dell'interazione tra sintomi riportati, multiple comorbilità e polifarmacoterapia. Pertanto, in questo contesto, un'adeguata valutazione multidimensionale geriatrica è necessaria per guidare l'approccio diagnostico e terapeutico dando priorità a strategie di cura con migliore equilibrio costo-beneficio. Infatti, molte terapie generalmente consigliate per la tosse cronica possono indurre severi effetti collaterali nell'anziano. I farmaci antistaminici (in particolare di prima generazione) hanno frequenti effetti anticolinergici, aumentando il rischio di declino cognitivo e cadute. I corticosteroidi, anche se inalatori, possono facilitare infezioni respiratorie e osteoporosi. Gli inibitori di pompa protonica sono noti per poter indurre carenza di ferro e infezioni quali la colite da *Clostridium difficile* in soggetti ospedalizzati e con storia di terapia antibiotica. Gli oppioidi sono frequente causa di eccessiva sedazione e costipazione, così i farmaci come pregabalin e gabapentin. Questo quadro permette di capire come la pressoché totalità dei farmaci più frequentemente utilizzati nel paziente con tosse cronica può presentare anche severi eventi avversi nel soggetto an-



ziano e ciò è utile per sottolineare le peculiarità di maggiore complessità di gestione di questo disturbo clinico nello specifico contesto geriatrico.

Di fianco ai classici farmaci comunemente già utilizzati, si affacciano nuove prospettive terapeutiche la maggior parte delle quali ancora in fase di sperimentazione. Tra quelle in fase più avanzata e che probabilmente a breve potranno essere approvate per uso clinico vi è il gefapixant, un farmaco che espleta la propria azione antitussigena mediante l'inibizione di uno specifico recettore P2X3 a livello polmonare. I due *trial* clinici di fase 3, recentemente pubblicati, hanno evidenziato la sua efficacia nel ridurre gli eventi di tosse rispetto al placebo. Il principale evento avverso registrato è stato quello della disgeusia, da tenere presente con particolare attenzione nel soggetto anziano proprio per i potenziali importanti risvolti clinico-nutrizionali che potrebbe indurre.

Va infine ricordato come la tosse cronica si configuri in maniera ambivalente nell'anziano. Abbiamo sinora parlato della

sua genesi secondaria a disregolazione in eccesso del suo sottostante arco riflesso. Tuttavia, è altresì frequente la sua genesi da iposensibilizzazione, e quindi da disfagia e aspirazione, in particolare in soggetti affetti da demenza. Pertanto, particolare attenzione e specifico inquadramento deve essere dato ai casi di tosse prevalentemente durante e dopo il pasto in soggetti con declino cognitivo o altri disturbi neurologici.

In conclusione, la tosse cronica è un problema crescente nella popolazione anziana. C'è scarsità di dati sulle peculiarità di diagnosi e trattamento in questo particolare gruppo epidemiologico. Tuttavia, le multiple coesistenti condizioni patologiche (tipiche dell'anziano) insieme a specifiche sindromi geriatriche fanno sì che il percorso diagnostico e quello terapeutico siano in genere più complessi e difficoltosi. Dubbi sulla sicurezza dei farmaci comunemente usati per la tosse cronica emergono inoltre dagli studi di questi farmaci per altre patologie, e rendono opportuna la necessità di una maggiore attenzione rivolta alla selezione del paziente, al monitoraggio della terapia, della sua efficacia e dell'insorgenza di effetti collaterali. In ambito di ricerca, maggiori sforzi dovrebbero essere rivolti verso la comprensione dell'eterogeneità clinica della tosse cronica nel soggetto anziano con l'obiettivo di fornire indicazioni basate sull'evidenza scientifica per la sua gestione in fase diagnostica e terapeutica.

Bibliografia di riferimento

- SOHN K-H, SONG W-J, KIM S-H, ET AL. *Chronic cough, not asthma, is associated with depression in the elderly: a community-based population analysis in South Korea*. Korean J Intern Med 2019;34:1363-71.
- SONG W-J, WON H-K, AN J, ET AL. *Chronic cough in the elderly*. Pulm Pharmacol Ther 2019;56:63-8.
- WON H-K, YOON S-J, SONG W-J. *The double-sidedness of cough in the elderly*. Respir Physiol Neurobiol 2018;257:65-9.

ATS 2022 International Conference: finalmente!

Claudio Micheletto

Lo storico Congresso annuale dell'American Thoracic Society (ATS) è stato cancellato nel 2021 a causa della nota pandemia di COVID-19 e l'edizione 2022 che si è tenuta a San Francisco ha rappresentato la ripresa di un tradizionale appuntamento, di altissimo livello scientifico per gli pneumologi di tutto il mondo. Dopo tre anni dall'ultima edizione il numero dei partecipanti è stato ovviamente ridotto, ma finalmente si è tornati a parlare di tutte le patologie respiratorie, non solamente di COVID-19.

Il Congresso ha ribadito i punti fondamentali della Società Scientifica:

- ▶ impatto sulla salute globale;
- ▶ collaborazione tra diverse discipline scientifiche;
- ▶ migliorare lo sviluppo professionale;
- ▶ guidare la ricerca scientifica;
- ▶ trasformare la cura dei pazienti.

Il Congresso si è aperto con il simposio presidenziale, affidato ad Anthony Fauci, che ha fornito uno sguardo retrospettivo sulle lezioni apprese dall'inizio di questa pandemia. Il Dr. Fauci, Direttore del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID),

U.O.C. Pneumologia, Ospedale Borgo Trento, A.O.U. Integrata di Verona, claudio.micheletto@univr.it

National Institutes of Health, ha anche discusso dell'evoluzione della cura dell'HIV, dell'impatto globale delle complicanze polmonari dell'HIV e delle disparità di trattamento. Dall'inizio degli anni Ottanta, circa 80 milioni di persone sono state infettate dall'HIV e oltre 36 milioni di persone sono morte di AIDS, con 1,5 milioni di nuove infezioni e 680.000 decessi ogni anno. Nonostante queste pesanti statistiche, i farmaci antiretrovirali hanno allungato l'aspettativa di vita di un ventenne di nuova diagnosi a più di 50 anni, rispetto a uno o due anni nei primi anni Ottanta, ha osservato il Dr. Fauci. Per poi affermare che: "Lo sviluppo di una terapia antiretrovirale altamente efficace per l'HIV, senza dubbio, è uno dei più importanti progressi della ricerca biomedica della nostra era".

Il Dr. Fauci è Direttore del NIAID dal 1984, ha supervisionato un ampio portafoglio di ricerca scientifica di base e applicata per prevenire, diagnosticare e curare le malattie infettive. Ha fornito consulenza a sette Presidenti degli Stati Uniti su HIV/AIDS e altre questioni sanitarie nazionali e internazionali. Il Dr. Fauci è stato uno dei principali artefici del *President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR), un programma che ha salvato mi-



lioni di persone nei Paesi in via di sviluppo.

Tra le varie sessioni che hanno affrontato l'ampio spettro delle malattie polmonari, l'ATS ha poi organizzato un simposio sugli studi clinici che sono stati recentemente pubblicati. "Questa sessione riguarda le ultime novità, le prove che tutti conosciamo e stiamo aspettando, con risultati che vengono presentati per la prima volta", ha affermato Andrew Halayko, Presidente dell'International Conference Committee, Professore e Cattedra di ricerca canadese in Fisiologia e Fisiopatologia polmonare presso l'Università di Manitoba e Direttore del Biology of Breathing Group del Children's Hospital Research Institute di Manitoba, Canada. E ha poi aggiunto: "Questa sessione aprirà la porta a nuovi trattamenti che potrebbero essere disponibili quasi immediatamente o che sono molto vicini".

Il simposio si è aperto con lo studio per verificare la sicurezza e l'efficacia dell'interferon- β inalatorio per il COVID-19 (SPRINTER), uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che coinvolge pazienti ricoverati in ospedale con polmonite da SARS-CoV-2. I risultati sono stati presentati da Tom Wilkinson Cantab, Professore di Medicina Respiratoria e Consulente onorario del National Health Service, Università di Southampton, Regno Unito. I risultati preliminari dello studio hanno rilevato una riduzione non significativa del 36% della progressione verso

malattie gravi e morte nella popolazione considerata per il protocollo. Il Prof. Cantab ha discusso nuove analisi di sottogruppi di pazienti più anziani, pazienti con comorbidità specifiche e altri gruppi ad alto rischio.

Charles Haworth, Direttore del Cambridge Center for Lung Infection, Royal Papworth Hospital, Regno Unito, ha successivamente discusso l'efficacia e la sicurezza del colistimetato di sodio erogato tramite l'Ineb in pazienti con bronchiectasie e *Pseudomonas aeruginosa*.

"Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sulle bronchiectasie, con molte evidenze e innovazione farmacologica e tecnologica", ha sottolineato il Dr. Halayko. "I risultati di questi trattamenti aprono nuove prospettive per i pazienti, in particolare per coloro che sono colonizzati con *Pseudomonas aeruginosa*, un agente patogeno colonizzante che causa numerose riacutizzazioni nei pazienti bronchiectasici".

Una sperimentazione di fase 2 di un inibitore della fosfodiesterasi 4B per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è stata presentata da Luca Richeldi, Professore e Direttore di Pneumologia presso la Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli".

Lo studio è progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia di una molecola sperimentale, BI 1015550. L'inibitore orale della PDE4B ha ottenuto la designazione di terapia rivolu-



zionaria per IPF dalla Food and Drug Administration statunitense all'inizio di quest'anno. La molecola sembra affrontare sia la fibrosi polmonare che l'infiammazione associata alla progressiva malattia polmonare interstiziale fibrosante. Il lavoro ha ottenuto una prestigiosa pubblicazione sul *New England Journal of Medicine*. "Si tratta di un farmaco innovativo e molto specifico", ha sottolineato il Prof. Richeldi. *In vitro* e in modelli animali ha dimostrato di avere sia effetti antinfiammatori che antifibrotici. Lo studio è durato tre mesi, ha arruolato sia pazienti in placebo (cosiddetti *naïve*) sia pazienti già in terapia con gli altri due farmaci comunemente usati per questa terapia. In tutto 147 pazienti, randomizzati 2:1 a farmaco attivo o a placebo. "È il primo studio sulla IPF", sottolinea il Professor Richeldi, "che ha utilizzato un approccio cosiddetto *bayesiano*, perché consente di ridurre il numero dei pazienti nel gruppo placebo, utilizzando dei controlli presi da studi precedenti



temente eseguiti; il vantaggio è quello di dare risultati molto solidi in un tempo contenuto e questo è importante perché può accorciare i tempi di sviluppo dei nuovi farmaci, soprattutto nelle malattie rare". I risultati dello studio, che andranno confermati nella fase 3, dimostrano che questo nuovo farmaco è sicuro, sia in combinazione con altre terapie che da solo. Nei tre mesi di durata della fase 2 il nuovo farmaco ha stabilizzato la funzionalità respiratoria dei pazienti. "Questo farmaco percorre una via molecolare nuova", ha concluso Richeldi, "e potrebbe dunque avere un effetto sia sinergico che additivo con gli altri due farmaci già utilizzati in clinica".

Uno studio per valutare l'efficacia e la sicurezza di budesonide/albuterolo inalatore predosato (BDA MDI/PT027) in adulti e bambini di età pari o superiore a 12 anni con asma (MANDALA) potrebbe risolvere una lunga controversia sull'albuterolo in monoterapia rispetto a combinazione di albuterolo-budesonide come terapia al bisogno in pazienti con asma da moderato a grave. Alberto Papi, Professore di Medicina Respiratoria e Direttore delle Malattie Respiratorie presso l'Università degli Studi di Ferrara, ha presentato i risultati al simposio ATS.

"MANDALA ha arruolato pazienti anche di 12 anni, un dato molto interessante, in particolare per quanto riguarda la terapia al bisogno in adolescenti e adulti con asma da



moderato a grave analizzati nello stesso studio”, ha detto il Dr. Halayko. “Questo studio ha il potenziale per rispondere a importanti domande sulla terapia al bisogno e probabilmente avrà un impatto quasi immediato sugli approcci alla cura”. Lo studio, coordinato da Alberto Papi e pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ha confermato che i pazienti che usavano un broncodilatatore (albuterolo) al bisogno presentavano un maggior rischio di riacutizzazioni rispetto a coloro che usavano un broncodilatatore associato a steroide al bisogno (albuterolo/budesonide). La terapia con albuterolo/budesonide era usata al bisogno, in caso di sintomi, in aggiunta alla consueta terapia antiasmatica. La maggior parte dei pazienti inseriti nello studio usava regolarmente steroidi a bassa dose, steroidi a medie dosi oppure una associazione di steroidi e broncodilatatori a lunga durata d’azione.

Nella giornata di lunedì 16 maggio, la Keynote Series si è incentrata sull’impatto del cambiamento climatico, comprese le conseguenze sulla salute dei combustibili fossili, le strategie per i professionisti sanitari su come affrontare la crisi climatica e come riconoscere le implicazioni sulla salute delle misure politiche in atto sul tema.

Mary Berlik Rice, Professoressa associata di Medicina, Beth Israel Deaconess Medical Center, e John Kerry, inviato presidenziale speciale degli Stati Uniti per il clima ed ex Segretario di Stato degli Stati Uniti, hanno evidenziato come i professionisti sanitari possano stimolare Governi e opinione pubblica per affrontare la crisi climatica. L’inquinamento atmosferico causato dalla combustione di combustibili fossili provoca annualmente negli Stati Uniti circa 350.000 morti e numerose malattie respiratorie. La combustione di combustibili fossili crea anche gas serra che causano il cambiamento climatico, portando a ondate di caldo, incendi, inquinamento da

smog da ozono e stagioni polliniche più potenti, tutti effetti dannosi per le persone con malattie polmonari.

“Vorrei vedere pneumologi e operatori sanitari diventare *leader* di pensiero sulla questione del cambiamento climatico”, ha affermato John Kerry. “Penso sia possibile allontanare l’economia globale dai combustibili fossili per produrre energia, una necessità per migliorare la qualità dell’aria e della salute umana”, ha poi aggiunto la Prof.ssa Rice in rappresentanza dell’ATS. “Abbiamo preso una posizione forte contro il tabacco. Possiamo assumere una posizione altrettanto forte contro i combustibili fossili. Ma per farlo, dobbiamo smettere di pensare al cambiamento climatico come a una questione politica e riconoscerlo come un problema di salute pubblica”.

John Kerry, che ha partecipato tramite video, ha evidenziato le azioni necessarie da parte del Governo e del settore privato per affrontare questa crisi sanitaria. “Siamo tutti coinvolti e dobbiamo convincere molte nazioni, questo è uno degli obiettivi del Dipartimento di Stato”, ha spiegato Kerry. Successivamente ha evidenziato che il Dipartimento sta lavorando per aiutare i Paesi a superare le sfide per la distribuzione di energia rinnovabile attraverso finanziamenti e tecnologia. Anche le imprese private devono far parte di questo cambiamento. “Stiamo cercando molto di guidare una serie di iniziative per portare il settore privato al tavolo in modo da ottenere investimenti nelle nuove tecnologie e nei cambiamenti necessari per passare a un’economia pulita”, ha concluso Kerry.

Appuntamento a Washington per la prossima ATS International Conference, 19-24 maggio 2024.

Broncoflex™

Single-use Bronchoscope



Agile

Ø 3.9
1.4

Vortex

Ø 5.6
2.8



High suction
performance



Most precise
bending angle
in the market



Superior
image quality



La comunicazione

(Terza parte)

Franco M. Zambotto

I filosofi del linguaggio

Fra il 1930 e il 1947, in Inghilterra, il prof. Ludwig Josef Johann Wittgenstein, nato a Vienna nel 1889 e morto nel 1951 a Cambridge, propose un modo radicalmente nuovo di guardare ai fenomeni del linguaggio e della relativa significazione che prese il nome di “filosofia del linguaggio ordinario”.

Tutti noi, usualmente e per tradizione culturale, riteniamo che la lingua sia costituita di enunciati che descrivono il mondo in cui stiamo e siamo convinti che il significato delle parole si trovi nelle cose che esse denotano¹.

Il significato di una parola nasce invece dall’uso che della parola viene comunemente fatto.

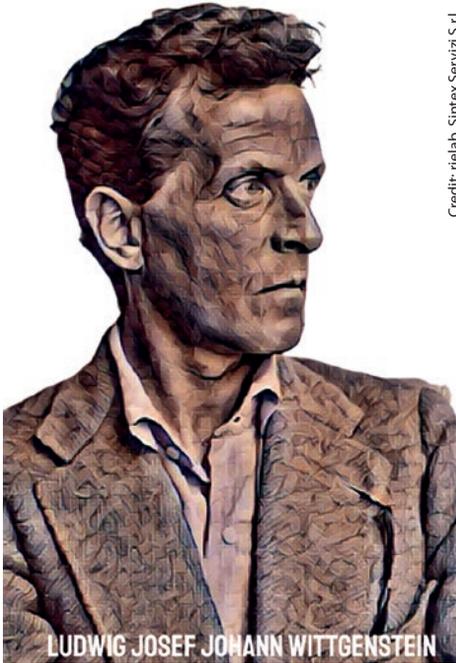
La comunicazione, secondo la teoria di Wittgenstein, è una attività ossia un insieme complesso di azioni. I parlanti quando usano la loro espressione linguistica in realtà fanno qualcosa, compiono azioni. Esempio paradigmatico è ciò che succede quando i soggetti che parlano in un “contesto sociale regolato” interagiscono fra loro producendo significati.

Le riflessioni di Wittgenstein vennero continuate negli anni Cinquanta del secolo scorso dal prof. John Langshaw Austin, il quale insegnava all’Università di Oxford. Austin nacque nel 1911 a Lancaster e morì nel 1960 a Oxford. Egli è noto perché elaborò la nozione di atto linguistico. Secondo la teoria di Austin il parlare non consiste nel dire enunciati veri o falsi, ma parlare consiste nel fare qualcosa, eseguire azioni o atti linguistici che di per sé non sono né veri né falsi, ma sono più o meno ben riusciti nei vari contesti nei quali sono eseguiti.

La visione di Austin circa il linguaggio ha profonde ripercussioni nel dialogo medico paziente perché non basta dire o non dire la verità ma è necessario parlare per agire qualcosa col paziente. E quel qualcosa significa procedure diagnostiche, terapeutiche, prognostiche, scelte di vita in relazione al quadro clinico e ai valori del paziente.

In questa prospettiva la comunicazione assume i connotati di un atto morale perché si tramuta in comportamenti. La comunicazione medico-paziente è tanto più fruttuosa per entrambi quanto più è un atto morale.

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



LUDWIG JOSEF JOHANN WITTGENSTEIN

Credit: rielab, Sintex Servizi S.r.l.

ricevere le parole è un atto illocutorio perché realizza o perlomeno dovrebbe tendere a realizzare la parola in chi la riceve. La realizzazione si può manifestare come reazione di indifferenza, percezione di promessa, suggestione sottile di minaccia, proposta di accordo, senso di diniego, ricevimento di un ordine.

In altre parole come ogni forma di reazione emotivo-comportamentale.

La forza di un atto illocutorio, che è quell'atto che si compie nel dire, è funzione di vari fattori:

- ▶ le convenzioni linguistiche;
- ▶ il gruppo sociale di appartenenza;
- ▶ il contesto della comunicazione;
- ▶ la autorità riconosciuta al parlante;
- ▶ la condizione psicologica dell'ascoltatore;
- ▶ la tipologia di relazione soggetto parlante-soggetto ascoltante.

La forza di un tipo specialissimo di atto illocutorio è evidente nella relazione sanitaria. In essa entrano in gioco tutti gli elementi appena elencati e ognuno di noi nella sua esperienza quotidiana ne può avere

Esiste inoltre una categoria speciale di enunciati che sono detti "performativi" come per esempio l'atto del consenso informato, l'atto comunicativo di una diagnosi, la prescrizione di una terapia, il concordare una condotta nella cornice della alleanza terapeutica, il colloquio coi familiari. Questi enunciati sono detti performativi perché non descrivono come va il mondo in cui siamo immersi ma perché la loro stessa enunciazione presuppone la loro realizzazione.

In Teologia questo fenomeno, già dai tempi antichi, era stato catalogato come "parole sacramentali" dove sacramentali significava autorealizzanti per la loro forza intrinseca.

La performatività riguarda non solamente gli enunciati particolari come sembra a prima vista, ma riguarda ogni forma di enunciato.

Pronunciare parole è un atto locutorio perché il soggetto parla a un altro soggetto,



JOHN LANGSHAW AUSTIN

Credit: rielab, Sintex Servizi S.r.l.

la conferma sperimentale.

L'idea di forza (*kraft*) dell'atto illocutorio fu approfondita *ante litteram* dal prof. Friedrich Ludwig Gottlob Frege nell'anno 1879. Frege nacque a Wismar l'8 novembre 1848 e morì a Bad Kleiner nel 1925 e influenzò il pensiero di Wittgenstein.

Austin definisce atto perlocutorio quell'atto che si compie per il fatto di dire qualcosa.

Applicando le idee di Austin alla Medicina possiamo dire che il medico (soggetto parlante) può produrre nel paziente (soggetto ascoltatore) una ampia serie di effetti. Il nucleo segreto della comunicazione medico-paziente si trova proprio qui: nella capacità di prevedere e gestire tutti gli effetti del nostro dire preventivo, diagnostico, terapeutico, prognostico. Il medico dovrebbe sempre aiutare il paziente verso le scelte terapeutiche a lui più appropriate e per lui migliori.

Il momento più adatto per parlare al paziente o ai suoi famigliari dipende fondamentalmente dalle circostanze di tempo e di luogo scelte per la interlocuzione. Per tale motivo la fretta comunicativa realizzata in un luogo qualsiasi è una pessima consigliera.



Una *summa* delle idee sulla comunicazione elaborate da Austin per il lettore che volesse approfondire il tema si trova nel libro *How to do things with words*², pubblicato postumo nel 1962 e tradotto in italiano da Carla Villata³.

Il lavoro iniziato dal Prof. Austin venne portato a una forma sistematica dal prof. John Rogers Searle nell'opera *Speech Act*⁴, pubblicata nel 1969 e tradotta in italiano da Giorgio Raimondo Cardona⁵. Tutte le riflessioni precedenti circa la filosofia del linguaggio vennero sistematizzate da Searle in una teoria detta "teoria degli atti linguistici" e vennero catalogati in una precisa tassonomia.

Nel prossimo numero parleremo di una teoria ancora più interessante per il mondo medico: la teoria dell'agire comunicativo elaborata da Jürgen Habermas⁶.

Bibliografia

- 1) PIOVESAN M. *Ricerche Filosofiche*. Torino: Einaudi, 1967.
- 2) AUSTIN JL. *How to do things with words*. Oxford: Oxford University Press, 1962.
- 3) AUSTIN JL. *Come fare cose con le parole*. Casale Monferrato: Marietti, 1987.
- 4) SEARLE JR. *Speech Act*. Cambridge: Cambridge University Press, 1969.
- 5) SEARLE JR. *Atti linguistici: saggio di filosofia del linguaggio*. Torino: Boringhieri, 1976.
- 6) *Enciclopedia Filosofica*. Vol. 3, Col-Dol. Milano: Bompiani, 2006.

Capaci di rinascere 1992-2022

Salvatore Lo Bue

Ci sono ricordi che non appartengono alla memoria dei singoli.

Diventano atti, eventi, principi da cui cominciare per una nuova vita.

Il trentesimo anniversario della strage di Capaci, 23 maggio 1992, è uno di questi.

Quel giorno il caldo fu insopportabile. Ma così vicini all’Africa, abituati da anni al deserto morale che ci circondava, fu quasi un preludio all’estate, una anticipazione delle giornate serene che di lì a poco avremmo trascorso in riva al mare.

Si sa, le giornate che segnano per sempre la nostra vita hanno questo di particolare: ci ricordiamo di tutto, di ogni secondo, di ogni ora, di ogni mutazione del cielo, dei nostri pensieri, di dove eravamo. E quel pomeriggio sceso per acquistare qualcosa di irrilevante come le sigarette necessarie alla mia dipendenza si presentava afoso e normalissimo. Poi, una voce. Che mi sembrò irreale perché non volevo crederci, perché costava troppo crederci, perché da anni temevamo che accadesse, perché non doveva accadere...

Giovanni Falcone, con accanto Francesca Morvillo, insieme a Rocco Dicillo, Antonio Montinaro, Vito Schifani, sono morti.

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

Per assassinarli era stato necessario far saltare un’autostrada. Il fuoco di Capaci insieme ai loro corpi cominciava a incendiare le nostre anime, a incenerire la nostra paura, nel loro sacrificio accadeva la Resurrezione. Poco più di venti anni prima ci era stato rubato il Natale (quello del Caravaggio nell’Oratorio di S. Lorenzo), ora ci sembrò che anche la Pasqua non ci appartenesse più.

Ma ci sbagliavamo. Tutti. Da quel giorno anche noi potevamo contare sulla nostra “Santa Croce”. Le urne dei forti ora ci avrebbe spinto a “egregie cose”, avrebbero fatto “bella e santa” la nostra isola. Intuimmo che i martiri di Capaci e i successivi martiri di via D’Amelio avrebbero avuto “onore di pianti [...] ove fia santo e lagrimato il sangue/per la patria versato, e finché il sole/risplenderà sulle sciagure umane”¹. Ettore era morto insieme ai compagni, tanti difensori prima erano caduti. Come la città di Troia Palermo sembrava fosse destinata alla caduta, così forti erano gli Achei che la assediavano. Ma in quei giorni comprendemmo che il destino non è inevitabile: potevamo farcela. Il sacrificio dei martiri infuse in noi un insopprimibile fuoco di libertà.

Scrissi allora il *Dittico sacrificale*, in memoria di Giovanni Falcone e Paolo Borsellino. Perché nel loro nome tutto ebbe inizio. Ne trascrivo la seconda parte, una lettera po-

etica dell'Amico che decise di seguirlo e in via
D'Amelio incontrò il suo destino.

Compagna del destino, rovinosa
procellaria d'agosto!
Il tempo fugge mentre noi parliamo
e cosa resta
del nostro antico amore della sera
quando insieme andavamo
perduti nel mistero
e il nero
ondeggiare
del mare sull'Ignoto
bastava per curare
le tue ferite?
Io non conosco altre primavere
di là del maggio che ci vide insieme
rinascere e morire.

Cosa
rimase del tuo cuore?
Il soffio
caldo ancora
della sera,
il bagliore
del fuoco,
l'aurora
perduta, la fuga chiara
del tempo invidioso,
il gioco
del tuo tempo senza note,
le vuote
mani che l'amore
pesa,
la tua morte,
la Resa!
E di me, che rimane,
se l'ultimo battito del cuore
ancora sento
che sul mio si riposa,
e il vento lieve
delle tue parole,
e il tuo impallidire



e la speranza
morire
in quella stanza
confusa nel dolore,
e i tuoi anni
così velocemente
svanire
mentre piangevo?
Tu eri stato
Giovanni
e come non potevo
io diventare Antigone?

Insepolto
il tuo corpo rimase,
nelle case
del cuore
crebbe l'oblio.
Requiem inventato tra le foglie morte
cadde tra noi lentamente
e tu che eri stato il Difensore
miseramente
divenisti il Vanto!
Tanto
forte offesa fu lottare!

Mai maggio fu di morte più odoroso!
 Con cura al tuo ultimo riposo
 ti accompagnarono
 desiderosi di dimenticare.
 E le parole vuote raccontarono
 l'ultimo sfinimento della Rosa!

Quando di me accadde il mutamento
 indugiava sul volto dei miei cari
 quella malinconia simile al pianto
 che coglie nel momento
 di partire!
 Come fu dolce il tempo quell'estate!
 Come allora fu facile morire!
 Insepolto,
 nel margine estremo,
 sull'ignoto
 confine,
 simile a Polinice
 quel cadavere
 la terra di nessuno
 ricopriva
 e nessuno di terra si scopriva
 portatore,
 d'amore!
 Solo allora decisi di restare
 non misurai il sale delle lacrime
 (o fratello mio,
 dolce da ricordare,
 anche me trascini
 nell'Ignoto
 poi che tutto
 è perduto
 e un uccello è il mio cuore
 che in lutto
 vede il suo nido
 vuoto!)
 noi che siamo di stirpe passeggera
 e raduniamo polvere e parole
 contro il fato comune
 per durare!
 Tu eri stato
 Giovanni,
 come non potevo

io diventare
 Antigone?
 Poco a poco di terra ho ricoperto
 il tuo corpo assetato.
 L'assedio continuava, ma le armi
 d'oro che ti giacevano daccanto
 ogni notte ho indossato.
 Più dura ancora
 crebbe la lotta
 contro gli editti di Creonte.
 Nessuno più ha dimenticato
 il tuo amore donato
 poi che lì, dove il tuo spirito
 vola, procede il Mutamento!
 Terra felice sul tuo corpo verde
 divennero i miei giorni
 donati alla tua anima infinita.
 Come cede la Vita,
 come ci perde
 felicemente il Tempo!
 Quando di te non rimase più traccia
 e in fine potevi riposare
 non più insepolto,
 ora e più ancora all'oblio ritolto,
 mentre parlava al tuo cenere muto
 lieve movendo le sue labbra bianche
 per me leggera si levò la Morte:
 mi venne incontro con le braccia stanche,
 il volto chiaro raggiava d'amore.
 Chiuse il mio cuore nello stesso Fuoco!

Ora ti vedo che sul mare voli,
 e la sera intorno alla mia tomba,
 dopo la grande luce che mi tolse alla Vita.
 O mare, mare, mare, mare, mare!
 Intatto specchio, frangi le tue onde
 su questa eterna notte che trattiene l'Ignoto.
 Ora insieme abitiamo.
 I nostri cuori,
 sono diventati uno.

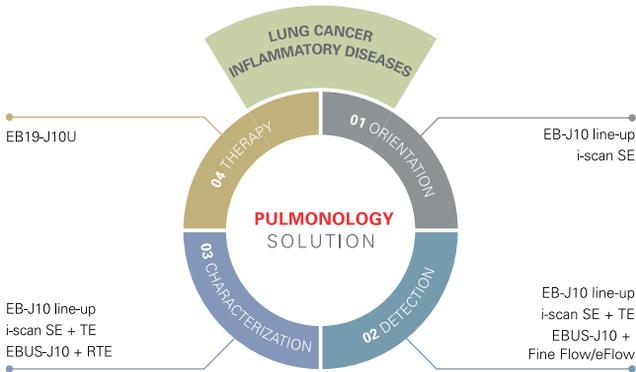
Bibliografia

1) FOSCOLO U. *Dei Sepolcri*. Roma: Edizioni di Storia e Letteratura, 2012.

PENTAX MEDICAL



Discover the fascinating world of **PENTAX** Medical Endoscopy



StellaGrasp 



www.pentaxmedical.com
marketing.it@pentaxmedical.com

Follow us on:

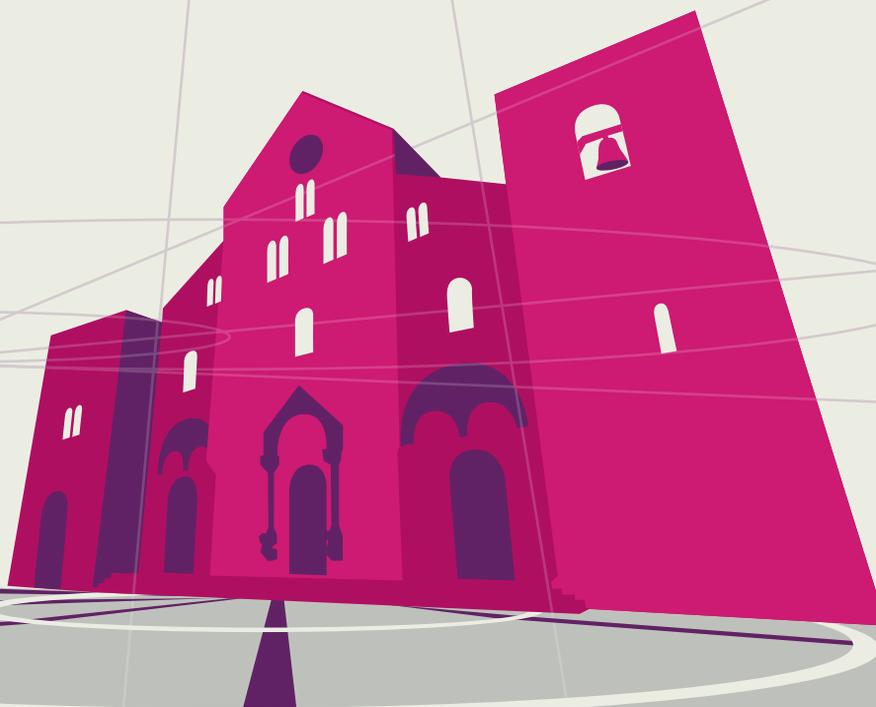




SAVE THE DATE



**L'ILLUMINISMO
DELLA PNEUMOLOGIA
PER LA SALUTE
RESPIRATORIA**



09-11 Giugno - Bari
Nuova Fiera del Levante

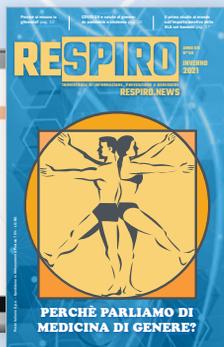
WWW.PNEUMOLOGIA2023.IT

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

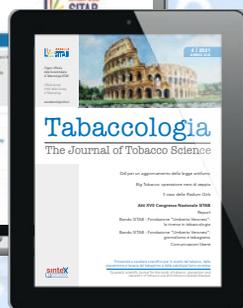
Mauro Carone

Istituti Clinici Scientifici Maugeri Spa – IRCCS di Bari
U.O. Pneumologia e Riabilitazione Pneumologica
Presidente AIPO-ITS

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