

28 **Proteinosi alveolare polmonare**
Recenti indicazioni terapeutiche
I. Campo

41 **Sedazione in corso di ventilazione non invasiva**
M. Simoncini, C. Caponetto, V. Difino

56 **Il naso elettronico nella patologia respiratoria dell'anziano**
P. Finamore, A. De Vincentis

60 **Paziente post-COVID-19: trattamento riabilitativo e gestione nel setting assistenziale**
F. Chiominto, R. Cervini

67 **Viva l'egoismo!**
L'anima (senza amore) dei no vax
S. Lo Bue



LA SALUTE RESPIRATORIA

LE RISPOSTE DELLA PNEUMOLOGIA DEL
21° SECOLO DI FRONTE AI NUOVI SCENARI
AMBIENTALI, TECNOLOGICI ED ORGANIZZATIVI

Endorsement



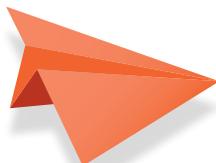
WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT



**INFORMAZIONI
GENERALI & CLINICA**

FAD sincrona

**25 ottobre
05 novembre**



**CORSI PRATICI
& SESSIONE
PLENARIA NAZIONALE**

Residenziale

**06-08 novembre
Milano, MiCo**



APPROFONDIMENTO

FAD sincrona

**10 novembre
27 novembre**

Un percorso innovativo per una diversa esperienza di formazione e di aggiornamento

A I P O
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 | Fax +39 02 66790405
CONGRESSO@PNEUMOLOGIA2021.IT

seguici su

Direttore Responsabile | Giuseppe Insalaco (PA)

Redazione | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Giuseppe Balconi (MB), Gianluca Botto (Garbagnate Milanese - MI), Filippo Bove (Monte di Procida - NA), Antonella Caminati (MI), 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), Paola Faverio (MB), Giovanni Maria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Chiara Finotti (MI), Maddalena Genco (BA), Sonia Ghizzi (Veruno - NO), Noemi Grassi (Garbagnate Milanese - MI), Cesare Gregoretti (PA), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Andrea Melani (SI), Giandomenico Nollo (TN), Silvia Novello (Orbassano - TO), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Andrea Toccaceli (AN), Massimo Torre (MI), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zuccatosta (AN)

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

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

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

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

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

© 2021 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 01894, piazza De Angeli 2
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885
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 ottobre 2021

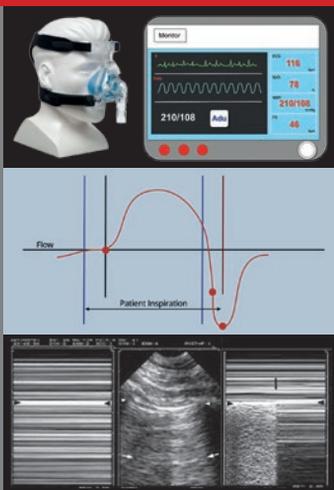
www.sintexservizi.it



DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

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

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



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.

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 dispnoico, 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

EDITORIALE	Pneumologia e nuove tecnologie: il futuro è già qui G. Insalaco	5
IN RICORDO	Un personale ricordo di Claudio F. Donner G. Di Maria	7
CHIRURGIA TORACICA	Ruolo della chirurgia nel tumore polmonare localmente avanzato con infiltrazione di parete L. Pogliani, M. Torre	9
PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA	Applicazioni dell'elastografia nella Pneumologia Interventistica G.P. Bandelli, P. Candoli	13
MEDICINA INTERNA	Attività fisica in prevenzione primaria e secondaria: ci sono evidenze? A. Sacchetta	18
ONCOLOGIA	Tumore al polmone: <i>screening update</i> e prospettive future M. Cani, B. Del Rio, L. Di Prima, G. Ferrari, E. Garbo, D. Garino, E. Capelletto, S. Novello	21
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	OSA e tumore: il punto di vista dell'oncologo S. Stragliotto	25
MALATTIE RARE DEL POLMONE	Proteinosi alveolare polmonare Recenti indicazioni terapeutiche I. Campo	28
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Terapia inalatoria di mantenimento in BPCO: un punto di vista A.S. Melani	33
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Sedazione in corso di ventilazione non invasiva M. Simoncini, C. Caponetto, V. Difino	41
PEDIATRIA	Disturbi respiratori del sonno nel bambino: quali novità? L. Nosetti, D. Simoncini, M. Agosti	45
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA	Citologia nasale: ruolo nella diagnosi delle rinosinusi croniche G. Gramellini	48
CARDIOLOGIA	Impatto del <i>lockdown</i> sull'attività fisica dei pazienti con scompenso cardiaco durante la pandemia da COVID-19 F.M.A. Brasca, G. Pagano, M.C. Casale, F.L. Canevese, G.M. Tortora, G.L. Botto	52
GERIATRIA	Il naso elettronico nella patologia respiratoria dell'anziano P. Finamore, A. De Vincentis	56
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	Paziente post-COVID-19: trattamento riabilitativo e gestione nel <i>setting</i> assistenziale F. Chiominto, R. Cervini	60
NOTE DI BIOETICA	La verità nel pensiero moderno (<i>Quinta e ultima parte</i>) F.M. Zambotto	63
OLTRE IL RESPIRO	Viva l'egoismo! L'anima (senza amore) dei <i>no vax</i> S. Lo Bue	67
#INNOVAZIONELETTROMEDICALE	Terapia ad alto flusso nasale Optiflow™ al domicilio	71
	Tred Medical vicina agli Specialisti in Pneumologia e Allergologia F. Capomaggi	72



E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

Astral ha posto le basi per un nuovo capitolo nella ventilazione Life Support.

Dall'impostazione iniziale all'uso quotidiano, Astral offre libertà e sicurezza terapeutica per migliorare la qualità della vita.

Astral è stato progettato per garantire la massima compliance ed efficienza, offrendo un'ampia gamma di modalità terapeutiche per pazienti adulti e pediatrici e, al tempo stesso, l'eccellenza nella ventilazione a perdite e a valvola in modalità invasiva e non invasiva in grado di adattarsi con successo al percorso e all'evoluzione terapeutica dei pazienti.

E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria. E' tempo di pensare a ResMed.

Astral™

www.resmed.com infoitaly@resmed.com



ResMed

Pneumologia e nuove tecnologie: il futuro è già qui

Giuseppe Insalaco

Quando la tempesta sarà finita, probabilmente non saprai neanche tu come hai fatto ad attraversarla e a uscirne vivo. Anzi, non sarai neanche sicuro se sia finita per davvero. Ma su un punto non c'è dubbio. Ed è che tu, uscito da quel vento, non sarai lo stesso che vi è entrato.

HARUKI MURAKAMI

Da oltre un anno e mezzo siamo stati coinvolti e sconvolti dalla pandemia da COVID-19 e dalle sue ripercussioni personali, sociali e sanitarie. Finalmente oggi, grazie alla massiva campagna vaccinale, possiamo cominciare a guardare alla pandemia volgendo lo sguardo sempre più dietro di noi riprendendo a pensare e a vivere senza il peso di dover giornalmente superare l'ostacolo. Con la necessaria forza e resilienza si è fronteggiata una battaglia impari e oggi cominciamo a deporre le armi.

Ci ritroviamo adesso in una fase cruciale della comunicazione scientifica, in cui la

Medicina del Sonno, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Palermo, giuseppe.insalaco@irib.cnr.it

selezione delle informazioni e la costruzione nonché condivisione di nuovi modelli organizzativi ed operativi post-pandemici diventano fondamentali per il futuro della Medicina e della Sanità. Come dopo ogni evento "catastrofico" della storia, come dopo ogni trauma, stiamo vivendo tempi di rapidi cambiamenti, in tutti gli ambiti. Il settore medico, in particolare, è fortemente pervaso dai risultati raggiunti dalla ricerca scientifica e tecnologica, ma anche in campo organizzativo-gestionale, raggiungendo scenari inattesi in cui nuove applicazioni rendono fattibile ciò che, fino a qualche tempo fa, risultava impossibile.

Per questo, il livello di preparazione e **formazione** dei professionisti in ambito medico non può prescindere dai progressi scientifici raggiunti e dalla conoscenza delle nuove tecnologie; essi devono saper padroneggiare l'innovazione raggiunta in medicina digitale, nella robotica, nell'intelligenza artificiale e nella telemedicina.

Nel corso dell'anno è emerso un consenso unanime dal mondo scientifico e

dalle Istituzioni sulla necessità di implementare rapidamente le soluzioni di **telemedicina**.

La telemedicina ha il compito di offrire nuove soluzioni e prospettive alla costante richiesta di assistenza; ha l'incarico di abbattere le barriere geografiche e temporali, sopperendo alla non omogenea distribuzione dell'offerta sanitaria sul territorio, e di velocizzare le procedure burocratico-amministrative. La versatilità che la caratterizza trova una sua applicazione elettiva nell'ambito del tele-monitoraggio delle patologie croniche. L'auspicio è che, una volta superata la fase emergenziale, lo sviluppo della telemedicina possa rappresentare un obiettivo primario della politica sanitaria italiana. Per far questo è necessario favorire un dialogo tra le Istituzioni, la ricerca scientifica, il mondo sanitario e quello delle industrie, per ottenere dei documenti di *consensus* specifici dedicati alla telemedicina, condivisi da tutta la comunità scientifica, che abbiano valore di punto di riferimento nella pratica, e che fungano anche da base di partenza per la stesura di linee guida specialistiche.

La pandemia da COVID-19 ha drammaticamente sottolineato la centralità, per il Servizio Sanitario Nazionale e per l'intera comunità, delle malattie respiratorie e della salute respiratoria. La pandemia ha cambiato la Medicina: ci ha riportato da una Medicina altamente personalizzata a una Medicina di Comunità; ha profondamente modificato il modello organizzativo della Sanità, in generale, e della Pneumologia in particolare, portando a riprogettare spazi, percorsi, sistemi di monitoraggio. Per uscire davvero dall'emergenza sanitaria, è necessario adesso che specialisti come gli pneumologi, "condottieri" in questa battaglia, possano, in un contesto

multi-disciplinare, pianificare nuovi scenari sanitari.

In questa ottica formativa completa e al passo con lo sviluppo, il **XXII Congresso Nazionale della Pneumologia Italiana – XLVI AIPO-ITS** offre nuovi scenari e diverse opportunità di confronto, stimola la spinta culturale verso nuove tecnologie e analizza i progressi in campo medicobiologico nella visione e con l'obiettivo di generare nuovi modelli sanitari che puntino sempre più non solo al trattamento delle patologie, ma a strategie capaci di "promuovere la salute".

Le varie e ampie tematiche del Congresso riguarderanno temi specifici della Pneumologia, la Pneumologia pre e post-COVID-19, la correlazione tra inquinamento atmosferico e aree con indici maggiori di morbilità e mortalità da COVID-19, i bisogni spirituali e psicologici del malato durante la restrizione pandemica, il ruolo della Pneumologia Interventistica nella diagnosi di COVID-19, nonché le nuove tecnologie applicate alla Pneumologia.

Dedichiamo alla stima, all'affetto e alla memoria perpetua dei Colleghi che ci hanno accompagnato sin qui, la dedizione, l'impegno e la passione del nostro lavoro.

Un personale ricordo di Claudio F. Donner

Giuseppe Di Maria

In queste ultime due o tre settimane mi sono chiesto più volte quando e in che occasione ho incontrato per la prima volta Claudio F. Donner. Probabilmente è accaduto alcuni decenni fa attorno a un tavolo di riunioni o in una sala congressi. Poi, non riuscendo a ricordare, mi sono detto che non doveva avere tanta importanza, in fondo si trattava semplicemente di domande che sorgono spontanee quando si è costretti a prendere atto di un punto di arrivo, di una conclusione o di una “fine” e si vuole a tutti i costi fissare nel tempo il punto di inizio del percorso che ha condotto fin lì. Nel fare ciò sottoponiamo la nostra memoria a uno sforzo che potrebbe apparire improduttivo e vano, ma che in realtà non lo è, perché fa riaffiorare fatti, circostanze, sensazioni e sentimenti che sembravano sepolti per sempre nei recessi della mente e del cuore. Questo mi ha permesso, quasi senza volerlo, di prendere coscienza e

Pneumologo, Catania



Claudio F. Donner durante una cerimonia di premiazione della Fondazione Mondo Respiro Onlus di cui era Presidente.

di riflettere sulle virtù di Claudio, sulla sua personalità e sulla sua indole. Certi e indiscutibili sono stati i suoi meriti scientifici e clinici, Claudio era una fonte inesauribile di idee e di iniziative, oltre che un instancabile organizzatore, molto esigente e severo con

se stesso, prima che con gli altri. Tenace e abile nel portare a termine i suoi progetti, come solo i grandi sognatori riescono a fare e sempre con il coinvolgimento degli altri. Credo che nessuno possa dubitare del fatto che la sua opera abbia contribuito, assieme a quella di tanti colleghi, a fare crescere e affermare la reputazione della Pneumologia italiana in Europa e nel mondo.

Ma non di sola scienza era intrisa la sua anima. I suoi interessi spaziavano dall'antiquariato agli orologi da polso, dai tappeti orientali alla fotografia, dai viaggi alla storia. Averlo come interlocutore era davvero piacevole e rilassante, oltre che fonte di interesse e di continuo arricchimento culturale e morale. Ho sempre percepito in me una sorta di affinità elettiva per Claudio e credo che lui provasse per me lo stesso

sentimento. Spesso, in occasione delle affollate cene congressuali, ci cercavamo a vicenda e sedevamo allo stesso tavolo per parlare dei nostri comuni interessi e degli argomenti più vari. Il suo attaccamento alla famiglia era straordinario. Il suo entusiasmo era davvero esemplare e di sprone per molti giovani colleghi. La sua rete di contatti, conoscenze e amicizie, costruita sagacemente e pazientemente nel corso degli anni, si estendeva a tutto il mondo scientifico pneumologico e sono perciò molti quelli che ricorderanno Claudio con gli stessi sentimenti di stima, ammirazione e amicizia che provo io.

Forse alcuni troveranno retorico o perfino stucchevole questo mio personale ricordo di Claudio F. Donner, l'unica mia giustificazione è che esso nasce dal cuore.



Ruolo della chirurgia nel tumore polmonare localmente avanzato con infiltrazione di parete

Luca Pogliani
Massimo Torre

Il tumore del polmone continua a rappresentare un problema di salute pubblica gravoso, rappresenta difatti la prima causa di morte per neoplasia nella popolazione maschile (23,9%) e la seconda nella popolazione femminile (12,5%). Le campagne di prevenzione e di lotta al fumo hanno consentito di ridurre nel 2020 l'incidenza di neoplasia polmonare nella popolazione maschile (-1,7%); tuttavia, l'incidenza nella popolazione femminile è aumentata rispetto al 2017 (+3,4%). Nonostante gli sforzi per creare programmi di prevenzione efficaci, attualmente la maggior parte delle neoplasie polmonari viene scoperta in stadio avanzato, spesso non operabile¹.

Il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato (T3 o T4) ha una prognosi peggiore rispetto ai tumori polmonari scoperti e trattati negli stadi precoci. I pazienti con stadio iniziale

di malattia (T1 o T2), con linfonodi negativi per invasione neoplastica e assenza di metastasi a distanza, non necessitano di trattamento chemio-radioterapico, la chirurgia in questi casi rappresenta il trattamento esclusivo.

Diverso è il caso dei pazienti con malattia localmente avanzata, che presenta invasione degli organi contigui e che rende necessari approcci differenti a seconda del grado, del numero e del tipo di organi infiltrati². Questa condizione porta alla necessità di modificare l'approccio chirurgico, che per essere radicale richiede interventi demolitivi e successivamente ricostruttivi, che possono incidere significativamente sulla qualità della vita del paziente. Inoltre, spesso, ottenere la radicalità oncologica con la sola resezione chirurgica risulta difficile, pertanto vi è la necessità di ricorrere a trattamenti multimodali chemio-radioterapici.

I pazienti con NSCLC localmente avanzato (T3) con infiltrazione della parete toracica rappresentano un sottogruppo di

Divisione di Chirurgia Toracica "A. De Gasperis",
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda,
Milano, luca.pogliani@ospedaleniguarda.it

pazienti che beneficia favorevolmente del trattamento chirurgico; questi pazienti spesso presentano come sintomo predominante il dolore cronico, secondario all'infiltrazione tumorale del piano costale e delle strutture vascolo-nervose e poco responsivo al trattamento antalgico. L'intervento chirurgico consente sia un miglioramento della qualità di vita con risoluzione della sintomatologia dolorosa sia il trattamento della neoplasia.

Una corretta diagnosi dello stadio di malattia è necessaria per programmare il miglior approccio terapeutico al paziente. La diagnosi viene posta su base radiologica; la TC torace con mezzo di contrasto rappresenta il *gold standard* nella diagnostica delle neoplasie polmonari, esami di secondo e terzo livello quali la scintigrafia ossea, la PET-TC con 18-FDG, la broncoscopia e l'ecoendoscopia con agobiopsia (EBUS-TBNA) delle stazioni linfonodali ilari e mediastiniche consentono di accertare l'assenza di coinvolgimento linfonodale o di metastasi a distanza.

Va considerato che la diagnosi e la scelta dell'approccio terapeutico sono rese difficoltose dalla complessità di identificare l'esatto grado di infiltrazione della parete toracica da parte del tumore. Diversi studi riportano specificità e sensibilità ridotta della TC torace nell'accuratezza diagnostica delle neoplasie con infiltrazione degli organi contigui (parete toracica, solco toracico superiore, mediastino, diaframma). Cangelmi e coll.³ riportano un'accuratezza diagnostica con l'uso della TC torace con mezzo di contrasto del 91% per i T3 e del 27% per i T4.

La chirurgia resettiva dei tumori localmente avanzati deve essere eseguita in Centri dedicati, con alti volumi, in quanto può essere gravata da una maggiore mortalità e morbilità peri-operatoria. I pazienti selezionati possono essere candidati a in-

tervento chirurgico solo dopo aver completato un accurato studio funzionale respiratorio e cardiologico.

La tecnica chirurgica prevede una fase demolitiva e una ricostruttiva. La fase demolitiva prevede un accesso toracotomico per poter rimuovere la massa tumorale e le coste infiltrate. In molti casi un approccio ibrido, che prevede l'introduzione di un'ottica nella cavità toracica attraverso un piccolo accesso toracoscopico, consente di identificare con maggior precisione il grado di infiltrazione di parete e di eseguire una toracotomia mirata alla porzione di parete da asportare. La toracotomia viene eseguita ponendo particolare attenzione alla preparazione del piano costale, separandolo dai piani muscolari che potranno essere utilizzati per la successiva ricostruzione. I muscoli intercostali vengono sezionati e preparati mediante isolamento e legatura dei peduncoli vascolari, segue la resezione con costotomo di una o più coste infiltrate mantenendo un margine di sicurezza dal tumore tale da garantire la radicalità oncologica (Figura 1). L'intervento prosegue resecando la

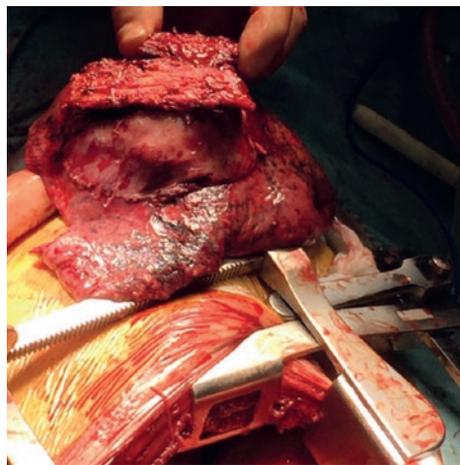


Figura 1. Lobectomia polmonare inferiore destra *en bloc* con resezione di tre coste per tumore polmonare localmente avanzato.

porzione di parenchima polmonare sede di neoplasia con modalità *en bloc*; la lobectomia polmonare rappresenta la procedura più eseguita per l'elevato successo terapeutico e il minor rischio di recidiva. Viene eseguita preparando e isolando le strutture ilari con successiva chiusura e sezione mediante suturatrice meccanica della vena, dei rami arteriosi e del bronco tributario del lobo da asportare. In casi selezionati può rendersi necessario procedere a una resezione polmonare più ampia quale la bilobectomia o la pneumonectomia per ottenere la radicalità oncologica. Dopo aver rimosso il tumore si termina il tempo demolitivo con la linfadenectomia delle stazioni ilari e mediastiniche al fine di ottenere una corretta stadiazione anatomopatologica. Terminata la resezione della neoplasia (Figura 2) si procede con il tempo ricostruttivo.

La ricostruzione della parete toracica avviene mediante posizionamento di una rete protesica [per esempio, polipropilene; polietilene ad alta densità HDPE (Marlex®); politetrafluoroetilene (Goretex®); protesi biologiche] che viene segmentata su misura e ancorata al piano costale con punti di Prolene. Nel caso di plurime resezioni costali con difetti di parete importanti si può ricorrere a sistemi di rinforzo della rete protesica con agenti cementanti quali il metilmetacrilato o il cianoacrilato (Figura 3). La protesi viene infine coperta con un lembo cutaneo; se il difetto non rende possibile una copertura efficace della rete, si procede con la preparazione di un lembo muscolare (per esempio, lembo di rotazione di muscolo grande dorsale, retto dell'addome, serrato anteriore) per coprire efficacemente il difetto di parete garantendo la corretta vascolarizzazione del piano cutaneo e sottocutaneo.

In questo tipo di neoplasia polmonare spesso la chirurgia deve essere coadiuvata

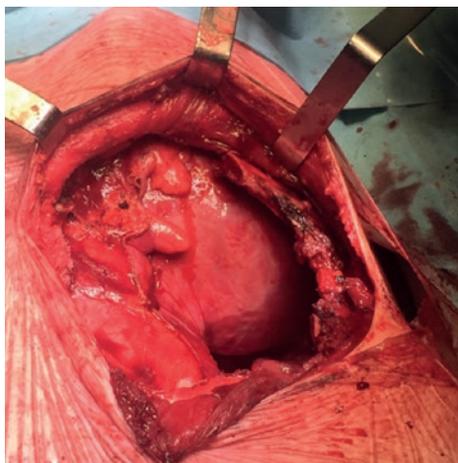


Figura 2. Difetto di parete conseguente alla rimozione della massa tumorale infiltrante il piano costale. Sono state asportate 3 coste e i muscoli intercostali preservando il muscolo dentato anteriore e il muscolo grande dorsale.

dalla radioterapia e dalla chemioterapia che possono essere utilizzate sia a scopo neoadiuvante che adiuvante al fine di ridurre il rischio di recidiva⁴.

La radioterapia eseguita con finalità neoadiuvante permette la riduzione di neoplasie voluminose rendendo più semplice



Figura 3. Ricostruzione del difetto di parete con rete protesica ancorata alla parete toracica con punti in Prolene e rinforzata con agente cementante (cianoacrilato).

il successivo approccio chirurgico, riduce il rischio di recidiva neoplastica e migliora la sopravvivenza a lungo termine. La radioterapia può essere utilizzata efficacemente anche nel trattamento post-chirurgico di neoplasie con residuo di malattia (R1 o R2) o in caso di riscontro di metastasi linfonodali N1 o N2.

La chemioterapia riveste un ruolo fondamentale nei pazienti con riscontro di metastasi linfonodali N1 o N2 e rappresenta il trattamento più efficace nei pazienti con comparsa di metastasi a distanza.

Presso il nostro Centro tra gennaio 2015 e dicembre 2020 sono stati sottoposti a chirurgia resettiva per tumore polmonare localmente avanzato con infiltrazione di parete (T3) 22 pazienti, 13 uomini e 9 donne, con età media di 64,7 anni. I pazienti lamentavano come sintomo d'esordio dolore toracico riferibile all'infiltrazione di parete. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a resezione polmonare anatomica o *wedge resection en bloc* con resezione costale (da 1 a 3 coste) e successiva ricostruzione di parete. 18 pazienti sono stati sottoposti a lobectomia polmonare, 1 paziente a pneumonectomia, 4 pazienti a *wedge resection*. La ricostruzione è stata eseguita con posizionamento di rete protesica in polipropilene in 16 pazienti, in 8 casi sono stati impiegati agenti cementanti come rinforzo (cianoacrilato). Nella maggioranza dei casi la protesi è stata coperta con *flap* di muscolo dentato anteriore. In 3 casi è stato preparato e utilizzato un lembo di rotazione di muscolo grande dorsale per coprire la rete protesica. In tutti i pazienti è stato posizionato un cateterino peridurale per l'analgesia post-operatoria.

Il decorso post-operatorio si è svolto regolarmente, i pazienti hanno eseguito un programma riabilitativo motorio e respira-

torio con mobilitazione precoce e sono stati dimessi in 7-10 giorni. Non si è verificata mortalità peri-operatoria. In 4 casi si è sviluppato un sieroma peripotesico nel post-operatorio, risolto con trattamento conservativo. Non si sono registrati casi di infezione protesica. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 59%. Nei pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante abbiamo osservato una sopravvivenza del 63,6%; nei pazienti sottoposti a terapia adiuvante del 54,5% e nei pazienti sottoposti a sola chirurgia del 50%.

L'esperienza del nostro Centro dimostra che la chirurgia resettiva delle neoplasie polmonari localmente avanzate si dimostra efficace e sicura se eseguita rigorosamente in Centri dedicati.

La nostra casistica mostra risultati simili a quelli ottenuti in altri Centri specializzati²⁻⁵, con una sopravvivenza a 5 anni dei pazienti superiore al 50% nei casi con neoplasia localmente avanzata sottoposti a trattamento multimodale.

Bibliografia

- 1) MOLINA JR, YANG P, CASSIVI SD, ET AL. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. Mayo Clin Proc 2008;83:584-94.
- 2) DI PERNA CA, WOOD DE. *Surgical management of T3 and T4 lung cancer*. Clin Cancer Res 2005; 11:5038s-44s.
- 3) CANGEMI V, VOLPINO P, DRUDI FM, ET AL. *Assessment of the accuracy of diagnostic chest CT scanning. Impact on lung cancer management*. Int Surg 1996; 81:77-82.
- 4) BLUMENTHAL GM, BUNN PA JR, CHAFT JE, ET AL. *Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer*. J Thorac Oncol 2018; 13:1818-31.
- 5) YOKOI K, TANIGUCHI T, USAMI N, ET AL. *Surgical management of locally advanced lung cancer*. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014;62:522-30.

Applicazioni dell'elastografia nella Pneumologia Interventistica

Gian Piero Bandelli
Piero Candoli

Da tempo immemore i medici hanno studiato i cambiamenti delle proprietà dei tessuti dei propri pazienti attraverso l'esame obiettivo e la palpazione diagnostica, questo in quanto mutamenti nella meccanica dei tessuti possono sottendere a processi patologici; questi cambiamenti tissutali possono essere a oggi studiati con una tecnica avanzata di ultrasuoni, l'elastografia.

L'elastografia è l'insieme di quelle tecniche con cui la rigidità del tessuto è stimata come una proprietà fisica definita modulo di Young (E). Il modulo di Young è una costante di proporzionalità che mette in relazione la forza applicata per unità di area o di stress e il conseguente cambiamento relativo nella dimensione del tessuto. I metodi di ecografia applicati a tale metodica possono essere suddivisi in due categorie: quasi-statici, o basati sulla deformazione, e dinamici, o basati sull'onda di taglio. La

natura dello stimolo meccanico esterno applicato definisce questi metodi.

Nell'elastografia a deformazione, o *strain-based elastography*, la forza viene applicata mediante l'applicazione della pressione della sonda o mediante una forza meccanica endogena (per esempio, la pulsazione carotidea). Nell'elastografia basata sulle onde di taglio, o *shear-wave based elastography*, un'onda di taglio dei tessuti è indotta dal sistema di *imaging*. In entrambi gli approcci, la risposta del tessuto a questi stimoli meccanici è usata per stimare le proprietà meccaniche del tessuto stesso¹.

Quanto sopra descritto ha trovato negli anni applicazione anche nella Pneumologia Interventistica.

L'agoaspirazione transbronchiale sotto guida ecografica (EBUS-TBNA) si è evoluta da una procedura diagnostica a una procedura di stadiazione ed è ora raccomandata come procedura di stadiazione di prima linea nel tumore del polmone. Per una valutazione stadiativa accurata e completa, è imperativo che l'endoscopista ese-

U.O. Pneumologia Interventistica, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, IRCSS, A.O.U. di Bologna
piero.candoli@aosp.bo.it

gua una valutazione completa e sistematica dell'intero mediastino. Uno studio di Fujiwara e coll. aveva introdotto delle caratteristiche peculiari degli ultrasuoni in *B-mode* per lo studio dei linfonodi (forma rotonda, margini distinti, ecogenicità eterogenea, presenza di necrosi centrale) come marcatori predittivi indipendenti per la malignità degli stessi. Successivamente, tuttavia, Evison e coll. hanno dimostrato che l'ecogenicità eterogenea era l'unico segno di malignità. Diversi altri studi hanno trovato risultati discordanti nell'uso di queste caratteristiche ecografiche, con conseguente loro limitata applicazione.

Ulteriori strumenti come la *strain-based elastography* (SE) possono aiutare a prevedere la probabilità di malignità nei

linfonodi mediastinici.

Nello studio esplorativo di Roel Verhoeven e coll.² è stato valutato quale potesse essere la strategia ottimale per lo studio del valore predittivo dell'ecobroncoscopia associata a SE (EBUS-SE) nella valutazione dei linfonodi mediastinici di pazienti con sospetta patologia neoplastica polmonare. In 120 linfonodi di 63 pazienti sono stati acquisiti due punteggi di deformazione visiva analogica qualitativa (VAS) e due misurazioni elastografiche di deformazione semiquantitativa (istogramma di deformazione, o *strain histogram*, e rapporto di deformazione, o *strain ratio*).

Il primo sistema VAS richiede all'operatore di classificare l'immagine in uno dei cinque seguenti gruppi in base alla com-

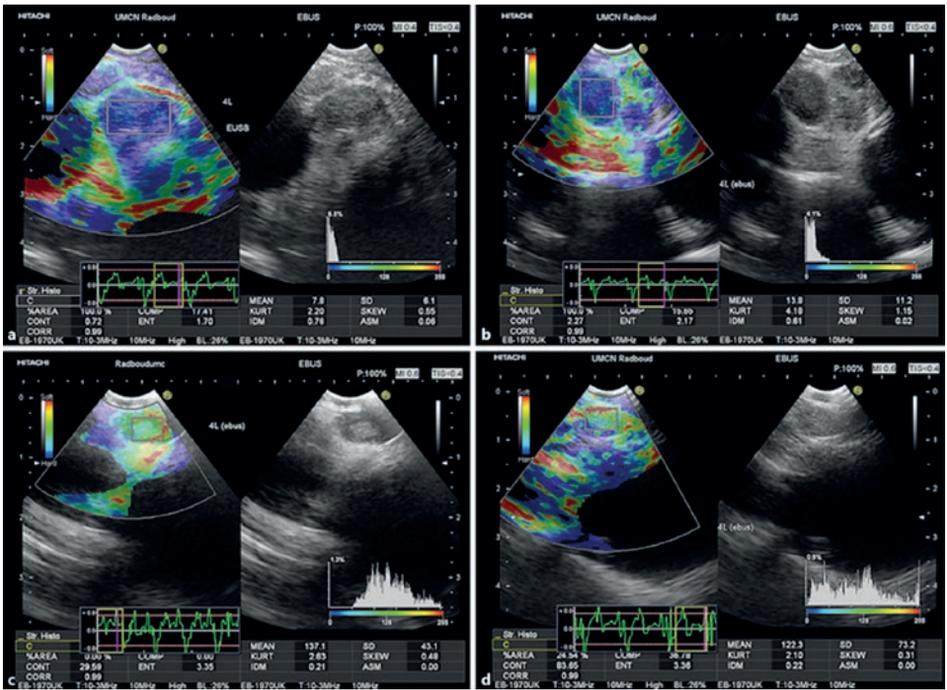


Figura 1. Esempi tipici di immagini di EBUS-SE dei linfonodi 4L con *software* Hitachi Real-Time Strain Elastography sul processore Preirus Hi Vision (Hitachi Corp. Tokyo, Giappone) in combinazione con l'endoscopio Pentax UB-1970UK (Pentax Medical, Tokyo, Giappone)².

ponente di colore principale; dalla più alta alla più bassa rigidità tessutale, rispettivamente, questi gruppi corrispondono a:

- 1) prevalentemente blu;
- 2) blu e verde;
- 3) prevalentemente verde;
- 4) verde e rosso;
- 5) prevalentemente rosso (Figura 1).

Il secondo metodo qualitativo di punteggio VAS utilizza una versione modificata del punteggio Tsukuba, un sistema di punteggio basato su una combinazione del colore visualizzato e del modello dell'immagine di deformazione; in questo caso, l'operatore classifica l'immagine EBUS-SE del linfonodo seguendo un sistema di classificazione in sei categorie (Figura 2).

Per il punteggio semiquantitativo di EBUS-SE, sono stati valutati due metodi di misurazione.

Il primo metodo di misura è la media dell'istogramma del SE; ciò richiede una selezione (rettangolo) di una regione linfonodale di interesse. Dopo la selezione, i valori di deformazione vengono calcolati dall'area selezionata e ritrasmessi all'operatore mediante un istogramma di conteggi (Figura 1).

Il secondo metodo di punteggio semiquantitativo è lo *strain ratio*: in questo caso, la regione di interesse del linfonodo selezionata con il metodo dell'istogramma è confrontata con un'area del tessuto di riferimento selezionata manualmente.

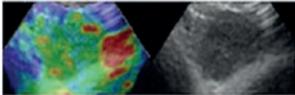
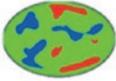
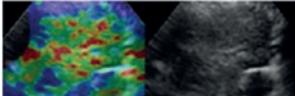
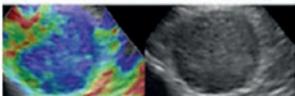
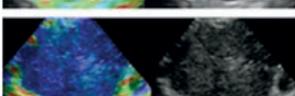
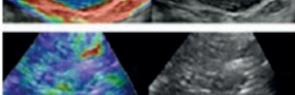
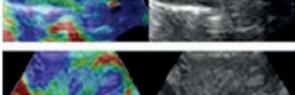
Illustrazione schematica	Immagine caratteristica	Classificazione standard	Punteggio
		La deformazione appare in tutta l'area ipoecogena (l'intera lesione è mostrata in verde simile al tessuto circostante)	1
		La deformazione appare nella maggior parte dell'area ipoecogena, ma alcune aree non mostrano alcuna deformazione (la lesione è un misto di rosso, verde e blu)	2
		La deformazione appare solo sul perimetro, nessuna deformazione nel centro della lesione (il centro della lesione è blu, il perimetro è verde)	3
		Nessuna deformazione è rilevata all'interno della lesione (l'intera lesione è mostrata in blu)	4
		Nessuna deformazione è rilevata all'interno della lesione né nei tessuti circostanti (la lesione e i tessuti circostanti sono blu)	5
		Tipico artefatto visto quando i vasi sanguigni invadono il linfonodo. In rosso il centro del vaso circostante, in verde le prossimità	X

Figura 2. Sistema di classificazione del punteggio Tsukuba modificato, utilizzato per il punteggio VAS dei linfonodi in EBUS-SE².

I valori di *cut-off* di tutti e quattro i metodi di punteggio SE sono stati ottimizzati.

Per il sistema di punteggio VAS colore, i linfonodi classificati come “prevalentemente blu” o “blu e verde” sono stati raggruppati insieme come predittivi di malignità, mentre tutti gli altri gruppi come predittivi di esito benigno.

Il metodo di punteggio Tsukuba modificato si è rivelato migliore raggruppando i punteggi 4-5 come maligni e i punteggi 1-3 come benigni.

Per le misurazioni semiquantitative, l'analisi della curva ROC del metodo dell'istogramma ha mostrato che un valore medio di deformazione relativa minore di 78 (in un intervallo da 0 a 255, con un valore inferiore che rappresenta una minore deformazione) è più predittivo di malignità. Lo *strain ratio* invece era più predittivo per malignità quando la media di deformazione linfonodale divisa per la deformazione del tessuto di riferimento era superiore a 1,67.

Come conclusione dello studio esplorativo sopra descritto, si vide che l'EBUS-SE poteva essere una tecnica sensibile per aiutare a prevedere la malignità dei linfonodi nei pazienti con tumore ai polmoni. Si vide inoltre che il metodo di punteggio semiquantitativo dell'istogramma con un valore di *cut-off* pari a 78 (intervallo 0-255) mostrava le migliori, più obiettive e più riproducibili prestazioni nella previsione della malignità con una sensibilità complessiva del 93%, una specificità del 75%, un PPV del 69%, un NPV del 95% e una precisione dell'82%².

In uno studio multicentrico internazionale successivo denominato E-Predict³, è stato valutato se l'EBUS-SE può aiutare a predire autonomamente o in combinazione con le informazioni sulla dimensione e

l'assorbimento dell'FDG la malignità dei linfonodi di pazienti con sospetto tumore del polmone. Per l'EBUS-SE fu usato un protocollo di misura standardizzato che utilizza la tecnica di punteggio dell'istogramma già descritta nello studio esplorativo di cui sopra². Le impostazioni del *software* EBUS-SE sono state aggiornate secondo i dati pubblicati in precedenza². Come parametro predittivo autonomo di malignità, è stato trovato che il più adatto valore medio di *cut-off* fosse 115 (*range* 0-255), con elevati sensibilità (90%) e NPV (82%) e con moderati specificità (43%) e PPV (60%). È stato rilevato che una dimensione linfonodale di 8 mm in combinazione con un valore medio di *cut-off* di 115 stratificherebbe meglio il rischio di malignità. In tutti gli scenari in cui la PET-FDG e le dimensioni linfonodali sono state combinate, l'EBUS-SE ha aumentato o diminuito la probabilità di malignità rispettivamente nei casi di bassa ed elevata deformabilità³.

L'elastografia ha trovato applicazione anche nelle valutazioni transtoraciche percutanee.

Nello studio di G.P. Bandelli e coll.⁴, l'elastografia è stata impiegata per la valutazione dello pneumotorace. In presenza di *lung point*, il segnale colorato elastografico fluisce sul perimetro della linea pleurica, mentre lo pneumotorace è penetrato dagli echi e principalmente letto come tessuto “rigido” (blu): tale segno è stato chiamato *elasto-lung point* ed è stato in grado di confermare la diagnosi di pneumotorace in ogni paziente indagato (Figura 3)⁴.

Invece la *shear-wave based elastography* transtoracica è stata studiata nell'ambito della differenziazione delle masse subpleuriche e si è visto che può distinguere tra lesioni polmonari subpleuriche maligne e

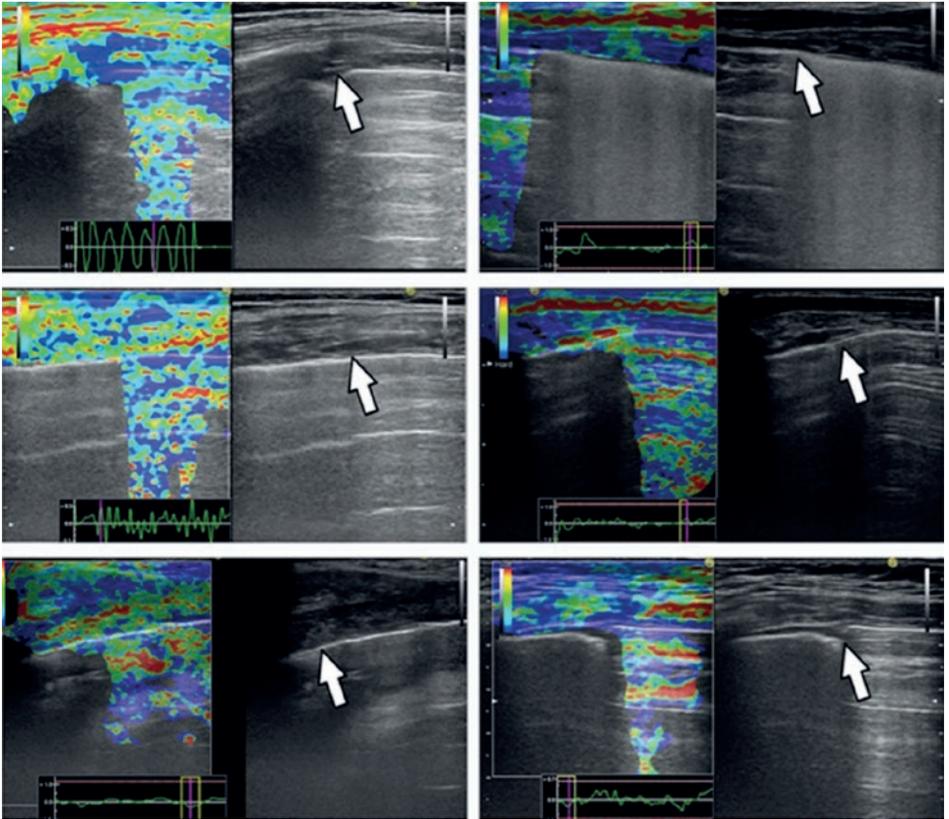


Figura 3. Elastografia con doppia vista (l'ecografia standard in B-mode è alla destra di ogni pannello). In questi sei esami separati (ogni pannello corrisponde a un paziente diverso), i *lung point* (frecche bianche) sono ulteriormente evidenziati dall'elastografia⁴.

benigne con grandi prestazioni diagnostiche⁵.

In conclusione, le applicazioni dell'elastografia in Pneumologia Interventistica possono essere plurime; l'augurio per gli operatori che operano in questo campo è che tale tecnologia diventi sempre più accessibile e standardizzata in modo tale da implementarne l'utilizzo e lo studio in ulteriori protocolli clinici.

Bibliografia

- 1) OZTURK A, GRAJO JR, DHYANI M, ET AL. *Principles of ultrasound elastography*. Abdom Radiol (NY) 2018; 43:773-85.
- 2) VERHOEVEN RLJ, DE KORTE CL, VAN DER HEIJDEN EHF. *Optimal endobronchial ultrasound strain elastography assessment strategy: an explorative study*. Respiration 2019;97:337-47.
- 3) VERHOEVEN RLJ, TRISOLINI R, LEONCINI F, ET AL. *Predictive value of endobronchial ultrasound strain elastography in mediastinal lymph node staging: the E-Predict Multicenter Study results*. Respiration 2020;99:484-92.
- 4) BANDELLI GP, LEVI G, MARCHETTI GP. *"Elasto-lung point": a new tool for the sonographic confirmation of pneumothorax*. Clin Respir J 2020;14:758-62.
- 5) LIU Y, ZHEN Y, ZHANG X, ET AL. *Application of transthoracic shear wave elastography in evaluating subpleural pulmonary lesions*. Eur J Radiol Open 2021;8:100364.

Attività fisica in prevenzione primaria e secondaria: ci sono evidenze?

Antonio Sacchetta

Il titolo è volutamente provocatorio, perché è noto che negli anni si sono accumulati moltissimi dati sui benefici dell'attività fisica, graduale ma regolare, in merito alla prevenzione e anche al trattamento di molte affezioni. I più noti sono per la patologia cardiovascolare, e mi permetto solo di ricordare ai Colleghi pneumologi il ruolo terapeutico della riabilitazione respiratoria nel trattamento di molte cronicità di loro competenza.

Partiamo dal peso corporeo, con cui l'attività fisica è spesso interdipendente. Vi sono dimostrazioni di una minore mortalità per tutte le cause nei soggetti sovrappeso, a confronto con quelli con normale indice di massa corporea (BMI), ma se ciò avvenga al costo di maggiore peso di malattia cardiovascolare (CVD) non era conosciuto fino a uno studio di popolazione adulta (età di partenza 20-39, 40-59, e 60-79 anni) attraverso 10 grandi

coorti prospettiche statunitensi, con 3,2 milioni di persone-anno di *follow-up* dal 1964 al 2015, pubblicato nel 2018¹. Tutti i partecipanti non avevano CVD clinica all'arruolamento. Delle 190.672 persone incluse nello studio 140.835 erano donne (73,9%); l'età media (SD) era 46,0 anni (15,0) per gli uomini e 58,7 (12,9) per le donne. A confronto coi soggetti normopeso, il rischio relativo di CVD era 1,21 (95% CI, 1,14-1,28) e 1,32 (95% CI, 1,24-1,40), rispettivamente per uomini e donne sovrappeso (BMI, 25,0-29,9), 1,67 (95% CI, 1,55-1,79) e 1,85 (95% CI, 1,72-1,99) per gli obesi (BMI, 30,0-39,9) e 3,14 (95% CI, 2,48-3,97) e 2,53 (95% CI, 2,20-2,91) per i severamente obesi (BMI, 40,0). Un BMI elevato aveva l'associazione più stretta con l'incidenza di scompenso di cuore, fra i sottotipi di CVD. In questo studio, l'obesità era associata a ridotta longevità e a rischio significativamente elevato di morbilità e mortalità CV a confronto di un normale BMI, mentre i soggetti sovrappeso, nonostante una longevità simile ai normopeso,

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

svilupparono CVD a un'età più precoce, col risultato di passare una proporzione maggiore di vita con patologia CV.

Da anni le linee guida (LG) raccomandano attività fisica nei soggetti che sopravvivono all'ictus, ma sono basate su studi nella popolazione generale. Ricercatori canadesi hanno usato dati di coorte da 3 a 9 anni. L'attività fisica è stata misurata in equivalenti metabolici (MET); le LG raccomandano di raggiungere un minimo di 10 MET - ore/settimana. Durante il periodo dello studio, sono morti più pazienti che controlli (24,7% vs 5,7%), ma coloro che hanno seguito le raccomandazioni delle LG hanno avuto minore mortalità, sia nei sopravvissuti all'ictus (14,6% vs 33,2%; HR aggiustato - aHR - 0,46; 95% CI, 0,29-0,73) che nei controlli (3,6% vs 7,9%; aHR 0,69; 95% CI, 0,62-0,76). Un buon risultato, sia in termini assoluti che relativi, si è avuto nei soggetti con meno di 75 anni e fra 0 e 10 MET per settimana, cosicché di-

remmo che “qualcosa è meglio di niente”, anche se il beneficio maggiore si è raggiunto con i 20 MET - ore/settimana. I risultati di questo studio, tenendo conto dei condizionamenti fisici più o meno limitanti in questa tipologia di pazienti, dovrebbero spingere al massimo l'impegno sanitario in tale direzione². Sono inoltre in corso *trial* clinici per dare evidenza dell'implementazione di programmi di esercizio fisico dopo l'ictus, considerato l'elevato rischio di morte di tali pazienti non solo precocemente dopo l'evento, ma anche dopo mesi e anni.

Per rimanere nell'ambito neurologico, si è studiato l'esercizio fisico anche come fattore protettivo nello sviluppo della demenza di Alzheimer, utilizzando marcatori ematici, quali la proteina tau, presente nei neuroni e di sviluppo anomalo negli individui con tale affezione, messi a disposizione dalla moderna tecnologia, che ne consente il dosaggio non più solo nel liquor: un'op-



portunità unica per intervenire precocemente e rallentare il declino cognitivo³. I dati sull'attività fisica erano riportati dalle persone, calcolati in minuti alla settimana: scarsa attività se nessuno dei 4 *item* dell'attività fisica era raggiunto, per poi utilizzare un *cut-off* di 150 minuti a settimana di esercizio per discriminare fra media ed elevata attività. I partecipanti con concentrazioni elevate di proteina tau e livello medio di attività fisica avevano un tasso di declino cognitivo più lento del 58% per anno; e quelli con elevata attività fisica avevano un declino cognitivo del 41% più lento a confronto con coloro che avevano attività fisica ridotta. Fra i partecipanti con concentrazioni basse di proteina tau, l'attività fisica media era associata a un rallentamento del 2% del declino cognitivo e l'attività fisica elevata a un tasso più lento del 27%, a confronto con coloro che avevano un'attività fisica scarsa. Questo studio ha suggerito che fra i partecipanti, sia con valori bassi che elevati di proteina tau, l'attività fisica era associata a un declino cognitivo più lento. I risultati supportano l'utilità potenziale di *biomarker* ematici nel misurare i benefici associati con stili di vita salutari e possono contribuire per popolazioni selezionate a interventi informativi per migliorare comportamenti che favoriscano l'attività fisica. All'arruolamento i partecipanti con scarsa attività fisica avevano punteggi di funzione cognitiva più bassi rispetto a quelli con attività fisica media o alta, nei gruppi a bassa e alta concentrazione di proteina tau e nel tempo tale vantaggio era mantenuto, in merito al declino cognitivo, a favore di chi aveva un'attività fisica maggiore. Uno studio condotto dal Wisconsin Registry for Alzheimer Prevention ha riscontrato che attività fisica moderata, misurata con accelerometro, aveva un profilo favorevole statisticamente

significativo riguardo alle concentrazioni di β -amyloide 42 ($A\beta_{42}$), al rapporto della proteina tau totale su $A\beta_{42}$, e della tau fosforilata su $A\beta_{42}$ ⁴. Già una metanalisi condotta da un gruppo italiano aveva sdoganato il convincimento che il declino cognitivo fosse rallentato in chi praticava maggiore attività fisica⁵. Quindi, anche per noi tutti, un convinto invito...

Bibliografia

- 1) KHAN SS, NING H, WILKINS JT, ET AL. *Association of Body Mass Index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity*. JAMA Cardiol 2018;3:280-7.
- 2) JOUNDI RA, PATTEN SB, LUKMANJI A, ET AL. *Association between physical activity and mortality among community-dwelling stroke survivors*. Neurology 2021; 10.1212/WNL.00000000000012535.
- 3) DESAI P, EVANS D, DHANA K, ET AL. *Longitudinal association of total tau concentrations and physical activity with cognitive decline in a population sample*. JAMA Netw Open 2021;4:e2120398.
- 4) LAW LL, ROL RN, SCHULTZ SA, ET AL. *Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement (Amst) 2018;10:188-95.
- 5) SOFI F, VALECCHI D, BACCI D, ET AL. *Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. J Intern Med 2011;269:107-17.

Tumore al polmone: *screening update* e prospettive future

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

Prevenzione primaria e secondaria

La neoplasia polmonare rappresenta ancora oggi una delle neoplasie più frequenti in tutto il mondo: in Italia, secondo i dati dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) il tumore al polmone è la seconda neoplasia più frequente negli uomini e la terza nelle donne, nonché la prima in quanto a mortalità nella popolazione maschile e la seconda in quella femminile. Da anni la ricerca mira alla riduzione di incidenza e mortalità per questa patologia, anche tramite interventi di prevenzione primaria, ovvero volti a contrastare l'insorgenza del tumore agendo sui fattori di rischio cosiddetti modificabili. Tra questi, l'abitudine tabagica risulta ancora oggi il più frequente e socialmente rilevante. Molteplici sono

state le iniziative messe in atto con lo scopo di disincentivarne il consumo, soprattutto tra i più giovani: divieto di fumo nei luoghi chiusi, aumento della tassazione dei prodotti del tabacco, programmi di sensibilizzazione nelle scuole e politiche fiscali con incentivi forniti da aziende private per i lavoratori che decidono di smettere di fumare sono solo alcuni esempi.

Nel contempo si è inoltre gradualmente affermata l'importanza della prevenzione secondaria: questa è rivolta a individui asintomatici e tramite l'utilizzo di test di *screening* mira ad aumentare il numero di diagnosi precoci con l'obiettivo ultimo di abbattere la mortalità. Con questo scopo, sulla base delle evidenze scientifiche a disposizione, nel 2013 sono state diramate da parte della US Preventive Services Task Force (USPSTF) specifiche raccomandazioni, che suggeriscono uno *screening* annuale per le neoplasie polmonari mediante tomografia computerizzata a basse dosi (LDCT) per i soggetti considerati ad alto rischio (soggetti di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, forti fumatori con un indice di pacchetti per anno, *pack-*

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino,
A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
massi.cani@gmail.com

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

year, > 30 o ex forti fumatori che avessero smesso da non più di 15 anni).

Nel marzo 2021 tali raccomandazioni sono state in parte riviste con l'intento di estendere lo *screening* a un maggior numero di soggetti: nello specifico sono stati inclusi i forti fumatori con un indice *pack-year* > 20 e un'età compresa tra i 50 e gli 80 anni.

Il razionale delle raccomandazioni

Le raccomandazioni si basano su un importante *trial* clinico, il *National Lung Screening Trial* (NLST), condotto in ambito statunitense tra il 2002 e il 2009 su 53.454 soggetti, di età compresa tra i 55 e i 74 anni considerati ad alto rischio di sviluppare tumore al polmone, ovvero forti fumatori (più di 30 *pack-year*) o ex fumatori (con interruzione dell'abitudine tabagica da meno di 15 anni). Una metà di questi è stata sottoposta annualmente a TC spirale a basse dosi per tre anni consecutivi, mentre l'altra metà, con la stessa cadenza, a *screening* con radiografia del torace. Lo studio NLST descrive una riduzione della mortalità pari al 20% nei soggetti sottoposti a *screening* con LDTC.

Un altro studio è stato fondamentale nel conferire valore ai programmi di prevenzione secondaria in questa patologia. Lo studio NELSON ha valutato il beneficio della metodica di *screening* con LDTC rispetto alla sola osservazione clinica: sono stati arruolati 15.789 pazienti ad alto rischio, di cui una parte randomizzata a *screening* con LDTC (eseguita al momento dell'arruolamento e successivamente a uno, due e sei anni e mezzo). Nel gruppo dei pazienti sottoposti a *screening* si sono evidenziati 181 decessi per tumore polmonare *versus* 242 nel gruppo di controllo, con un rischio relativo cumulativo di morte a 10 anni per tumore polmonare di 0,76 ($p = 0,01$) nel gruppo sottoposto a *screening* rispetto al gruppo di controllo, evi-

denziando dunque anche in questo caso una riduzione significativa della mortalità.

Valutazioni successive del Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) hanno confermato come lo *screening* a cadenza annuale si accompagni a una riduzione della mortalità del 13,0% (*versus* il 9,8 % utilizzando una diversa cadenza), suggerendo dunque di impiegare questa tempistica nell'implementazione in pratica clinica.

È pertanto ben evidente il razionale delle raccomandazioni statunitensi e la necessità in Europa di una posizione univoca delle Associazioni scientifiche in merito allo *screening* delle neoplasie toraciche, come anche ribadito dall'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

I limiti dello *screening*

Le difficoltà messe in luce dalle diverse esperienze di *screening* a livello internazionale sono state molte, specie la scelta di una adeguata metodica al fine di garantire un'elevata sensibilità e una buona specificità del test, cercando dunque di minimizzare i cosiddetti "falsi positivi". A tal proposito, sarebbe auspicabile l'impiego di specifici protocolli di analisi delle immagini radiologiche come il *Lung Radiology and Data System* elaborato dall'American College of Radiology. Garantire, infatti, una buona sensibilità del test permette di ridurre la quota di pazienti da sottoporre ad accertamenti non necessari, con una conseguente riduzione dei costi e un allentamento del carico emotivo per il soggetto stesso. Una problematica altrettanto importante è legata ai costi derivanti dall'utilizzo dei macchinari e dall'impiego del personale sanitario, che una metodica di *screening* comporta. Questo aspetto è particolarmente rilevante per quei Paesi, come l'Italia, dove l'assistenza sanitaria rappresenta un servizio pubblico e anche per que-

sto diventa fondamentale individuare quella parte della popolazione a maggior rischio, in modo da rivolgere lo *screening* a chi ne possa trarre un maggior beneficio.

Un altro limite riguarda l'aderenza della popolazione allo *screening*: questo si rivolge infatti a fumatori o ex fumatori, spesso consci dei rischi correlati all'abitudine tabagica. Il partecipare allo *screening* potrebbe portarli a sentirsi più protetti dal rischio di tumore e disincantarli nell'abbandono del fumo di sigaretta. Il risvolto psicologico dello *screening* potrà essere effettivamente compreso solo quando un programma strutturato verrà messo in atto su una casistica più ampia e al di fuori di *trial* clinici, che dovrebbe sempre comprendere un adeguato supporto per la cessazione tabagica, abbinando prevenzione primaria e secondaria in un unico percorso.

Per quanto riguarda la durata dello *screening*, pur non essendoci dati prospettici specifici, si raccomanda di interromperlo sopraggiunta l'età di 80 anni, nonché al momento della diagnosi di eventuali altre condizioni che riducano l'aspettativa di vita dei soggetti o la possibilità di essere sottoposti a un trattamento radicale in caso di esito positivo dello *screening*, ma anche questo aspetto è attualmente in fase di valutazione.

Altre metodiche di screening

Molte le iniziative volte a individuare metodiche alternative alla LDCT nell'ottica di ridurre l'esposizione a radiazioni ionizzanti in soggetti sani e ottimizzare i costi. Alcuni studi hanno ottenuto risultati promettenti con l'utilizzo della tomosintesi digitale. Questa tecnica, già ampiamente sfruttata nello *screening* del tumore della mammella consente di ottenere delle proiezioni radiografiche digitali elaborate in maniera pressoché tridimensionale. Lo studio SOS2 ha dimostrato che il suo uti-



Kaliandyte

lizzo si associa a un tasso di riconoscimento comparabile a quello della TC, seppur con un numero di falsi positivi superiore, rappresentando pertanto allo stato attuale una metodica del tutto sperimentale.

Grande interesse per l'individuazione dei tumori polmonari in fase precoce attraverso l'identificazione di biomarcatori neoplastici. Diversi studi hanno indagato un possibile ruolo delle CTCs (cellule tumorali circolanti) come *marker* diagnostico precoce, basandosi sul fatto che la disseminazione cellulare è un evento relativamente precoce nella progressione tumorale. Sulla base di alcune evidenze preliminari, veniva disegnato uno studio prospettico multicentrico (*AIR study*) che, tuttavia, non è riuscito a dimostrarne la reale affidabilità. La discordanza tra i dati iniziali e i risultati di quest'ultimo studio pone la ricerca delle CTCs in una posizione di metodica di affiancamento ad altri strumenti diagnostici e non come test unici.

Similmente, in via ancora a oggi del tutto sperimentale, i microRNA circolanti hanno dimostrato una potenziale efficacia in termini di *screening*. Questi, in particolare, sono stati analizzati in due studi retrospettivi italiani (MILD e COSMOS) nel contesto dello *screening* con LDCT. La combinazione delle due metodiche, quella radiologica e bioumorale, in entrambi gli studi, ha dimo-

strato una significativa riduzione dei casi di falsa positività, con buona specificità (81-75%) e sensibilità (87-78%), permettendo di identificare i soggetti a maggior rischio di neoplasia e quindi aprendo le porte a una sorta di personalizzazione del programma di *screening*. Inoltre, una delle “signature” di microRNA circolanti studiate, ha dimostrato un affidabile monitoraggio della recidiva post-chirurgica di malattia. Attualmente questa “biopsia liquida” è in fase di validazione nell’ambito dello studio italiano BioMILD, ma è a oggi da inquadrarsi come metodica del tutto sperimentale.

Gli approcci qui sopra brevemente descritti, sebbene appaiano promettenti e di facile impiego per la minima invasività, sono gravati da costi ancora non sostenibili, soprattutto quando applicati su larga scala.

Uno sguardo all’Italia

In Italia, sulla base dei dati emersi dagli studi nazionali e internazionali, le linee guida AIOM sottolineano l’importanza della prevenzione delle neoplasie polmonari, sebbene non esista un programma di *screening* strutturato e rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. Sono attualmente in corso valutazioni della popolazione ottimale da candidare a *screening*, delle metodiche di acquisizione delle immagini e dei possibili biomarcatori da impiegare a supporto dell’*imaging* radiologico, al fine di personalizzare le modalità di prevenzione nei soggetti maggiormente a rischio. Per esempio, la Rete Italiana per lo *Screening* Polmonare (RISP) che ha di recente ricevuto un finanziamento di 1,5 milioni di euro l’anno nell’ambito del Decreto Sostegni-bis (D.L. n. 73/2021), ha preso parte allo studio *4-In-The-Lung-Run* che si pone come obiettivo la valutazione dell’intervallo ottimale tra un esame radiologico di *screening* e il successivo in maniera

personalizzata, tenendo conto di eventuali comorbidità respiratorie e cardiovascolari, i cui risultati non sono ancora disponibili.

In Italia, come nel mondo, strategie di abbattimento del rischio primario ed efficaci campagne di *screening*, potrebbero gradualmente condurre a una riduzione del numero di fumatori, dell’incidenza del tumore al polmone e della sua mortalità. Di certo, un approccio multimodale, che veda coinvolte figure professionali differenti, ognuna con le proprie competenze, senza trascurare il ruolo del *counseling* per la cessazione tabagica, rappresenta la migliore strada percorribile per l’individuazione di metodiche *cost-effectiveness*, affidabili, possibilmente mini-invasive e impiegabili su larga scala, anche in contesti territoriali, con l’obiettivo di smorzare il ruolo di *big killer* che le neoplasie polmonari hanno di fatto recentemente assunto.

Bibliografia di riferimento

- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida: neoplasia del polmone*. Edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica (SIAPEC-IAP). *I numeri del cancro in Italia 2020*. Brescia: Intermedia Editore, 2020.
- BERTOLACCINI L, VITI A, TAVELLA C, ET AL.; on the behalf of the SOS Study Group. *Lung cancer detection with digital chest tomosynthesis: first round results from the SOS observational study*. *Ann Transl Med* 2015;3:67.
- DE KONING HJ, VAN DER AALST CM, DE JONG PA, ET AL. *Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial*. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.
- JONAS DE, REULAND DS, REDDY SM, ET AL. *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. *JAMA* 2021; 325:971-87.
- SEJJO LM, PELED N, AJONA D, ET AL. *Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges lung cancer screening challenges*. *J Thorac Oncol* 2019;14:343-57.

OSA e tumore: il punto di vista dell'oncologo

Silvia Stragliotto

Le apnee ostruttive nel sonno (OSA) sono una patologia di grande impatto epidemiologico con ripercussioni sullo stato di salute. Le evidenze scientifiche hanno ampiamente confermato effetti avversi sull'apparato cardio-neurovascolare e metabolico oltre a determinare disturbi neurocognitivi.

I dati della letteratura hanno evidenziato anche una potenziale relazione tra OSA e tumore con sempre maggiori dati nell'ultimo decennio. Molteplici studi suggeriscono come l'OSA sia un fattore di rischio per lo sviluppo di tumore oltre a esserne un fattore prognostico negativo.

Vari lavori hanno infatti sottolineato una relazione stretta tra OSA e tumore con un aumento della mortalità per neoplasia tra gli individui con OSA grave rispetto a quelli senza disturbi respiratori nel sonno.

Sembra che il continuo ripetersi delle desaturazioni influenzi la cancerogenesi agendo sulle cellule endoteliali nel microambiente tumorale attraverso il rimodellamento vascolare e stimolando l'angio-

genesi agendo in questo modo sull'intero processo di cancerogenesi, dalla formazione e iniziale crescita del tumore fino alla migrazione cellulare.

In alcuni modelli animali e *in vitro* si è dimostrato come l'esposizione controllata all'ipossia intermittente cronica e alla frammentazione del sonno possa innescare uno stress ossidativo e infiammatorio sistemico il quale promuove una maggiore attività delle vie oncogene.

Inoltre, in condizioni di ipossia uno dei più importanti regolatori indotti dell'ipossia stessa è il fattore di trascrizione 1 (HIF-1). In condizioni normali ha un'emivita di pochi minuti. Quando però la quantità di ossigeno si riduce va incontro a una stabilizzazione e questo permette la produzione di diversi geni oncogeni. Questo aiuta a comprendere come le condizioni di ipossia siano implicate nella cancerogenesi e nella crescita tumorale.

Le evidenze scientifiche hanno confermato come la gravità dell'ipossia intermittente notturna porti anche a una attivazione dei meccanismi della infiammazione in

modo distinto dall'ipossia cronica.

Il meccanismo di azione dell'ipossia intermittente sul microambiente tumorale avviene attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie, agenti ossidanti ed enzimi litici che favoriscono la proliferazione delle cellule tumorali, la sopravvivenza e la migrazione delle stesse.

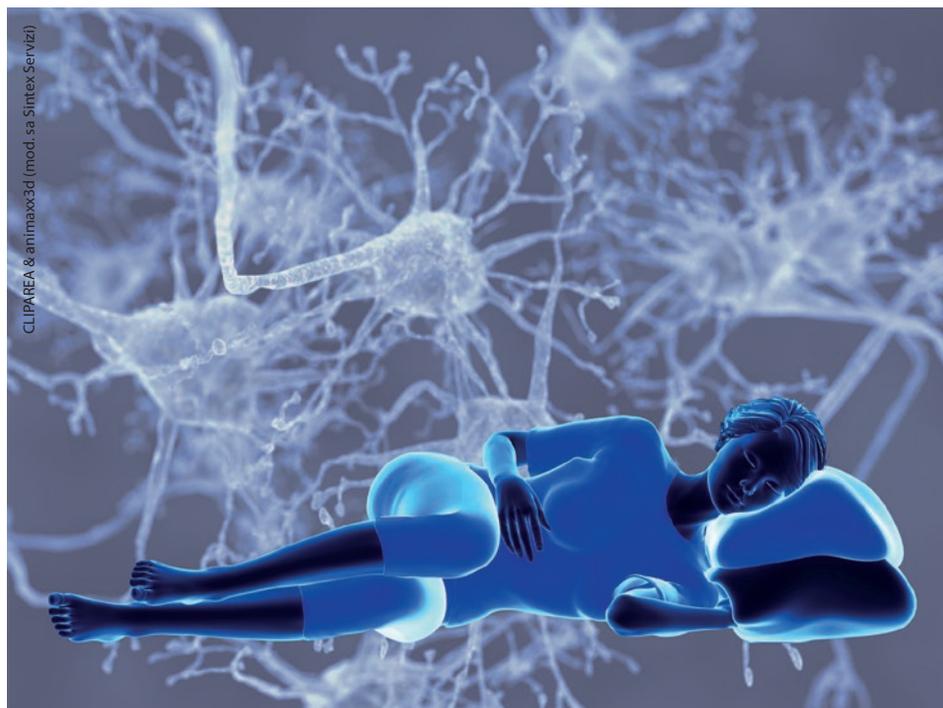
Questi meccanismi di azione sono molteplici e complessi e coinvolgono la regolazione della sorveglianza immunologica dell'ospite che determina l'insediamento e l'invasione del tumore.

Tra le citochine pro-infiammatorie attivate giocano un ruolo importante il *tumor necrosis factor* (TNF) e l'interleuchina 6 (IL-6) in grado di attivare il fattore di trascrizione nucleare (NF- κ B), proteina chiave nell'induzione dell'infiammazione e nell'inibizione della morte cellulare.

Ci sono molte evidenze pertanto di

come lo stress ossidativo svolga un ruolo chiave nella promozione del tumore, nel controllo dell'angiogenesi e di come favorisca la soppressione immunitaria avvalorando le ipotesi di come l'OSA sia un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie.

Sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* i risultati di un ampio studio clinico retrospettivo di coorte multicentrico che ha indagato l'associazione tra gravità dell'OSA, desaturazione di ossigeno e incidenza del tumore (in generale e per sottotipi) controllando anche per fattori di rischio noti. Il risultato sembra confermare che, una volta eliminati tutti i fattori confondenti, l'OSA grave era associata a un aumento del rischio del 15% di sviluppare un tumore rispetto ai soggetti senza OSA, mentre l'ipossiemia grave notturna (> 30% con $\text{SaO}_2 < 90\%$) era associata a



un aumento del rischio di circa il 30%.

L'ipossia intermittente notturna non è l'unico stress indotto delle apnee ostruttive nel sonno che sono caratterizzate anche dalla frammentazione del sonno, dall'iper-capnia e dall'attivazione simpatica.

Anche l'interruzione del ritmo circadiano attraverso la frammentazione del sonno sembra essere un cofattore nell'influenzare il comportamento delle cellule tumorali. Il passaggio tra veglia e sonno è regolato dall'ipotalamo e dal tronco encefalico. In seguito all'insorgenza di disturbi del ritmo circadiano si può verificare un'alterazione del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguenti cambiamenti fisiologici rilevanti per una possibile cancerogenesi e per una alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA.

Un altro fattore in causa è anche un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico associato alla risposta acuta e a lungo termine del corpo carotideo all'ipossia intermittente che può influenzare i tumori e i loro microambienti, causando la progressione e l'attività metastatica.

L'evidenza della associazione tra OSA e tumore è ancora in fase di verifica in particolare per la valutazione dell'associazione di OSA e incidenza di specifici tipi di neoplasia. Nei vari studi sembra si riscontrino che prostata, mammella, colon-retto e polmone siano le sedi più frequentemente colpite da tumore negli individui con OSA. Gli studi, però, non sono stati disegnati per valutare l'associazione tra OSA e sottogruppi di tipi di tumore; inoltre, i campioni esaminati nei vari studi erano sottodimensionati.

Anche gli effetti del genere sul legame tra OSA e tumore non sono stati studiati in dettaglio e pertanto saranno necessari ulteriori verifiche per approfondire ulterior-

mente le conoscenze tra associazione delle apnee e incidenza del tumore.

Sono, inoltre, fondamentali alcune informazioni aggiuntive quali lo studio dei fattori di rischio, primo tra tutti l'obesità, oltre allo studio dei rischi professionali e della storia familiare di tumore delle persone affette da apnee ostruttive nel sonno.

La ricerca futura è quindi giustificata per valutare e avvalorare il rapporto tra biologia del tumore e fisiopatologia dell'OSA, compreso il ruolo del trattamento dell'OSA nella riduzione del rischio di neoplasia.

Bibliografia di riferimento

- CAO J, FENG J, LI L, CHEN B. *Obstructive sleep apnea promotes cancer development and progression: a concise review*. Sleep Breath 2015;19:453-7.
- HUNYOR I, COOK KM. *Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: molecular pathways and their contribution to cancer*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2018;315:R669-87.
- KENDZERSKA T, POVITZ M, LEUNG RS, ET AL. *Obstructive sleep apnea and incident cancer: a large retrospective multicenter clinical cohort study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021;30:295-304.
- MARTINEZ-GARCIA MA, CAMPOS-RODRIGUEZ F, BARBÉ F. *Cancer and OSA: current evidence from human studies*. Chest 2016;150:451-63.
- PALAMANER SS, KUMAR AA, CHESSKIN LJ, PANCHOLY SB. *Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Med 2015;16:1289-94.
- SILLA A, WATSON NF, GOZAL D, PHIPPS AI. *Obstructive sleep apnea severity and subsequent risk for cancer incidence*. Prev Med Rep 2019;15:100886.

Proteinosi alveolare polmonare

Recenti indicazioni terapeutiche

Ilaria Campo

Introduzione

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una rara sindrome respiratoria caratterizzata dall'accumulo di surfattante negli spazi alveolari, il quale interferisce con gli scambi gassosi, causando un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dall'intolleranza allo sforzo all'insufficienza respiratoria¹.

Il decorso della malattia è molto variabile e può passare dalla risoluzione spontanea alla malattia stabile, ma non persistente, fino al deterioramento progressivo che può portare a morte.

A seconda dell'eziopatogenesi si riconoscono la PAP congenita, secondaria e primaria (Figura 1).

La PAP primaria può essere autoimmune (aPAP) o ereditaria: la forma autoimmune rappresenta il 90% di tutti i casi di PAP ed è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi neutralizzanti contro il GM-CSF (fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi). La forma ereditaria è causata dall'interruzione della trasmissione del se-

gnale dipendente dal GM-CSF ed è clinicamente, fisiologicamente e istologicamente indistinguibile dalla PAP autoimmune.

La PAP secondaria è conseguenza di alterazioni nel numero e/o nella funzione dei macrofagi alveolari. Infine, la PAP congenita è determinata da mutazioni che interferiscono con la produzione del surfattante (Tabella 1).

Diverse forme di PAP, diverse terapie

L'approccio terapeutico per la PAP è strettamente legato alla forma patologica e alla gravità della malattia. Le opzioni di trattamento vanno dalla vigile attesa per i pazienti con PAP autoimmune asintomatica alla terapia con lavaggio polmonare massivo (*whole lung lavage* - WLL), l'attuale standard di cura.

Lavaggio polmonare massivo

Il WLL è una procedura invasiva che viene eseguita in Centri specializzati. È l'attuale standard di trattamento per i pazienti affetti da PAP primaria e in alcuni casi di PAP secondaria (ma non nella PAP congenita).

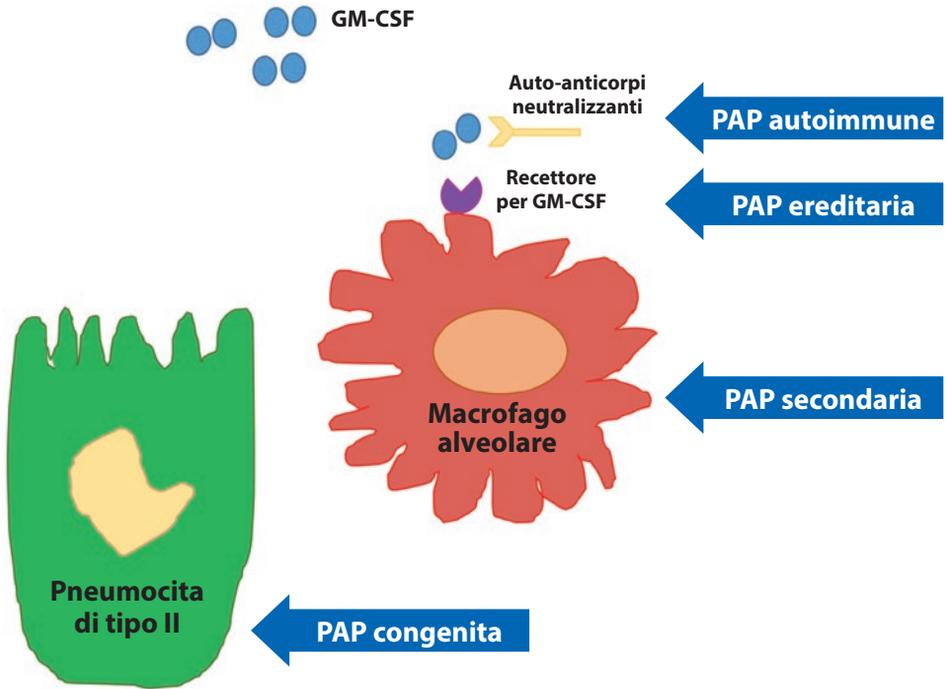


Figura 1. Basi molecolari della proteinosi alveolare polmonare (PAP). La PAP autoimmune è mediata da autoanticorpi neutralizzanti che hanno come bersaglio il GM-CSF. La riduzione della capacità di degradazione del surfattante da parte dei macrofagi alveolari, come conseguenza dell'inibizione dell'attività biologica del GM-CSF, porta all'accumulo di surfattante e alla conseguente insufficienza respiratoria. Inoltre, la neutralizzazione del GM-CSF si traduce in una ridotta attività antimicrobica dei neutrofili, con un aumento del rischio di infezioni. La forma ereditaria è causata dall'interruzione della trasmissione del segnale dipendente dal GM-CSF, a causa di mutazioni nei geni per il recettore del GM-CSF (CSF2RA e CSF2RB). L'eterogeneità della gravità della malattia tra i membri della famiglia con mutazioni identiche suggerisce che possano essere coinvolti anche altri fattori. La PAP secondaria deriva da varie condizioni di base che possono influenzare il numero e/o la funzione dei macrofagi alveolari; è prevalentemente una conseguenza di disordini ematologici, ma è stata anche riportata in associazione a immunosoppressione farmacologica, tumori maligni, condizioni infiammatorie croniche o esposizione ambientale a sostanze tossiche. La PAP congenita è determinata da mutazioni nei geni che codificano le proteine del surfattante (SFTPB, SFTPC) o le proteine coinvolte nella produzione del surfattante (ABCA3, TTF1).

Tuttavia, non si tratta di una procedura standardizzata e mancano linee guida internazionali. Nel 2016, è stata condotta un'indagine a livello internazionale sulla pratica clinica del WLL, includendo 27 Centri che eseguono questo trattamento in pazienti adulti e/o pediatrici affetti da PAP².

Il WLL è una procedura invasiva quasi universalmente eseguita in anestesia generale, in Terapia Intensiva, utilizzando un'intuba-

zione endobronchiale a doppio lume. Durante la procedura, un polmone è sottoposto al lavaggio, mentre l'altro viene ventilato selettivamente. L'intervallo tra il primo lavaggio e la seconda sessione varia tra i Centri. Esiste concordanza sull'utilizzo di soluzione salina riscaldata a 37° C, il drenaggio del liquido di lavaggio polmonare per gravità e le indicazioni per il WLL. Queste ultime comprendono: calo della PaO₂ a riposo, peggioramento della

PAP primaria (interruzione della segnalazione GM-CSF-dipendente)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ PAP autoimmune (autoanticorpi anti-GM-CSF) ▶ PAP ereditaria (mutazioni nei geni che codificano il recettore del GM-CSF)
PAP secondaria (riduzione della funzione e/o del numero di macrofagi alveolari)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Disturbi ematologici ▶ Tumori maligni ▶ Sindromi da immunodeficienza ▶ Sindromi infiammatorie croniche ▶ Infezioni croniche ▶ Sindromi da inalazione tossica ▶ Altre sindromi
PAP congenita (alterata produzione di surfattante)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mutazioni nei geni per le proteine del surfattante (SFTPA, SFTPB, SFTPC) ▶ Mutazioni in geni per trasportatori (ABCA3) ▶ Mutazioni che influenzano lo sviluppo polmonare (TTF1)

Tabella 1. Classificazione della proteinosi alveolare polmonare (PAP).

gravità della malattia polmonare, in base alla valutazione radiologica, e diminuzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), della capacità vitale forzata (FVC) e della saturazione di ossigeno a riposo misurata tramite pulsossimetria (SpO_2) o aumento dei sintomi respiratori. Per la scelta del primo polmone da lavare, il 50% dei Centri si basa sul quadro radiologico, mentre il 50% inizia sempre con il polmone sinistro, in ragione delle minori dimensioni. Per quanto riguarda la posizione del paziente durante la procedura, nel 50% dei Centri il paziente giace in posizione supina, mentre altre posizioni possibili sono: laterale completa a 90° o laterale moderata, con un'inclinazione da 30° a 45° . La quantità di fluido utilizzata per eseguire il WLL è ancora oggetto di discussione; esiste un consenso generale sulla singola aliquota di fluido per il lavaggio (~800 ml di soluzione salina calda, negli adulti), ma la quantità totale di soluzione salina infusa per polmone varia da 5 a 40 litri, con una media di 15,4 litri/polmone. Per migliorare l'effetto terapeutico, la maggior

parte (14 su 20) dei Centri utilizza la percussione toracica per emulsionare il sedimento PAP, ma non esiste un consenso generale né sul metodo (manuale o meccanico) né sui tempi. Altre questioni ancora in discussione includono: controindicazioni, metodi e tempi di *follow-up*, tempi di estubazione, isolamento polmonare e metodi di lavaggio per i pazienti pediatrici. Nonostante le diverse opzioni procedurali, l'indagine internazionale sul WLL ha trovato questa pratica sicura ed efficace come terapia per la PAP, con un basso tasso di morbidità legata alla procedura (~18%, tra cui, in ordine di frequenza decrescente, febbre, versamento di soluzione fisiologica nel polmone ventilato, peggioramento dell'ipossiemia, sovrainfezioni e pneumotorace).

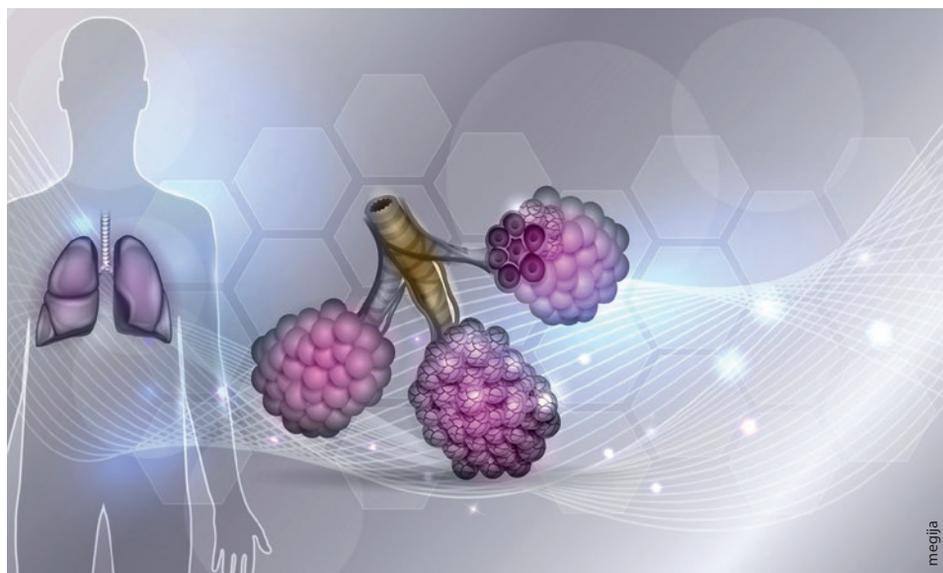
Strategie terapeutiche per la PAP autoimmune *Integrazione di GM-CSF*

Il primo approccio all'aumento del GM-CSF come terapia per la PAP autoimmune è stato sperimentato per la prima volta alla fine

degli anni Novanta. Con la somministrazione sottocutanea di GM-CSF ricombinante sono stati riportati miglioramenti nel ~50% dei casi, con una risposta variabile tra i pazienti. La somministrazione di GM-CSF ricombinante per via aerosolica ha dimostrato migliori risultati (76,5% vs 48,4%) rispetto alla via sottocutanea, probabilmente in virtù del fatto che la deposizione locale del farmaco negli alveoli permette un'attività diretta contro gli autoanticorpi neutralizzanti. Inoltre, il GM-CSF inalatorio non è stato associato agli effetti sul midollo osseo riportati invece con la somministrazione sottocutanea. Una recente metanalisi degli studi sulla terapia con GM-CSF per via inalatoria e sottocutanea, in pazienti affetti da PAP autoimmune, ha mostrato che il tasso di risposta aggregato della terapia con GM-CSF (81%) non era inferiore alla terapia con WLL, in termini di test di funzionalità polmonare, punteggio di gravità della malattia (DSS) e *6-minutes walking test*. Inoltre, hanno mostrato la superiorità della terapia con GM-CSF inalatorio, rispetto a quello sottocutaneo, in termini di tasso di

risposta (89% vs 71%, $p = 0,023$), aumento della PaO_2 (21,02 mmHg vs 8,28 mmHg; $p < 0,001$) e miglioramento del gradiente alveolo-arterioso d'ossigeno ($A-aDO_2$) (19,63 mmHg vs 9,15 mmHg; $p < 0,001$).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico (ClinicalTrials.gov, NCT02702180) condotto in 34 Centri situati in 18 Paesi, in cui 138 pazienti con PAP autoimmune sono stati assegnati in modo casuale a ricevere: GM-CSF ricombinante (molgramostim) (300 μ g una volta al giorno per inalazione), in modo continuo o a settimane alterne o placebo³. I risultati di questa sperimentazione hanno dimostrato che la somministrazione quotidiana di GM-CSF per via inalatoria determina maggiori miglioramenti negli scambi gassosi (-12,8 mm Hg vs -6,6 mmHg; $p = 0,03$) e nello stato di salute funzionale (St. George's Respiratory Questionnaire alla settimana 24: -12,4 punti vs -5,1 punti; $p = 0,01$) nei pazienti con aPAP rispetto al placebo e che il GM-CSF è stato più efficace quando somministrato in modo continuo che a settimane alterne.



Terapia mirata agli autoanticorpi GM-CSF

La scoperta degli autoanticorpi anti-GM-CSF ha portato all'uso di approcci terapeutici che colpiscono la loro produzione e/o i livelli sierici. La plasmateresi per rimuovere gli autoanticorpi e la deplezione dei linfociti B mediante rituximab rappresentano dei tentativi in questo senso; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per dimostrare la loro potenziale utilità.

Strategie terapeutiche per la PAP ereditaria

Il WLL è impiegato raramente come trattamento per la PAP ereditaria a causa della difficoltà di eseguire la procedura nei pazienti pediatrici. Sono stati proposti approcci basati sulla terapia genica, ma sono necessari studi preclinici di tossicologia, prima di testare il trasferimento genico nei pazienti affetti da PAP ereditaria. Su modelli murini, è stato tentato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, al fine di ripristinare la trasmissione del segnale GM-CSF-dipendente. Nonostante i risultati positivi, questa procedura ha richiesto un'immunosoppressione aggressiva e la mieloablazione, le quali predispongono il paziente a sviluppare infezioni respiratorie, GVHD o tossicità dei farmaci. In alternativa, si è proposto il trapianto di macrofagi polmonari geneticamente corretti, come metodo che non richiede una strategia immunosoppressiva e può determinare la produzione di macrofagi funzionali. Il limite principale è rappresentato dall'uso di cellule primarie del paziente, una fonte cellulare limitata con un basso tasso di proliferazione *in vitro*⁴.

Strategie future

È noto che i lipidi, soprattutto il colesterolo, siano i principali determinanti della fluidità del surfattante; inoltre, il colesterolo è stato identificato come il materiale più abbondante

che si accumula all'interno dei macrofagi alveolari nei pazienti PAP, portando a un alterato rapporto colesterolo/fosfolipidi. Sono stati riportati i risultati di due pazienti aPAP trattati con statine, in cui si è assistito alla risoluzione della PAP in entrambi i casi, con marcati miglioramenti dei sintomi, della funzionalità polmonare, dell'ossigenazione e dell'aspetto della TCS⁵. Sono però necessari ulteriori studi clinici prima dell'adozione di questa terapia potenzialmente efficace e a basso costo.

Conclusioni

Il GM-CSF inalatorio sembra essere un'opzione terapeutica promettente per la PAP; tuttavia, mancano ancora linee guida definitive e i dati a sostegno dell'integrazione di GM-CSF, come trattamento di prima linea, non sono conclusivi. È attualmente in corso uno studio confermativo di fase 3 (EudraCT: 2020-001263-85) per indagare ulteriormente sull'efficacia e sulla sicurezza del molgramostim, da inalare una volta al giorno, nei soggetti con aPAP.

Bibliografia

- 1) TRAPNELL BC, NAKATA K, BONELLA F, ET AL. *Pulmonary alveolar proteinosis*. Nat Rev Dis Primers 2019;5:16.
- 2) CAMPO I, LUISETTI M, GRIESE M, ET AL.; WLL International Study Group. *Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures*. Orphanet J Rare Dis 2016;11:115.
- 3) TRAPNELL BC, INOUE Y, BONELLA F, ET AL.; IMPALA Trial Investigators. *Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med 2020;383:1635-44.
- 4) CAMPO I. *The influence of genetics on therapeutic developments in pulmonary alveolar proteinosis*. Curr Opin Pulm Med 2019;25:294-9.
- 5) MCCARTHY C, LEE E, BRIDGES JP, ET AL. *Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis*. Nat Commun 2018;9:3127.

Terapia inalatoria di mantenimento in BPCO: un punto di vista

Andrea S. Melani

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia frequente e invalidante. Molti soggetti affetti da BPCO presentano dispnea da sforzo che può portare a una progressiva riduzione della capacità di esercizio fisico e a un deterioramento della qualità di vita. Sebbene sia una malattia cronica, la BPCO è spesso contrassegnata da esacerbazioni acute, dette riacutizzazioni bronchitiche (AE: definibili come lievi se l'incremento dei sintomi respiratori è controllabile con i farmaci usualmente assunti; medie se è richiesta l'introduzione temporanea di steroidi sistemici e/o antimicrobici; grave se porta ad accesso in Pronto Soccorso e/o a ricovero), associate a declino della funzione respiratoria e della qualità di vita e ad aumentata mortalità. Inoltre, chi aveva avuto AE di grado medio-elevato in precedenza era poi esposto a un rischio aumentato di ripresentarla a seguire.

Obiettivo del trattamento farmacologico nella BPCO è quello di ridurre il rischio

di AE e i sintomi¹. Cardine del trattamento farmacologico nel soggetto con BPCO sintomatica è una regolare terapia inalatoria di mantenimento con un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABD) della famiglia dei LAMA (*long-acting muscarinic antagonists*) e/o LABA (*long-acting beta-adrenergic agonists*). I LABA sono in grado rispetto al placebo di migliorare significativamente la qualità di vita e ridurre il rischio di AE. Nel più noto studio con LAMA, UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*), che incluse 5.993 soggetti trattati per 4 anni con tiotropio (tio), il LAMA risultò in grado di migliorare significativamente la qualità di vita e ridurre il rischio di AE rispetto al placebo. Una *post hoc* analisi ha osservato ridotta mortalità nel gruppo trattato con tio vs placebo (HR 0,84; 95% CI 0,73-0,97). LABA e LAMA sono ben tollerati. Aritmie rilevanti con LABA sono improbabili anche in soggetti con comorbidità cardiovascolari, come mostrato dallo studio SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD*). Esisto-

U.O.S.A. di Pneumologia clinico-chirurgica (UTIP), Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena, a.melani@ao-siena.toscana.it

no varie molecole per ciascuna di queste due famiglie di broncodilatatori, con differenze fra loro relativamente modeste^{1,2}.

La terza grande famiglia di farmaci inalatori usati in BPCO sono gli steroidi inalatori (ICS), non indicati da soli in BPCO, ma come aggiunta in presenza di frequenti AE (almeno 2 episodi di grado medio o uno grave all'anno). L'effetto avverso più temuto con ICS è l'aumentato rischio di polmoniti. La relazione dose-risposta in BPCO di ICS non è ben definita, così gli effetti a lungo termine e se differenti ICS a dosi equipotenti espongono a maggior rischio di polmonite¹.

Oltre che singolarmente LAMA, LABA e ICS sono disponibili anche come associazioni precostituite in un solo inalatore. Inizialmente furono introdotti LABA/ICS e LABA/LAMA, più recentemente anche alcune SITT (*single inhaled triple therapy*), in precedenza solo erogabili con più inalatori (*multiple inhaler triple therapy* - MITT). Le prime associazioni precostituite con larga diffusione sono stati gli ICS/LABA. Il più noto studio che ha valutato su una durata di 3 anni l'effetto dell'ICS/LABA salmeterolo/fluticasone propionato (Salm/FP) vs le monocomponenti e il placebo è stato il TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) condotto su 6.112 soggetti con BPCO e che è giunto vicino a un significativo effetto sulla mortalità rispetto al placebo (HR 0,825; 95% CI 0,681-1,002; $p = 0,052$), mostrando altresì un decelerato declino di FEV₁ nel tempo (13 ml per anno; 95% CI 4,3-21,7). Anche lo studio SUMMIT che incluse 16.485 soggetti con BPCO moderata (di cui il 54% erano *treatment-naive*) ed elevato rischio cardiovascolare comparando il LABA/ICS vilanterolo/fluticasone furoato (vil/FF) vs le monocomponenti e un braccio placebo

non raggiunse una significativa riduzione della mortalità, ma tutti i trattamenti attivi furono in grado di ridurre AE; anche nel SUMMIT il tasso di declino del FEV₁ per anno era significativamente ridotto con il LABA/ICS vs il placebo (8 ml per anno, 95% CI 1-15). Il significato della associazione LABA/LAMA umeclidinio/vilanterolo (ume/vil) vs le monocomponenti umeclidinio (ume) o salmeterolo (salm) in 2.431 soggetti con BPCO sintomatici senza tendenza ad AE (≤ 1 AE nell'anno precedente l'arruolamento) e ICS-*naive* è stato investigato dallo studio EMAX dove il trattamento duale riduceva la dispnea, ma non il rischio di AE. L'impatto dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore sul rischio di AE sembra essere relativamente modesto come anche confermato con DYNAGITO e SPARK. Pochi studi testa-testa comparativi hanno confrontato fra loro i diversi LABA/LAMA e le differenze, se presenti, sembrano essere relativamente modeste.^{1,2}

Gli studi comparativi fra LABA/LAMA e LABA/ICS mostrano risultati apparentemente discordanti. Il FLAME inclusivo di 3.362 soggetti in cui solo il 19% dei partecipanti avevano avuto ≥ 2 AE nell'anno precedente l'arruolamento rilevò come il LABA/LAMA indacaterolo/glicopirronio (ind/gly) riduceva la frequenza di AE vs il LABA/ICS salm/FP (HR 0,78 con 95% CI 0,70-0,86). Nel FLAME l'effetto positivo dei LABA/LAMA era più evidente nel sottogruppo di soggetti con eosinofili ematici < 150 /mcl. Al contrario, lo studio IMPACT³ osservava ridotte AE con il LABA/ICS vilanterolo/fluticasone furoate/ (vil/FF) vs il LABA/LAMA ume/vil; tale effetto era particolarmente evidente nel gruppo di soggetti con eosinofilia > 300 /mcl e in quello che prima dell'arruolamento aveva riportato frequenti (≥ 2) AE di grado me-

dio-elevato; altresì, nel gruppo con una sola riacutizzazione prima dell'arruolamento, ume/vil garantiva una tendenza numerica a una ridotta frequenza di AE vs vil/FF, similmente al FLAME. In questi ultimi anni la conta degli eosinofili ematici ha assunto importanza nella gestione terapeutica della BPCO; è suggerita una raccomandazione a mantenere l'ICS nei soggetti con BPCO e conta ematica > 300 eosinofili/mcl e di sospenderlo se < 150 cellule/mcl e senza anamnesi di AE⁴. Peraltro possono esservi variazioni nei livelli ematici di eosinofili nel tempo: in uno studio condotto per 2 anni la conta ematica degli eosinofili fluttuava sopra e sotto la soglia delle 300 cellule/mcl nel 41% dei partecipanti e solo il 15% mostrava valori persistentemente maggiore di tale soglia.

Alcuni grandi *trial* possono aiutarci a capire il ruolo combinato delle tre classi di farmaci inalatori in BPCO. I risultati e alcune caratteristiche di questi studi sono riportati in Tabella 1 e 2, che includono i tre studi di valutazione con beclometasone dipropionato/glicopirrolato/formoterolo (BDP/gly/for), TRILOGY⁵, TRIBUTE⁶ e TRINITY⁷, i due di fluticasone furoato/vilanterolo/umeclidinio (FF/vil/ume), FULFIL⁸ e IMPACT³ e i due di budesonide/glicopirronio/formoterolo (bud/gly/for), KRONOS⁹ e ETHOS¹⁰. In una *post hoc* analisi del FULFIL, un declino clinicamente rilevante nella funzione polmonare era rilevato nel 25% circa dei soggetti in SITT vs il 56% di quelli trattati con terapia duale. Nel TRINITY rispetto al gruppo con il LAMA, quello in SITT mostrava un incremento del 50% di polmoniti⁷. Anche in IMPACT³ l'uso di SITT era associato a un aumentato rischio di polmonite (HR 1,53 con 95% CI 1,22-1,92), tuttavia numericamente le AE erano molto più comuni delle polmoniti e anche sommando

questi due eventi SITT dava un vantaggio vs il LABA/LAMA vil/ume (HR 0,87 con 95% CI 0,81-0,94). In KRONOS⁹ la frequenza di polmoniti era simile fra i gruppi, mentre era maggiore nei bracci contenenti ICS in ETHOS¹⁰. Una *post hoc* analisi di IMPACT ha osservato una riduzione del rischio di morte per i soggetti in SITT vs vil/ume (HR 0,72; 95% CI 0,53-0,99; p = 0,042), mentre non vi erano differenze significative vs vil/FF (HR 0,89; 95% CI 0,67-1,16; p = 387). Una *post hoc* analisi di ETHOS ha osservato come bud/gly/for 320/18/9,6 riduceva il rischio di mortalità vs il LABA/LAMA glicopirronio/formoterolo (gly/for) (HR 0,51; 95% CI 0,33-0,80, p = 0,0035), ma non vs l'ICS/LABA budesonide/formoterolo (bud/for) (HR 0,72; 95% CI 0,44-1,16; p = 0,172). I soggetti arruolati in ETHOS e IMPACT avevano elevato rischio di AE^{3,10}, che non era invece obbligatoriamente previsto in TORCH e SUMMIT.

Sono relativamente pochi i confronti fra MITT e SITT. Uno studio di vita reale ha mostrato come SITT dava a 12 mesi migliore aderenza al trattamento rispetto a MITT (43,2% vs 17,4%)¹¹. Nello studio aperto INTREPID¹² 3.092 soggetti con BPCO (di cui l'80% erano già in MITT) erano randomizzati a SITT vil/ume/FF o MITT; a 24 settimane era significativamente maggiore la riduzione dei sintomi valutata con CAT nel gruppo trattato con SITT. Non vi sono confronti fra SITT.

Discussione

Secondo la raccomandazione GOLD la terapia farmacologica deve migliorare i sintomi e ridurre il rischio di AE¹. I LABA/LAMA sono più efficaci e altrettanto sicuri delle monocomponenti in soggetti sintomatici con BPCO; l'aggiunta di un ICS a costituire un triplo trattamento risulta vantag-

<i>Trial</i>	<i>Run-in</i>	Età media in anni	FEV ₁ medio in % teorico predetto	Frequenza soggetti in % sul totale con FEV ₁ > 50% pred.	Tasso AE nell'anno precedente	Tasso AE per anno	Frequenza soggetti con uso ICS prima di arruolarsi	Frequenza soggetti con tripla MITT prima di arruolarsi
TRILOGY	BDP/for 200/12 bid MDI per 2 settimane	64	37	0	1,2	SITT 0,41 BDP/for 0,53	74	0
TRINITY	Tio DPI per 2 settimane	63	37	0	1,3	SITT 0,46 MITT 0,45 Tio 0,57	73-77	0
TRIBUTE	Ind/gly DPI oid per 2 settimane	64	45	0	81% 1 AE e 19% 2 AE	SITT 0,5 Ind/gly 0,59	66	0
KRONOS	Ipra qid + ICS se dose stabile per 4 settimane	65	50	ND	0,3-0,4 (74% no AE)	SITT 0,46 gly/for 0,96 bud/for MDI 0,56 bud/for DPI 0,55	72	27
ETHOS	Ipra qid + ICS se dose stabile	65	43	29	1,7	320µg SITT 1,08 160µg SITT 1,07 gly/for 1,42 bud/for 1,24	80	39
FULFIL	Come in basale per 2 settimane	64	46	ND	ND (35% 0, 28% 1, 37% ≥ 2)	SITT 0,22 bud/for 0,34	66	28
IMPACT	Come in basale per 2 settimane	65	45,5	36	>1 (55%≥2)	SITT 0,91 FF/vil 1,07 Ume/vil 1,21	71	38

Tabella 1. Alcune caratteristiche degli studi randomizzati, paralleli, ciechi e controllati di SITT in BPCO. Legenda: FEV₁ = forced expiratory volume in one second; AE = esacerbazioni acute di grado medio-elevato; ICS = corticosteroidi inalatori; MITT = multiple inhaler triple therapy; BDP = beclometasone dipropionato; for = formoterolo; bid = bis in die; MDI = metered dose inhaler; Tio = tiotropio; DPI = dry powder inhaler; ind = indacaterolo; gly = glicopirronio; oid = una volta al giorno; ipra = ipratropio; qid = quater in die.

Trial	Endpoint primari	Caratteristiche soggetti arruolati	Trattamento e durata	Risultati
TRILOGY	tFEV ₁ , 2H-pBD-FEV ₁ , TDI score a 26 settimane	età ≥ 40 anni pBD-FEV ₁ < 50% ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS/LABA, LABA o LABA/LAMA ≥ 2 mesi (no MITT) CAT score ≥ 10 BDI score ≤ 10	BDP/gly/For MDI 200/12/25 µg bid (n = 687) vs BDP/For MDI 200/12 µg bid (n = 680) per 52 settimane	SITT vs BDP/for = tFEV ₁ (MD, 81 ml; p < 0.001) SITT vs BDP/for = 2H-pBD-FEV ₁ (MD, 117 ml; p < 0.001) SITT vs BDP/for = (MD 0.21 ml; p = 0.16)
TRINITY	Tasso AE vs tio a 52 settimane	Attuale o ex fumatore età ≥ 40 anni pBD-FEV ₁ < 50% ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS/LABA, LABA o LABA/LAMA ≥ 2 mesi (no MITT) CAT score ≥ 10	BDP/gly/For MDI 200/12/25 µg bid (n = 1.077) vs tio DPI 18 µg OD (n = 1.076) vs BDP/for MDI 200/12 µg bid + tio DPI 18 µg OD (n = 537) per 52 settimane	SITT vs Tio = ↓ AE (RR 0.80; p = 0.0025)
TRIBUTE	Tasso AE a 52 settimane	Corrente o ex fumatore Età ≥ 40 anni pBD-FEV ₁ < 50% ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS/LABA, LABA o LABA/LAMA ≥ 2 mesi	BDP/gly/for MDI 200/12/25 µg bid (n = 764) vs ind/gly DPI 85/43 µg OD (n = 768) per 52 settimane	SITT vs ind/gly = ↓ AE (RR 0.85 p = 0.043)
KRONOS	FEV ₁ (AUC 0-4h) e tFEV ₁ a 24 settimane	Storia fumo ≥ 10 pack-year Età fra 40 e 80 anni pBD-FEV ₁ fra il 25 e l'80% predetto Uso di ≥ 2 fra LABA, ICS e LABA per ≥ 6 settimane CAT score ≥ 10	Bud/gly/for MDI 320/9/4.8 µg bid (n = 639) vs 320/9.6 µg bid (n = 314) vs (OL) bud/for DPI 400/12 µg bid (n = 318) per 24 settimane	SITT vs bud/for MDI = ↓ FEV ₁ (AUC 0-4h) (LSM 104 ml, 0.76; p < 0.001), SITT vs bud/for DPI = ↓ FEV ₁ (AUC 0-4h) (LSM 91 ml; p < 0.001) SITT vs gly/for = ↓ tFEV ₁ (LSM 22 mt; p = 0.0139) bud/for MDI vs bud/for DPI = ↓ tFEV ₁ (LSM -10 ml; p = 0.439)
ETHOS	Tasso di AE a 52 settimane	Storia fumo ≥ 10 pack-year Età fra 40 e 80 anni Post-BD-FEV ₁ fra il 25 e l'80% predetto ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS o SAMA/SABA ≥ 2 mesi CAT score ≥ 10	bud/gly/for MDI 320/9/4.8 µg bid (n = 2.137) vs bud/gly/for MDI 160/9/4.8 µg bid (n = 2.121) vs gly/for MDI 9/4.8 µg bid (n = 2.120) vs bud/for MDI 160/4.8 µg BID (n = 2.131) x 52 settimane	320µg SITT vs gly/for = ↓ AE (RR 0.76; p < 0.001) 320µg SITT vs bud/for 1,24 (RR 0.87; p < 0.003) 160µg SITT vs gly/for = ↓ AE (RR 0.75; p < 0.001) 160µg SITT vs bud/for = ↓ AE (RR 0.86; p = 0.002)
FULFIL	SGRQ score e tFEV ₁ a 24 settimane	Età ≥ 40 anni Post-BD-FEV ₁ < 50 o < 80% + ≥ 2 AE medie o ≥ 1 AE grave CAT score ≥ 10	FF/ume/vil DPI 100/62.5/25 µg OD (n = 911) vs bud/for DPI (n = 899) per 24 settimane	SITT vs bud/for = ↑ tFEV ₁ (171 ml; p < 0.001) SITT vs bud/for = ↓ SGRQ (-2.2; p < 0.001)
IMPACT	Tasso di AE a 52 settimane	Ex fumatori Età ≥ 40 anni Post-BD-FEV ₁ ≥ 1 o < 8.0% + ≥ 2 AE medie o ≥ 1 AE grave nell'anno precedente Uso di ICS o LABA o LABA o loro combinazione ≥ 2 settimane CAT score ≥ 10	FF/ume/vil DPI 100/62.5/25 µg OD (n = 4.151) vs ume/vil DPI 62.5/25 µg OD (n = 4.134) vs vil/FF DPI 100/25 µg OD (n = 2.070) per 52 settimane	SITT vs ume/vil = ↓ AE (RR 0.85; p < 0.001) SITT vs vil/FF = ↓ AE (RR 0.75; p < 0.0001)

Tabella 2. Alcune caratteristiche ed endpoint primari degli studi randomizzati, paralleli, ciechi e controllati di SITT in BPCO. Legenda: TDI = transition dyspnea index; BDI = baseline dyspnea index; H = ore; AE = esacerbazioni acute di grado medio-elevato; tFEV₁ = pre-dose FEV₁; pBDFEV₁ = post-broncodilatatore FEV₁; FEV₁, AUC = FEV₁ area under the curve; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; ICS = corticosteroide inalatorio; LABA = long-acting beta-agonist; LABA = long-acting muscarinic antagonist; SITT = single inhaler triple therapy; MD = differenza media; LSMD = least squares mean difference; BUD = budesonide; OD = una volta al giorno; OL = open label; FF = fluticasone furate; ume = umecidinio; vil = vilanterolo. Si veda la legenda della Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

gioso almeno in soggetti con BPCO e una storia di asma, eosinofilia o frequenti AE. SITT riduce significativamente il tasso di AE vs LAMA-LABA (0,78, 95% CI 0,70-0,88) e ICS-LABA (0,77, 95% CI 0,66-0,91), mentre rispetto a questi ultimi non si associa aumentato rischio di polmoniti (OR 1,11; 95% CI 0,95-1,29; $p = 0,19$)². Sino a un terzo dei soggetti con BPCO può avere frequenti AE e altrettanti mostrare conta basale degli eosinofili $> 300/\text{mcl}$, ma il rapporto fra rischio di AE e conta elevata nel sangue di eosinofili non è ancora ben definito.

La riduzione del rischio di morte rilevata nello studio ETHOS e IMPACT è comparabile a quella rilevata in ambito cardiovascolare e che ha promosso un uso estensivo delle statine e degli ACE-inibitori.

Il declino della funzione respiratoria nel tempo è un'altra variabile importante per la terapia in BPCO. Una recente metanalisi ha mostrato come la terapia inalatoria

di mantenimento sia in grado di ridurre il declino di FEV₁ nel tempo¹³. D'altronde tale terapia e specialmente SITT riduce il rischio di AE che è sua volta associato a declino della funzione respiratoria. È importante ricordare come molti studi controllati sono stati condotti in soggetti con ostruzione grave e che in una fase precoce della BPCO il declino funzionale può essere maggiore che in fase più tardiva. Per esempio in UPLIFT che includeva soggetti con ostruzione grave tio non rallentava significativamente il declino del FEV₁ nel tempo rispetto al braccio placebo, come invece osservato (33 ml con tio vs 59 ml per anno per il gruppo placebo) nello studio TIE-COPD di 24 mesi condotto in soggetti con BPCO lieve-moderato¹⁴.

In Figura 1 sono riportate le attuali raccomandazioni iniziali di trattamento. Tuttavia, in base ai dati di letteratura non sembra vi siano chiare indicazioni a spiegare l'uso

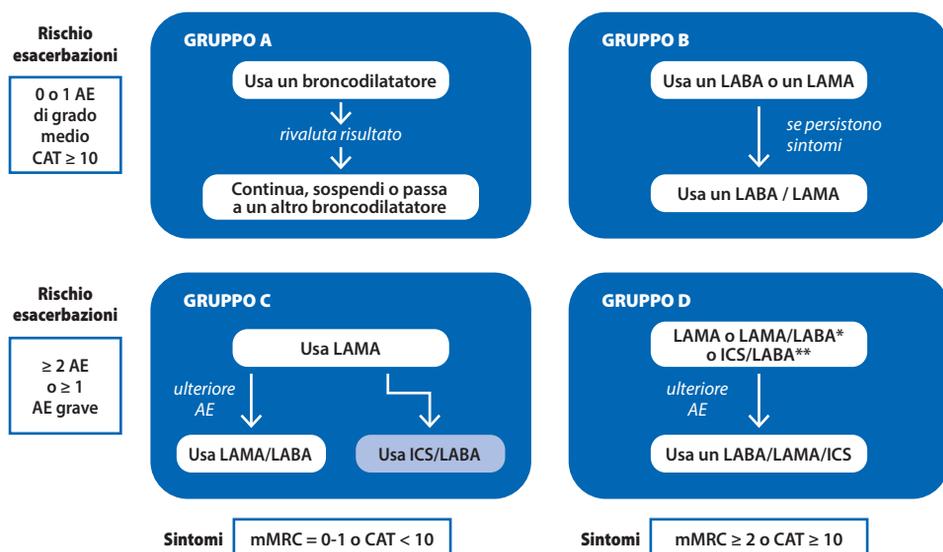


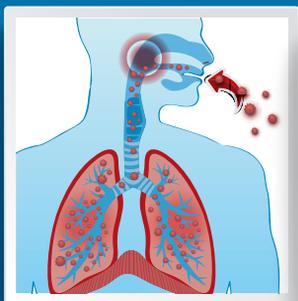
Figura 1. Attuali raccomandazioni iniziali di trattamento per pazienti con BPCO. Legenda: mMRC = questionario modificato del British Medical Research Council per la valutazione della dispnea; CAT™ = COPD Assessment Test; * Considerare se il paziente è fortemente sintomatico (per es. CAT > 20) **Considerare se la conta degli eosinofili ematici ≥ 300 . Si veda la legenda di Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

di un solo LABD vs una terapia duale con LABA/LAMA in soggetti sintomatici come sono la gran parte dei soggetti con BPCO che si presentano inizialmente allo specialista pneumologo o non iniziare con SITT in quelli ospedalizzati per una AE o con frequenti AE (≥ 2 per anno) di grado medio. Anziché una *escalation*, può risultare utile, nelle visite di controllo, eventualmente precisare i fenotipi in cui si può sospendere l'ICS senza conseguenze negative in termini di AE, come è stato dimostrato in alcuni studi fra cui il WISDOM e il SUNSET. Una storia di ripetute polmoniti, colonizzazione batterica o con micobatteri delle vie aeree, basso *Body Mass Index*, bronchiectasie, età avanzata, e storia di tabagismo potrebbero corrispondere a un fenotipo che, in assenza di storia di AE e di elevata conta ematica degli eosinofili, possa suggerire la sospensione dell'uso di ICS¹⁵.

Bibliografia

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Report 2020.
- 2) AXSON EL, LEWIS A, POTTS J, ET AL. *Inhaled therapies for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open* 2020;10:e036455.
- 3) LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, ET AL.; IMPACT Investigators. *Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD*. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
- 4) CHALMERS JD, LASKA IF, FRANSSSEN FME, ET AL. *Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline*. *Eur Respir J* 2020;55:2000351.
- 5) SINGH D, PAPI A, CORRADI M, ET AL. *Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. *Lancet* 2016;388:963-73.
- 6) PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, ET AL. *Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. *Lancet* 2018;391:1076-84.
- 7) VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, ET AL. *Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. *Lancet* 2017;389:1919-29.
- 8) LIPSON DA, BARNACLE H, BIRK R, ET AL. *FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.
- 9) FERGUSON GT, RABE KF, MARTINEZ FJ, ET AL. *Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
- 10) RABE KF, MARTINEZ FJ, FERGUSON GT, ET AL.; ETHOS Investigators. *Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD*. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
- 11) BOGART M, STANFORD RH, LALIBERTÉ F, ET AL. *Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:343-52.
- 12) HALPIN DMG, WORSLEY S, ISMAILA AS, ET AL. *INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice*. *ERJ Open Res* 2021;7:00950-2020.
- 13) CELLI BR, ANDERSON JA, COWANS NJ, ET AL. *Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review*. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:689-98.
- 14) ZHOU Y, ZHONG NS, LI X, ET AL. *Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
- 15) TSLIGIANNI I, HOEINES KJ, JENSEN C, ET AL. *Towards rational prescription of common inhaler medication in the multimorbid COPD patient*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1315-27.

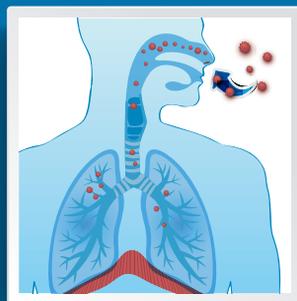
Il naso è il primo filtro naturale che protegge da virus e batteri



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



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



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

ATOMIX® wave

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



L'UNICO CON SISTEMA A PRESSIONE

RICHIEDI UN CAMPIONE GRATUITO

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



Sedazione in corso di ventilazione non invasiva

Matteo Simoncini
Chiara Caponetto
Valentina Difino

Il tema della sedazione in corso di ventilazione non invasiva (NIV) è un argomento quanto mai attuale, ma le evidenze sul suo utilizzo sono molto controverse. Se da un lato non si è mai riusciti a dimostrare un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza – alcuni lavori suggeriscono addirittura un'associazione tra livello di sedazione e *outcome* negativi – non possiamo, tuttavia, dimenticare come la grande attenzione rivolta a questo argomento derivi da esigenze cliniche specifiche. L'adattamento del paziente alla NIV è alla base del successo di tale pratica, successo inficiato spesso dallo stato psichico del paziente, reattivo al ricovero, fino a veri e propri stati di *delirium* (in alcune casistiche fino all'80%). Queste condizioni risultano essere tra le principali cause di fallimento della NIV e sono associate a un netto incremento di complicanze, quali l'intubazione orotracheale e l'*exitus*. Il ricorso alla sedazione diventa quindi

molto spesso una necessità, riducendo il tasso di fallimento terapeutico della NIV.

In tale contesto, in cui una pronta selezione dei pazienti candidabili alla sedazione diventa un elemento chiave, è necessario disporre di strumenti che permettano di identificare precocemente il *delirium*, tra cui per esempio il *confusion assessment method* (CAM) e la sua variante specifica per le Unità di Terapia Intensiva (CAM-ICU).

Un ulteriore elemento chiave nella gestione di questi pazienti è la riduzione dei potenziali effetti avversi correlati all'impiego dei farmaci sedativi: l'*optimum* deve prevedere il mantenimento della minima sedazione utile. Come raggiungere tale obiettivo? Ricorrendo a frequenti rivalutazioni del paziente con scale validate, come la *Richmond Agitation-Sedation Scale* – RASS (Tabella 1), il cui *target* ideale da mantenere corrisponde a un punteggio tra +1 e -2.

Da alcune recenti casistiche internazionali emerge come tali strumenti siano purtroppo ampiamente sottoutilizzati nelle Terapie Intensive e Semi-intensive.

I farmaci

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina è un simpatico-litico che agisce come alfa-2 agonista pre-sinaptico, determinando un'inibizione del rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose del sistema nervoso simpatico. Possiede una serie di proprietà farmacologiche che la rendono uno dei farmaci sedativi di maggior interesse nel *setting* semi-intensivo e su cui, negli ultimi anni, si è concentrato un discreto interesse da parte del mondo scientifico. Non inibisce i centri del respiro, possiede proprietà analgesiche e antinfiammatorie ed è uno dei pochi farmaci sedativi in grado di non alterare la fisiologica architettura del sonno. Rispetto alle benzodiazepine si è dimostrata superiore nella preven-

zione del delirio, nella riduzione dei tempi di degenza e di ventilazione meccanica; quindi manifesta un vantaggio in termini di riduzione di mortalità e una minor incidenza di disfunzione del SNC.

Le caratteristiche farmacocinetiche la rendono piuttosto maneggevole per la sua breve emivita (circa due ore) e l'ampio metabolismo epatico che consente una stabilità farmacocinetica in pazienti con riduzione del filtrato renale anche grave. Gli effetti collaterali più comuni, direttamente correlati con le proprietà farmacodinamiche della molecola, sono la bradicardia e l'ipotensione.

Viene utilizzata in infusione continua (dosaggio 0,2 – 0,7 µg/kg*hr-1), avviando l'infusione con dosaggi intermedio-bassi, titolandone il dosaggio sulla base della ri-

Punteggio	Definizione	Descrizione	Azioni
4	Combattivo	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per se stesso o per lo staff	Osservazione del paziente
3	Molto agitato	Aggressivo, rischio evidente di rimozione cateteri o tubi	
2	Agitato	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica	
1	Irrequieto	Ansioso ma senza movimenti aggressivi e vigorosi	
0	Sveglio e tranquillo	Comprende i periodi di sonno fisiologico	
-1	Soporoso	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo > 10 secondi	Stimolazione verbale
-2	Lievemente sedato	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo < 10 secondi	
-3	Moderatamente sedato	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)	
-4	Sedazione profonda	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura occhi alla stimolazione fisica	Stimolazione fisica
-5	Non risvegliabile	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa	

Tabella 1. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).

sposta clinica, considerando che dopo un aggiustamento posologico lo *steady state* viene raggiunto dopo circa 30-60 minuti; per le caratteristiche sopracitate in pazienti ipotesi, bradicardici o con insufficienza epatica è più che ragionevole considerare una riduzione dei dosaggi iniziali.

Clonidina

La clonidina è un alfa-litico centrale, utilizzato principalmente come antipertensivo, ma presenta un ruolo come adiuvante della sedoanalgesia. Utilizzata principalmente in associazione ad altri farmaci per aumentarne il potere sedativo e analgesico e permetterne una riduzione delle dosi somministrate (per esempio, in associazione agli oppioidi). Il meccanismo potrebbe essere dovuto al modesto effetto anti-nocicettivo attraverso la stimolazione dei recettori postsinaptici alfa-2-adrenergici centrali del midollo spinale e dei nuclei del tronco cerebrale. Il ruolo della clonidina come sedativo indipendente rimane dubbio e l'effetto ipotensivo ne limita il suo utilizzo.

Benzodiazepine

Farmaci ad azione GABA-agonista centrale dotati di spiccate proprietà ipnotiche e ansiolitiche. Il midazolam è la molecola maggiormente utilizzata come sedativo grazie alla sua azione rapida e la breve emivita. Soggetto ad ampio metabolismo epatico, può essere utilizzato in sicurezza anche in pazienti con insufficienza renale severa. Nonostante la loro indiscussa efficacia, le benzodiazepine possiedono una serie di potenziali effetti avversi che ne condizionano l'utilizzo:

- ▶ potenziale delirigeno maggiore rispetto alle altre classi farmacologiche con possibile effetto paradossale di incremento dei livelli di agitazione (soprattutto nei soggetti anziani);

- ▶ azione inibente sui centri del respiro; le interazioni con la fisiologia respiratoria, sebbene in genere non particolarmente spiccate, non possono essere trascurate se consideriamo il contesto che stiamo analizzando;

- ▶ azione miorelassante; l'intervento sui muscoli faringei potrebbe mimare il meccanismo fisiopatologico delle apnee ostruttive.

Il loro impiego è stato inoltre correlato in letteratura con un incremento dei tempi di degenza e di ventilazione meccanica rispetto ad altre classi farmacologiche, pertanto alcune linee guida raccomandano di ridurre al minimo l'utilizzo: una valida strategia potrebbe essere il ricorso a terapie d'associazione.

Oppioidi

Gli oppioidi sono agonisti dei recettori mu (μ), kappa (κ), delta (δ) e sigma (σ). Esplicano azioni analgesiche, ipnoinducenti e anti-tussigene.

L'introduzione nella pratica clinica dell'utilizzo di analoghi sintetici con minori effetti avversi, in particolare sul sistema respiratorio, ha offerto una valida opzione per la sedoanalgesia in pazienti critici. Diversi studi hanno dimostrato che l'infusione continua di basse dosi di tali farmaci in pazienti sottoposti a NIV ha permesso una minore percezione di *discomfort* da parte del paziente, garantendo il livello desiderato di sedazione conscia, senza significativi effetti sul *drive* respiratorio, sul volume minuto, sulla frequenza respiratoria, sul *pattern* respiratorio, sugli scambi gassosi o sull'emodinamica. Tra questi farmaci il remifentanil offre notevoli vantaggi, tra cui il rapido raggiungimento del volume di distribuzione allo *steady state* (in circa 10 minuti) e la brevissima emivita per degradazione da parte di esterasi

circolanti e tissutali, con un *onset* e un *offset* di azione celeri.

Propofol

Il propofol è un farmaco ipnotico che agisce come agonista GABAergico. Il suo utilizzo è in genere limitato a un *setting* di Terapia Intensiva, sotto supervisione anestesiológica, poiché il potenziale effetto depressivo sui centri respiratori, sebbene generalmente modesto ai dosaggi utilizzati per la sedazione, associato al rischio di accumulo in corso di terapie prolungate, gli conferisce un potenziale di rischio non trascurabile. È una molecola in grado di produrre una sedazione potente con un *onset* e un *offset* di azione piuttosto rapidi; la *clearance* preferenzialmente epatica, analogamente alla dexmedetomidina, ne consente una stabilità farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale anche severa, ma bisognerebbe considerare una riduzione posologica nei pazienti con insufficienza epatica. Le caratteristiche farmacocinetiche lo rendono un farmaco potenzialmente molto adatto per la sedazione nel paziente critico. Seppur in misura minore rispetto alla dexmedetomidina anche il propofol può indurre ipotensione.

Conclusioni

La sedazione non dev'essere utilizzata di *routine* nei pazienti sottoposti a NIV, ma può essere di aiuto in diverse situazioni legate sia alle condizioni critiche del paziente sia ad aspetti tipici della ventilazione non invasiva (interfacce utilizzate, impostazioni ventilatorie e durata del trattamento).

Una *flow chart* per l'approccio alla sedazione può essere quella proposta da Longrois e coll. in cui si consiglia di identificare le cause del *discomfort*, di valutare accuratamente le variabili potenziali associate al fallimento della NIV, tentando in prima istanza

approcci non farmacologici (comprese tecniche di rilassamento e, ovviamente, particolare attenzione deve essere prestata alle interfacce utilizzate); se le difficoltà persistono viene consigliato un approccio farmacologico.

In conclusione, la sedazione è una pratica molto spesso necessaria e potenzialmente in grado di migliorare l'*outcome* del paziente in cui vi è un mancato adattamento alla NIV a causa di agitazione e *delirium*. L'assenza di forti evidenze scientifiche sulla sua efficacia e i potenziali effetti avversi a essa correlati ne controindicano un utilizzo indiscriminato e impongono l'adozione di specifiche accortezze nel suo impiego, lasciando discrezionalità al curante nel singolo caso.

Bibliografia di riferimento

- CONSTANTIN JM, SCHNEIDER E, CAYOT-CONSTANTIN S, ET AL. *Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study*. Intensive Care Med 2007;33:82-7.
- DEVLIN JW, NAVA S, FONG JJ, HILL NS. *Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure*. Crit Care Med 2007;35:2298-302.
- HUANG Z, CHEN YS, YANG ZL, LIU JY. *Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure*. Intern Med 2012;51:2299-305.
- LONGROIS D, CONTI G, MANTZ J, ET AL. *Sedation in non-invasive ventilation: do we know what to do (and why)?* Multidiscip Respir Med 2014, 9:56.
- ROCCO M, CONTI G, ALESSANDRI E, ET AL. *Rescue treatment for non-invasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgosedation: a pilot study*. Intensive Care Med 2010; 36:2060-5.

Disturbi respiratori del sonno nel bambino: quali novità?

Luana Nosetti
Daniela Simoncini
Massimo Agosti

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) rappresentano uno spettro di entità cliniche differenti la cui definizione è stata recentemente rivista. Attualmente comprendono: russamento, ipoventilazione ostruttiva, sindrome da aumentate resistenze respiratorie (UARS) e sindrome delle apnee ostruttive (OSAS). Considerando che la loro prevalenza è in continuo aumento, sono una problematica di sempre maggior interesse. Il russamento interessa il 7,45% dei bambini mentre le apnee ostruttive nel sonno (OSA) hanno una prevalenza del 3-5%. Sebbene siano stati per lungo tempo considerati patologie tipiche dei bambini oltre i due anni d'età in realtà oggi è noto che si possono manifestare fin dai primi anni di vita. Nei primi due anni di vita, sono dovuti a ipertrofia adenotonsillare precoce, laringomalacia, presenza di malformazioni facciali, patologie neuromuscolari o patologie più complesse legate a sindromi. Oltre i due anni d'età, invece, la principale causa è ancora considerata l'ipertrofia adenotonsillare; sono stati delineati alcuni fenotipi specifici che possono essere

d'aiuto al clinico nella gestione di questi pazienti: fenotipo classico, fenotipo adulto (bambino obeso con ostruzione dovuta alla deposizione di adipi attorno alle vie aeree), fenotipo congenito (in cui si associano alterazioni del massiccio facciale e anomalie del controllo del respiro). Infine, secondo idee più moderne si può parlare di infiniti fenotipi secondo cui ogni bambino avrebbe diritto a un suo percorso diagnostico-terapeutico personalizzato soprattutto se si associano alcune comorbidità come asma, rinite allergica e prematurità. Rispetto a qualche anno fa, i DRS sono diventati, per tali ragioni, una sfida maggiore per il pediatra e hanno necessità spesso di un approccio multidisciplinare. Sebbene siano al terzo posto come minaccia per la salute non sempre i medici riservano a questa problematica l'attenzione dovuta, l'OSA, infatti, è sottodiagnosticata o diagnosticata tardi quando ormai il bambino ha già manifestato le complicanze. È noto che il sonno disturbato possa determinare conseguenze fisiologiche tali da aumentare la morbilità e la mortalità; inoltre, i DRS si associano a complicanze cardiovascolari, metaboliche e neurocomportamentali. Tra



IgorVetushko

le diverse complicanze ampi studi sono stati effettuati sulla correlazione tra livelli pressori e OSA. Elevati livelli pressori sono un fattore di rischio cardiovascolare in pazienti con OSA, poiché, come è stato dimostrato, durante le ore notturne la pressione sistolica non si riduce nei pazienti sia adulti che pediatrici con OSA (*non-dipper*), fenomeno che precede lo sviluppo di ipertensione. Sebbene nell'adulto sia chiara la relazione tra OSA e ipertensione, la possibilità che la presenza di OSA nel bambino influenzi i valori pressori dell'adulto non è stata molto indagata. Partendo da questo presupposto è stato recentemente pubblicato uno studio che ha valutato l'associazione tra OSA in età pediatrica e il monitoraggio pressorio nella vita adulta conducendo un *follow-up* di 10 anni. Dallo studio è emerso come l'OSA moderato-severa pediatrica sia un fattore indipendente e significativamente associato ad aumentati livelli pressori notturni e ipertensione nell'adulto, suggerendo che il rimodellamento vascolare indotto dall'OSA inizi già durante i primi anni di vita portando poi ad alterazioni pressorie. Nelle età successive, l'associazione di alterazioni pressorie solamente con OSA moderato-severa è in linea con i precedenti studi: disfunzione

ventricolare e ipertensione notturna si osservano solitamente solo nei quadri di OSA severa mentre i disturbi comportamentali e le altre sequele sono presenti anche nel ruscamento.

È stato osservato, inoltre, come nei pazienti con OSA vi sarebbe una riduzione del controllo cardiovascolare autonomo misurato tramite la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), la sensibilità dei barocettori, la variabilità della pressione arteriosa e il livello di catecolamine urinarie. Modifiche ripetute nella frequenza cardiaca e nei valori di pressione sembrerebbero causare un *reset* dei barocettori, portando a danno endoteliale, disfunzione microvascolare e ad aumento dell'attivazione del sistema simpatico. Un recente studio ha dimostrato, tramite un *follow-up* di 3 anni, che un'elevata HRV presente in bambini in età prescolare, affetti da OSA, ritorna a valori simili a quelli presenti nei soggetti sani dopo trattamento dei DRS stessi, mentre un'elevata attività del sistema simpatico, valutata tramite dosaggio delle catecolamine urinarie, persiste nei pazienti non trattati. I valori di pressione arteriosa (PA), invece, non si modificano a prescindere dal trattamento indicando come l'esposizione all'OSA nel bambino

non sia stata abbastanza prolungata da causare anche l'aumento della PA come segno di disfunzione autonoma.

Lo scenario aperto da entrambi questi studi è di notevole interesse: la cura dell'OSA in età pediatrica potrebbe prevenire lo sviluppo di ipertensione e ridurre notevolmente il rischio di malattie cardiovascolari nell'età adulta.

Infine, in considerazione della pandemia in atto, sono stati avviati diversi studi condotti soprattutto sulla popolazione adulta, per valutare la correlazione tra OSA e infezione da SARS-CoV-2. Nella maggior parte dei casi non è stato dimostrato se l'OSA sia un fattore certo di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2, sembrerebbe invece che siano le comorbidità legate alla presenza di DRS ad aumentare il rischio di infezione grave da COVID-19. La contemporanea presenza di OSA e obesità sembra peggiorare l'ipossia e la tempesta citochinica tipiche di quest'infezione. Ma anche altri meccanismi sono coinvolti. L'OSA è associata a una disregolazione del sistema renina-angiotensina (RAS), con livelli più elevati di angiotensina II e aldosterone nei pazienti affetti e aumento dell'attività di RAS dovuto all'ipossiemia notturna. Il RAS è stato dimostrato essere coinvolto anche nella patogenesi della malattia da COVID-19, pertanto ciò potrebbe essere alla base di un *outcome* peggiore dei pazienti OSA affetti da SARS-CoV-2. Inoltre, la presenza di OSA correla con una maggiore difficoltà all'intubazione che molto spesso è necessaria per dei pazienti adulti gravi; una intubazione precoce, viceversa, potrebbe avere dei vantaggi legati alla risoluzione delle apnee e dell'ipossiemia. Sebbene sia stato invece indagato il ruolo della vitamina D, essendo noto il suo ruolo immunomodulante e antinfiammatorio sia nell'OSA che nell'infezione da SARS-CoV-2, non sono state con-

fermate associazioni. Sicuramente l'impatto più grave dell'infezione da COVID-19 sui pazienti sia pediatrici che adulti affetti da OSA è legato alla riduzione dell'attività dei Centri di Medicina del Sonno che è arrivata a oltre l'80% in meno nei primi mesi della pandemia, a causa dell'impossibilità dei pazienti di recarsi in ospedale. Nonostante sia stata notevolmente incentivata la telemedicina, la diagnosi e il *follow-up* dei pazienti con DRS non risultano possibili solo al domicilio, richiedendo esami con *device* specifici. Sono pertanto necessari ulteriori studi per valutare le ripercussioni che il periodo pandemico ha portato sull'*outcome* di questi pazienti.

Considerando pertanto, le conseguenze che l'OSA comporta a partire dal paziente pediatrico creando un *continuum* con quello che sarà un giovane adulto, emerge come sia fondamentale e sempre più importante una diagnosi e l'avvio del trattamento il più precocemente possibile dei DRS, anche e a maggior ragione durante un periodo di pandemia, per prevenire le comorbidità e migliorare l'*outcome* di vita.

Bibliografia di riferimento

- CHAN KC, AU CT, HUI LL, ET AL. *Childhood OSA is an independent determinant of blood pressure in adulthood: longitudinal follow-up study.* Thorax 2020;75:422-31.
- HARIYANTO TI, KURNIAWAN A. *Obstructive sleep apnea (OSA) and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis.* Sleep Med 2021;82:47-53.
- IANNELLA G, VICINI C, JEROME R LECHEN JR, ET AL. *Association between severity of COVID-19 respiratory disease and risk of obstructive sleep apnea.* Ear Nose Throat J 2021;1455613211029783.
- WALTER LM, BIGGS SN, NISBET SN, ET AL. *Improved long-term autonomic function following resolution of sleep-disordered breathing in preschool-aged children.* Sleep Breath 2016;20:309-19.

Citologia nasale: ruolo nella diagnosi delle rinosinusiti croniche

Giulia Gramellini

La rinosinusite cronica (RSC) è un processo infiammatorio iperplastico che coinvolge i seni paranasali e le cavità nasali. Si stima che circa il 12,8%¹ della popolazione ne sia affetto, percentuale che sale al 57%² nei pazienti asmatici, arrivando a essere la co-patologia più frequente in quelli affetti da asma grave. Si registra una netta correlazione fra asma con profilo infiammatorio di tipo T2 e maggior ricorrenza di poliposi nasale, come a indicare una medesima patogenesi dei due processi infiammatori.

Fino a poco tempo fa la RSC veniva, in maniera molto semplicistica, suddivisa in RSC con polipi (CRSwNP) e RSC senza polipi (CRSsNP). Nel 2020 è stato pubblicato il nuovo *European Position Paper In Rhinosinusitis And Nasal Polyps* (EPOS)³ che ha focalizzato l'attenzione proprio sull'importanza dell'endotipizzazione (intesa come insieme dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'infiammazione) e della fenotipizzazione (manifestazione

clinica della patologia) per una corretta diagnosi e un appropriato percorso terapeutico (Figure 1-2).

Le RSC vengono dunque divise in primarie e secondarie; parliamo invece di RSC localizzate o diffuse in base al coinvolgimento dei vari seni paranasali da parte dei processi sinusitici. Sicuramente quelle di maggior interesse rinoallergologico sono le "primarie diffuse" perché sono i quadri patologici che si presentano con maggior gravità, minor risposta alle terapie standard e maggior tasso di recidiva.

Dal punto di vista patogenetico osserviamo fattori dell'ospite che interagiscono con fattori ambientali determinando un danno alla barriera della mucosa nasale con successiva sua permeabilizzazione. Questo determina il passaggio di antigeni esterni che innescano i processi infiammatori che possono essere di tre tipi: T1, T2, T3.

L'endotipo più importante nelle RSC è sicuramente quello determinato dall'infiammazione di tipo T2 che ha come protagonista l'eosinofilo dalla cui attivazione deriva la cascata infiammatoria che porta alla formazione del tessuto iperplastico rinosinusale.

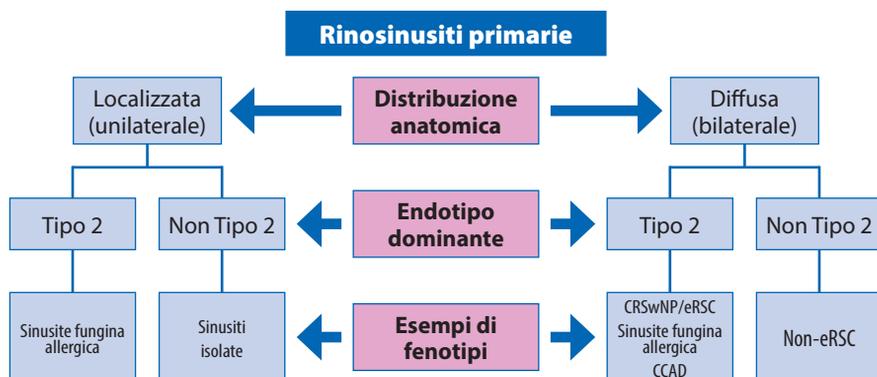


Figura 1. Classificazione delle rinosinusiti primarie (mod. da Fokkens WJ et al.)³. CRSwNP= rinosinusite cronica con polipi nasali; CCAD = *central compartment allergic disease*; eCRS = rinosinusite cronica eosinofila.

I pazienti con questo endotipo sono quelli che presentano quadri più estesi, nella maggior parte delle volte pansinusali, che degenerano spesso in poliposi nasosinusali massive.

Sono quadri che mostrano una peggior risposta alle terapie mediche e chirurgiche e che si associano più frequentemente a copatologie come l'asma.

Ne deriva l'importanza di determinare la presenza degli eosinofili a livello nasale per poter fare una diagnosi più precisa di infiammazione T2 locale.

In passato l'eosinofilia nasale veniva ricercata mediante studio istologico della mucosa nasale prelevata mediante biopsia. Questa metodica presenta alcuni punti critici. Innanzitutto, il prelievo deve essere fatto sotto guida endoscopica, richiede dunque una strumentazione della quale non tutti gli ambulatori di Otorinolaringoiatria (ORL) dispongono. È necessaria, inoltre, un'anestesia locale che può determinare vasocostrizione a livello sottomucoso e successiva alterazione della cellularità mucosale. È una procedura che può portare a sanguinamento locale ed è difficilmente effettuabile in pazienti pediatrici o adulti poco complianti.

Per tutti questi motivi negli ultimi 15 anni sono stati numerosi gli studi volti alla

ricerca di una metodica più semplice che potesse studiare dal punto di vista cellulare la funzionalità nasale.

La citologia nasale ha risposto a questa necessità andando a standardizzare lo studio della componente cellulare (e non prettamente istologica) dell'epitelio mucosale.

È una metodica semplice, non invasiva, economica, non dolorosa e applicabile a tutti i pazienti, anche pediatrici.

Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale. Sono state descritte in letteratura diverse metodiche: *scraping*, soffiato, lavaggio, *brushing*. Sono tutte tecniche che non prevedono anestesia, effettuabili in regime ambulatoriale e che non richiedono l'utilizzo di strumentazione endoscopica. Il prelievo viene effettuato a livello del terzo medio del turbinato inferiore o a livello del meato medio.

Presso la nostra struttura abbiamo messo a punto un metodo di prelievo innovativo che consiste nell'effettuare *in primis* un'instillazione di soluzione isotonica a livello delle fosse nasali al fine di fluidificare il muco più denso. Successivamente viene effettuato il prelievo in entrambe le fosse nasali mediante *brushing* a setole morbide, con un movimento rotatorio, a livello del meato me-

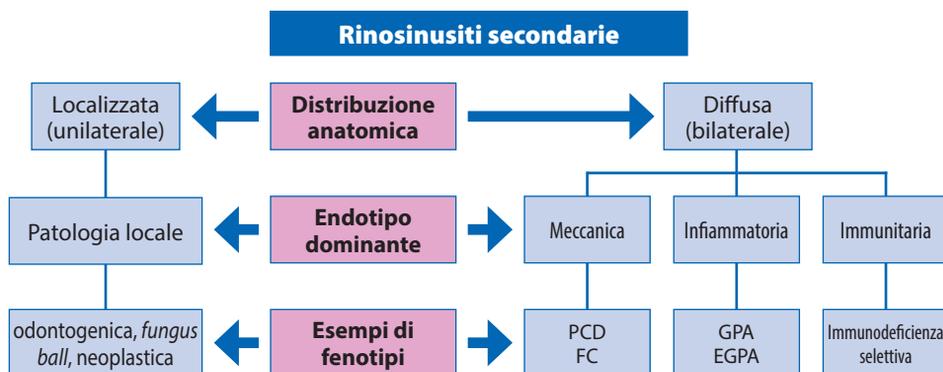


Figura 2. Classificazione delle RSC secondarie (mod. da Fokkens WJ et al.)³. PCD = discinesia ciliare primitiva; FC = fibrosi cistica; GPA = granulomatosi con poliangioite; EGPA = granulomatosi eosinofila con poliangioite.

dio. Questa metodica previene la formazione di artefatti dovuti all'eccessiva densità del muco, soprattutto nei pazienti con poliposi nasale a componente eosinofila che presentano la cosiddetta mucina eosinofila ad alta vischiosità.

Il materiale raccolto viene disteso su un vetrino portaoggetti e fissato con asciugatura all'aria.

Per la colorazione viene utilizzato principalmente il metodo di May Grunwald-Giemsa.

La lettura del vetrino viene effettuata al microscopio ottico a ingrandimento 1000x con studio di almeno 50 campi. Viene effettuata una lettura semi-quantitativa con ricerca delle cellule dell'immunoflogosi (eosinofili, mastociti, neutrofili, linfociti), di componenti microbiologiche (batteri, miceti, spore, *biofilm*) e la valutazione numerica-morfologica delle normali cellule mucosali (ciliate, mucipare, striate, basali e sporadici neutrofili).

La diagnostica citologica si basa su questo assioma fondamentale: la mucosa nasale sana è costituita da un epitelio pseudostratificato ciliato composto da cellule ciliate, mucipare, striate, basali e sporadici neutrofili.

Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastocellule, batteri, spore e ife micoti-

che sarà un chiaro segno di patologia nasale⁴.

Nei pazienti affetti da RSC è fondamentale conoscere il profilo citologico per poter comprendere meglio la patogenesi dell'infiammazione e poter approntare così una terapia più specifica.

La presenza di neutrofili associati a batteri è segno di un'infezione che può essere trattata con terapia antibiotica sistemica o locale. Frequentemente è associato anche il *biofilm* (matrice polisaccaridica al cui interno si trovano batteri) (Figura 3) che può determinare una resistenza alle convenzionali terapie e un aggravamento del quadro infiammatorio. In questi casi è importante utilizzare, oltre alle convenzionali terapie antibiotiche, dispositivi che permettano di rimuovere in maniera

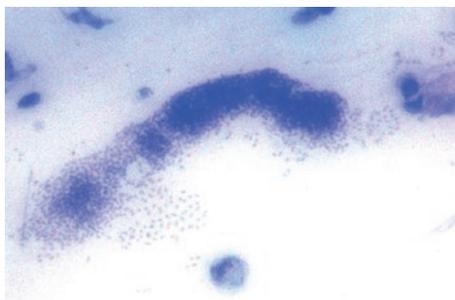


Figura 3. *Biofilm* e batteri, microscopio ottico 1000x, colorazione MMG modificato.

meccanica la componente vischiosa, come per esempio lavaggi nasali ad alta pressione.

Importante è la ricerca di eosinofili al rinocitogramma (Figura 4). L'eosinofilo gioca un ruolo importante nella genesi della poliposi nasale; la maggior parte dei pazienti con poliposi nasale mostra infatti un profilo infiammatorio T2.

È stato dimostrato che i pazienti con maggior numero di eosinofili a livello nasale sono quelli con patologia più aggressiva, peggior qualità di vita (QoL), maggior tendenza alla recidiva dopo chirurgia, maggiore presenza di co-patologie come asma e intolleranza ad acido acetilsalicilico. Questi quadri patologici richiedono terapie corticosteroidi nasali per lunghi periodi (minimo 12 settimane) associate a cicli per via sistemica. Spesso questi pazienti vengono sottoposti a numerosi interventi di chirurgia endoscopica endonasale funzionale per rimuovere le masse polipoidi ostruenti, per correggere anomalie anatomiche alteranti la normale *clearance* muco-ciliare, per riventilare i seni paranasali.

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi sull'utilizzo di anticorpi monoclonali in pazienti con poliposi nasale grave. Questi farmaci vengono utilizzati da anni in pazienti con asma grave e si è assistito (sia in *real life* sia in studi clinici) a risultati sorprendenti

in quei casi che presentavano un'associazione con poliposi nasale con una diminuzione della componente polipoide, un netto miglioramento della QoL e una netta diminuzione delle recidive. Questi anticorpi agiscono su interleuchine o recettori tipici dell'infiammazione di tipo T2 (anti IL-5R, anti IL-5, anti IgE, anti IL-4R) andando ad arrestare il processo infiammatorio. Attualmente è già prescrivibile in Italia l'anti-IL-4R con indicazione specifica per poliposi nasale grave; in un futuro molto prossimo saranno disponibili probabilmente anche gli altri farmaci sopra menzionati. Da qui l'importanza di sapere esattamente a quale endotipo appartiene ciascun paziente con poliposi nasale per poter proporre la terapia più idonea al caso specifico.

Fino a qualche anno fa la RSC veniva diagnosticata e classificata solamente in base ai sintomi e alla presenza o meno della poliposi nasale, mancando una conoscenza dei meccanismi patogenetici e cellulari alla base della malattia stessa. La citologia nasale è una metodica diagnostica non cruenta, semplice ed economica che ci permette di guardare la fisiopatologia nasale dal punto di vista cellulare-immunologico permettendo la suddivisione dei quadri patologici in base all'endotipo dominante e guidare così le varie terapie disponibili secondo una Medicina di precisione.

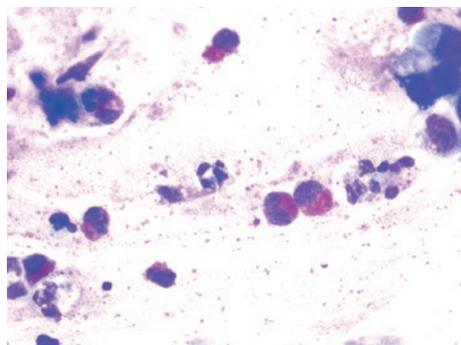


Figura 4. Numerosi eosinofili, microscopio ottico 1000x, colorazione MMG modificato.

Bibliografia

- 1) DIETZ DE LOOS D, LOURIJSEN ES, WILDEMAN MAM, ET AL. *Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology.* J Allergy Clin Immunol 2019;143:1207-14.
- 2) OSTOVAR A, FOKKENS WJ, VAHDAT K, RAEISI A, ET AL. *Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study.* Rhinology 2019;57:43-8.
- 3) FOKKENS WJ, LUND VJ, HELLINGS PW, ET AL. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020.* Rhinology 2020;58:1-464.
- 4) GELARDI M, LANDI M. *La citologia nasale nell'approccio diagnostico-terapeutico delle riniti vasomotorie in età pediatrica.* RIAP 2011; 28-34.

Impatto del *lockdown* sull'attività fisica dei pazienti con scompenso cardiaco durante la pandemia da COVID-19

**Francesco M.A. Brasca, Giulia Pagano,
Maria C. Casale, Fabio L. Canevese,
Giovanni M. Tortora, Giovanni Luca Botto**

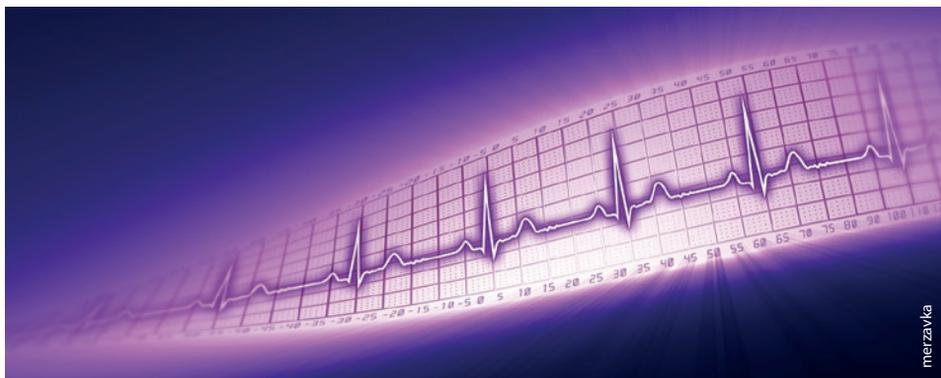
La pandemia da COVID-19, che ha investito il nostro continente a inizio 2020, ha obbligato praticamente tutti i Governi europei a imporre misure straordinarie per il contenimento della diffusione del virus, tra cui i *lockdown* nazionali.

In Italia, il 21 febbraio 2020 è stato identificato per la prima volta un paziente portatore di infezione da SARS-CoV-2. Successivamente, la drammatica diffusione del virus, con una rapida saturazione dei posti letto ospedalieri e una mortalità particolarmente elevata, soprattutto in Lombardia e nel Nord dell'Italia, ha indotto il Governo ad approvare una strategia di *lockdown* nazionale. È stata, quindi, proibita ai cittadini di tutto il Paese la frequentazione dei luoghi pubblici, sia all'aperto che al chiuso, e sono stati vietati gli spostamenti, sia motorizzati che non, se non in caso di stretta necessità. In particolare, l'acquisto di cibo e altri beni essenziali era possibile seguendo norme

che regolavano l'accesso a supermercati e negozi, al fine di garantire il distanziamento sociale. Conseguentemente, erano state salvaguardate le attività di alcune categorie la cui professione fosse ritenuta di pubblica utilità tra cui i sanitari e gli addetti del settore agroalimentare.

Tali misure hanno avuto alcuni prevedibili effetti negativi, tra i quali sono stati evidenziati: il rallentamento di molte attività produttive, con la penalizzazione di interi settori tra cui turismo e trasporti, l'interruzione del percorso scolastico di molti studenti, solo marginalmente limitato dalla didattica a distanza e l'emergere di condizioni di disagio sociale e psicologico.

L'obiettivo di ridurre i livelli di occupazione delle strutture ospedaliere e, in particolare, delle Terapie Intensive è stato gradualmente raggiunto consentendo una riduzione della mortalità associata all'infezione da COVID-19, sia per riduzione dell'incidenza delle infezioni sia per la possibilità di utilizzare meglio le risorse assistenziali esistenti.



merziva

Durante il periodo di *lockdown*, anche l'attività ospedaliera è stata fortemente modificata: oltre alla riduzione dei posti letto dove le dimensioni delle stanze non potevano consentire il distanziamento e al divieto ai parenti di far visita ai degenti nei reparti, anche il numero di visite ambulatoriali è stato drasticamente ridotto, garantendo solo le prestazioni definite come urgenti, con gravi ritardi nel normale percorso di *follow-up* di malati anche gravi come quelli oncologici. D'altra parte, la paura del contagio ha portato molti pazienti a non accedere alle strutture sanitarie o a ritardare l'accesso anche in caso di condizioni cliniche critiche.

L'impatto dalla infezione da COVID-19 sul livello di esercizio dei pazienti scompensati non può essere valutato direttamente, data l'assenza di studi che abbiano previsto la ricerca del virus stesso nei pazienti. Anche gli effetti della riduzione dell'attività fisica determinata dal *lockdown* sono stati studiati limitatamente in questa tipologia di pazienti.

In generale, l'esercizio fisico fa parte della terapia non-farmacologica dello scompenso cardiaco. Tuttavia, gli studi non hanno fornito evidenze definitive rispetto ai possibili benefici della stessa e i dubbi sui rischi connessi all'attività fisica

nel paziente con storia di scompenso cardiaco rimangono un ostacolo significativo all'adozione di livelli di esercizio più elevati. Inoltre, il paziente è spesso intimorito dalla malattia cardiaca o dalla presenza di co-patologie, in particolare se anziano e privo di adeguato supporto logistico.

Tra i benefici associati allo svolgimento di attività fisica regolare è stato dimostrato un miglioramento del trasporto e dell'utilizzo dell'ossigeno a livello del muscolo scheletrico. Solo uno studio ha evidenziato una riduzione di mortalità e ospedalizzazioni¹, ma le metanalisi successive non hanno confermato tali evidenze².

Molti pazienti affetti da scompenso cardiaco sono portatori di *device*, quali *pacemaker*, defibrillatori o dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca e hanno potuto essere seguiti tramite un'apposita tecnologia di monitoraggio remoto. I *pacemaker* e i defibrillatori sono infatti capaci di inviare un gran numero di informazioni cliniche quotidianamente al Centro che ha in carico il paziente; l'attività fisica quotidiana è una delle informazioni che la tecnologia mette a disposizione del curante per controllare lo stato di salute del paziente senza che questo debba effettuare un accesso ambulatoriale diretto.

I pochi studi che hanno investigato i li-

velli di esercizio nel paziente scompensato durante il *lockdown* hanno popolazioni limitate, in cui la riduzione di esercizio è evidente³⁻⁵, ma l'impatto clinico rimane indagato raramente e tramite misure indirette quali gli *score* di fragilità.

Il calo di attività fisica durante il *lockdown* è stato stimato come una riduzione del 16,2% del numero di passi quotidiano⁴ e il livello di esercizio nel post-*lockdown* è rimasto inferiore rispetto al periodo precedente il *lockdown*³. Nei pazienti che seguivano percorsi di riabilitazione per lo scompenso cardiaco e hanno dovuto interromperli per il *lockdown* si è osservato un peggioramento degli *score* di fragilità che veniva però normalizzato dopo 3 mesi di ripresa del normale percorso riabilitativo⁵.

Nei pazienti seguiti mediante monitoraggio remoto del *device* esistono parametri che possono essere considerati misure di *outcome* "preclinico": incidenza di aritmie

atriali e ventricolari, numero e durata degli episodi di riduzione dell'impedenza toracica da accumulo di liquido intratoracico.

La pubblicazione di studi che valutino questi dati è ancora attesa anche se alcune limitazioni vanno tenute in considerazione: proprio i pazienti più fragili hanno livelli di attività fisica ridotti sui quali gli effetti del *lockdown* sono difficilmente esplorabili e i possibili *outcome* "preclinici" hanno una relazione debole con le ospedalizzazioni e la mortalità.

Il nostro gruppo ha recentemente presentato i dati preliminari di un lavoro che analizza l'andamento dell'esercizio fisico quotidiano in un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco, seguiti tramite monitoraggio remoto dei loro defibrillatori⁶.

In questo studio, che includeva 41 pazienti con elevati livelli di esercizio quotidiano (3,4 ore/die), la riduzione dell'attività fisica media durante il *lockdown* è stata



Figura 1. Correlazione tra variazioni di attività fisica durante e dopo il *lockdown* rispetto al basale (mod. da Brasca FM et al.⁶).

del 16,6% ($3,4 \pm 1,9$ vs $2,9 \pm 1,8$ ore/die; $p < 0,001$).

I pazienti che hanno presentato una maggior riduzione dell'esercizio fisico sono stati i soggetti ipertesi (-26 ± 24 % vs -6 ± 20 %; $p = 0,03$) e i pazienti diabetici (-25 ± 9 % vs -14 ± 25 %; $p = 0,06$); due categorie per le quali l'esercizio è considerato un cardine della terapia non farmacologica.

In questo studio, è stata dimostrata una significativa correlazione tra la riduzione dei livelli di attività fisica durante il *lockdown* e il mancato recupero degli stessi livelli di esercizio nei tre mesi successivi al *lockdown* (Figura 1).

Complessivamente, lo studio non è stato sufficientemente potente per dimostrare un significativo impatto clinico.

L'evidenza che non tutti i pazienti recuperino i propri usuali livelli di esercizio dopo l'interruzione forzata dell'attività fisica sollecita una maggior attenzione per i gruppi più a rischio.

Le risorse tecnologiche disponibili nei *device* impiantati per lo scompenso cardiaco ci offrono la possibilità di seguire quasi quotidianamente questi pazienti e di coglierne eventuali peggioramenti tramite l'invio di trasmissioni di allarme. Queste trasmissioni sono determinate dal raggiungimento di un *target* critico che identifica un alto rischio di scompenso cardiaco. Sebbene nello studio citato né i criteri di aritmia né di innalzamento dell'impedenza toracica siano risultati significativamente diversi, questi pazienti sono risultati più a rischio di scompenso come risulta dall'invio di un numero più elevato di trasmissioni di allarme ($3,4 \pm 1,0$ vs $2,5 \pm 0,6$; $p = 0,048$).

A oggi, l'utilizzo di queste modalità di *follow-up* rimane limitato, principalmente a causa delle insoddisfacenti politiche di rimborso di queste prestazioni.

Sarebbe auspicabile arrivare a definire se interventi proattivi finalizzati a raggiungere un determinato livello di attività fisica possano e debbano essere considerati parte di un migliore percorso di cura di questi pazienti.

Bibliografia

- 1) O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL, ET AL.; HF-ACTION Investigators. *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. JAMA 2009;301:1439-50.
- 2) SAGAR VA, DAVIES EJ, BRISCOE S, ET AL. *Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis*. Open Heart 2015;2:e000163.
- 3) TAYLOR JK, NDIAYE H, DANIELS M, AHMED F; Triage-HF Plus investigators. *Lockdown, slow down: impact of the COVID-19 pandemic on physical activity-an observational study*. Open Heart 2021;8:e001600.
- 4) VETROVSKY T, FRYBOVA T, GANT I, ET AL. *The detrimental effect of COVID-19 nationwide quarantine on accelerometer-assessed physical activity of heart failure patients*. ESC Heart Fail 2020;7:2093-7.
- 5) KATO M, ONO S, SEKO H, ET AL. *Trajectories of frailty, physical function, and physical activity levels in elderly patients with heart failure: impacts of interruption and resumption of outpatient cardiac rehabilitation due to COVID-19*. Int J Rehabil Res 2021;44:200-4.
- 6) BRASCA FM, CASALE MC, CANEVESE F, ET AL. *Physical activity in heart failure patients during and after COVID-19 lockdown*. In: Abstract Book, 17° Congresso Nazionale Associazione Italiana di Aritmologia (AIAC) 2021.

Il naso elettronico nella patologia respiratoria dell'anziano

Panaiotis Finamore
Antonio De Vincentis

Le patologie respiratorie rappresentano una delle principali cause di morbidità, perdita di vita attiva e produttiva (*disability-adjusted life-years* – DALYs) e di morte nel mondo. Secondo quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le prime cinque patologie respiratorie per impatto sulla salute sono: la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), l'asma, le infezioni delle basse vie aeree, la tubercolosi (TB) e il tumore del polmone. L'allungamento dell'aspettativa di vita e il miglioramento delle capacità diagnostico-terapeutiche hanno determinato un aumento della prevalenza di alcune di esse, ma anche una maggiore complessità nella diagnosi e gestione legata alla compresenza di numerose patologie, determinando un cambio di paradigma da "comorbidità" a "multimorbidità", ovvero la presenza di due o più patologie che interagiscono tra loro determinando effetti non riconducibili alla mera somma delle

patologie di base. È esperienza comune, infatti, la difficoltà nell'ottenere delle prove di funzionalità respiratoria accettabili e riproducibili nelle persone multimorbili, la complessità della gestione delle terapie antiaggreganti e anticoagulanti nel *planning* di biopsie diagnostiche e stadiali del tumore al polmone, la ridotta utilità di singoli biomarcatori in presenza di plurime patologie (per esempio, i peptidi natriuretici nella dispnea), da qui la necessità di sviluppare nuove metodiche non invasive, a basso costo, facilmente utilizzabili e in grado di tenere in considerazione la complessità della patologia respiratoria nell'anziano.

L'aria che espiriamo è piena di molecole organiche diverse tra loro per struttura chimica, dimensione e concentrazione, ma tutte sono riconducibili al grande gruppo dei composti organici volatili (COV). Queste molecole riconoscono due principali fonti di origine: esogena, COV inalati o assorbiti attraverso la cute e il sistema gastrointestinale ed eliminati tramite l'espirato, ed endogena, COV prodotti



dal metabolismo cellulare dell'intero organismo e dal microbioma ed eliminati con il respiro. L'infiammazione, lo stress ossidativo e i meccanismi alla base delle patologie respiratorie non alterano il metabolismo cellulare e si traducono in una diversa produzione di COV, sia in termini qualitativi che quantitativi, con l'alterazione in ultima analisi della composizione dell'espriato. Escludendo poche eccezioni come la chetoacidosi diabetica o la sindrome uremica in cui la composizione e la concentrazione di corpi chetonici e composti uremici è tale da essere percipita dall'uomo, l'olfatto umano non è in grado di cogliere queste alterazioni dell'espriato, come invece riescono a fare animali con un olfatto più sviluppato quali i cani, da qui l'idea di sviluppare nuove tecnologie. Utilizzando metodiche analitiche fondate sulla spettrometria di massa è possibile conoscere l'esatta composizione dell'espriato; tuttavia, questo approccio è gravato da un elevato costo procedurale che ne limita l'ampia diffusione. L'approccio semi-

analitico invece, pur non riconoscendo le singole molecole della miscela, riconosce il *pattern* quanti-qualitativo dei COV e, tramite algoritmi di intelligenza artificiale, lo associa a differenti condizioni patologiche, mimando in un certo senso il funzionamento dell'olfatto umano. Questi dispositivi prendono il nome di naso elettronico (*e-nose* in inglese) e sono gruppi di sensori chimici di diverse natura (per esempio, microbilance di quarzo, nanoparticelle di oro, semiconduttori in carbonio, etc.) che, stimolati dai COV raccolti all'interno di sacche, contenitori (Tedlar®, Mylar®, BIO-VOC™) o cartucce di materiale assorbente (Tenax®), forniscono risposte elettriche le cui caratteristiche costituiscono una sorta di "impronta digitale" del respiro (*breath fingerprint*) che può essere utilizzata ai fini diagnostici e prognostici.

Il naso elettronico è stato testato con buoni risultati in diverse patologie respiratorie particolarmente frequenti nell'anziano. Una sintesi delle possibili applicazioni è riportata in Tabella 1.

PATOLOGIA	APPLICAZIONE
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Buona capacità discriminativa verso controlli sani, soggetti con asma o scompenso cardiaco ▶ Buona correlazione con il flusso espiratorio e il tipo di infiammazione bronchiale (neutrofilica o eosinoflica) ▶ Buona predizione della risposta alla terapia steroidea ▶ Ruolo come bio-marcatore dello stato funzionale del paziente, con capacità di distinguere soggetti con un più rapido declino meglio dei criteri GOLD
Asma	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Discreta accuratezza nella discriminazione dell'endotipo eosinofilico, neutrofilico e paucigranulocitico e nell'identificazione dei pazienti a maggior rischio di riacutizzazioni (maggiore potere predittivo rispetto all'eosinofilia nell'espettorato e all'ossido nitrico nell'espirato)
Tumore del polmone	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sensibilità del 72% e specificità del 92% nell'identificazione di pazienti con tumore del polmone ▶ Buona discriminazione anche in pazienti con multimorbilità e con BPCO ▶ <i>Breath-print</i> specifici per istotipi e in presenza di mutazioni immunoistochimiche diverse
Infezioni respiratorie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Buona discriminazione tra infezioni batteriche, da gram negativi e positivi, infezioni micotiche e polmoniti non infettive ▶ Evidenze preliminari suggeriscono buona accuratezza nella diagnosi di tubercolosi polmonare rispetto ai controlli, e nell'identificazione delle forme attive rispetto a quelle latenti
Sindrome delle apnee ostruttive del sonno - OSAS	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Buona discriminazione rispetto a controlli e pazienti con asma e BPCO ▶ Buona capacità predittiva della risposta alla C-PAP, già dopo una notte di uso

Tabella 1. Riassunto delle principali applicazioni del naso elettronico nelle diverse patologie respiratorie dell'anziano.

Analizzandole nello specifico, la BPCO si associa a un aumentato rilascio di indoli, idrocarburi aromatici, acido acetico, fenoli, nonanale e decanale nell'espirato e l'analisi mediante naso elettronico ha dimostrato una buona capacità discriminativa (accuratezza > 70%) rispetto a soggetti controllo, ma anche affetti da patologie che entrano in diagnostica differenziale come l'asma e lo scompenso cardiaco¹. Il *breath fingerprint* correla con il flusso espiratorio e il tipo di infiammazione bronchiale (neutrofilica o eosinoflica), aiutando quindi a identificare quei pazienti che possono maggiormente

giovarsi di un trattamento steroideo o con farmaci biologici, ma si altera anche in caso di riacutizzazioni virali e batteriche, permettendo un intervento tempestivo. Dato che i COV derivano dalle alterazioni del metabolismo cellulare, il *breath fingerprint* rappresenta anche un biomarcatore dello stato funzionale del paziente, tanto che è in grado di discriminare soggetti con un più rapido declino da quelli stabili meglio di quanto sia in grado di fare la classificazione proposta dai criteri GOLD². Allo stesso modo nell'asma il naso elettronico è in grado di definire con una discreta accuratezza l'endotipo

eosinofilo, neutrofilico e paucigranulocitico e di identificare i soggetti asmatici a maggior rischio di riacutizzazioni, con un potere predittivo superiore all'eosinofilia nell'espettorato e dell'ossido nitrico nell'espirato (FeNO)³. Una tra le applicazioni del naso elettronico maggiormente attenzionata è la diagnosi precoce del tumore al polmone. In questo ambito lo strumento si è dimostrato in grado di identificare soggetti con tumore al polmone nei primi stadi con una sensibilità del 72% e una specificità del 92%, senza variazioni significative nei soggetti multimorbili e in pazienti affetti da BPCO⁴. Inoltre, istotipi diversi producono *breath fingerprint* diversi, così come tumori con mutazioni immunoistochimiche si associano a *pattern* di COV diversi rispetto alle forme *wild-type*. La rapidità nel fornire risultati rende questo strumento altamente promettente anche nel campo della diagnostica delle polmoniti nosocomiali e associate alla ventilazione, essendo lo strumento in grado di discriminare tra forme batteriche, da gram negativi e positivi, forme micotiche e polmoniti non infettive, permettendo l'inizio di una tempestiva terapia antibiotica con un costo inferiore a quello della spettrometria di massa. Sporadiche esperienze esistono anche nella diagnosi di TB, dove lo strumento si è dimostrato in grado di discriminare i pazienti affetti da TB dai controlli e i soggetti con forme attive da quelli con forme latenti con un'accuratezza dell'85%. I campi di applicazione del naso elettronico sono numerosi e tra questi va ricordato l'utilizzo nella diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e nella valutazione di efficacia della terapia con CPAP, in grado di incidere sui COV già dopo una notte di utilizzo.

Nonostante i risultati siano promettenti, essi derivano nella maggior parte dei casi da

studi monocentrici, condotti con campioni poco numerosi e senza validazione esterna, per cui la metodica è ancora in fase di studio e non disponibile per l'applicazione clinica. Tuttavia, nel 2017 l'European Respiratory Society ha definito i parametri tecnici da rispettare nell'utilizzo dello strumento⁵ e la maggiore riproducibilità degli studi permetterà di dare maggiore forza ai risultati e di definire meglio i campi di applicazione della metodica, che sarà comunque da intendersi non sostitutiva della valutazione multidimensionale del paziente anziano affetto da patologia respiratoria.

In conclusione, l'analisi dell'espirato con naso elettronico può fornire importanti informazioni per la definizione e gestione delle patologie respiratorie, che vanno dalla diagnosi e trattamento delle patologie croniche respiratorie sino alla riduzione dei falsi positivi nello *screening* del tumore del polmone, o alla precoce identificazione delle infezioni respiratorie. La sua facile esecuzione, con minimo sforzo e collaborazione del paziente anche al proprio domicilio, e il basso costo lo rendono particolarmente utile anche nel soggetto anziano.

Bibliografia

- 1) FINAMORE P, PEDONE C, LELLI D, ET AL. *Analysis of volatile organic compounds: an innovative approach to heart failure characterization in older patients*. J Breath Res 2018;12:026007.
- 2) FINAMORE P, PEDONE C, SCARLATA S, ET AL. *Validation of exhaled volatile organic compounds analysis using e-nose as index of COPD severity*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:1441-8.
- 3) VAN DER SCHEE MP, PALMAY R, COWAN JO, TAYLOR DR. *Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling*. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 2013;43:1217-25.
- 4) MACHADO RF, LASKOWSKI D, DEFFENDERFER O, ET AL. *Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1286-91.
- 5) HORVÁTH I, BARNES PJ, LOUKIDES S, ET AL. *A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease*. Eur Respir J 2017;49:1600965.

Paziente post-COVID-19: trattamento riabilitativo e gestione nel *setting* assistenziale

Francesca Chiominto
Roberta Cervini

La gestione riabilitativa del paziente cosiddetto post-COVID-19 ci ha indotto, fin dall'inizio della pandemia, a ricorrere a un protocollo relativamente diverso da quello utilizzato da noi fisioterapisti per le altre tipologie di pazienti.

Setting assistenziale

Vista la non rara possibilità di positiversi di nuovo al tampone, riportata anche dalla letteratura¹, soprattutto nella prima fase della pandemia, abbiamo adottato alcune misure precauzionali.

Anzitutto, abbiamo accettato il trasferimento di questi pazienti nel nostro *setting* assistenziale solo dopo che gli stessi avevano eseguito due tamponi molecolari con esito negativo nelle 48-72 ore precedenti il trasferimento dal reparto per acuti.

I pazienti vengono comunque posti in isolamento o personale o di coorte nei primi 10 giorni del ricovero. Durante tale periodo il trattamento viene eseguito nella stanza di

degenza adeguatamente allestita con il materiale per la fisioterapia che non viene mai spostato fintanto che il paziente non esce dall'isolamento.

Si eseguono al momento del ricovero i test della dispnea mMRC (*Modified British Medical Research Council Questionnaire*) e della qualità della vita CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*) e il *Two Chair Test* per valutare la tolleranza allo sforzo fisico, in seguito ai quali viene stabilito così il protocollo riabilitativo personalizzato.

Trattamento riabilitativo

Il trattamento consiste nel ripristino di un corretto *pattern* respiratorio per gestire i volumi di aria in maniera coordinata con il movimento, esercizi di chinesia attiva degli arti per ristabilire l'articolazione dei vari distretti corporei dopo il prolungato periodo di allettamento, e con la stessa finalità vengono proposti esercizi per il tronco e il rachide cervicale. Qualora il paziente risulti gravemente decondizionato vengono utilizzate elettrostimolazioni per il quadricipite per

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

aiutare la successiva verticalizzazione. Sono stati inseriti esercizi di mobilizzazione selettiva della gabbia toracica per garantire il ripristino della piena capacità polmonare. Gli esercizi di rinforzo muscolare sono proposti nel momento che il paziente tollera, sia per la dispnea che per gli altri parametri, gli esercizi precedentemente elencati. Gli esercizi di coordinazione motoria, gli esercizi per l'equilibrio e un primo ricondizionamento muscolare attraverso l'utilizzo di manovelle e pedivelle vengono svolti in questa prima fase ancora in isolamento in stanza.

Il personale che gestisce il paziente durante questo periodo, utilizza norme di protezione individuale prescritte (camice in TNT, cuffia, occhiali, mascherina FFP2, doppio paio di guanti e calzari) e il paziente è fornito di mascherina chirurgica.

Al termine di questo periodo di 10 giorni viene eseguito un ulteriore tampone molecolare di controllo la cui negatività determina la possibilità di uscire dell'isolamento.

In questa fase si esegue il test del cammino di ingresso (non verificabile all'inizio del ricovero per la segnalata condizione di isolamento), e quindi si prosegue il trattamento riabilitativo in palestra con l'incremento del riallineamento allo sforzo fisico stabilendo il carico di lavoro attraverso il protocollo di Bruce modificato. Per il ricondizionamento fisico viene utilizzato il *treadmill*, il cicloergometro, e l'armoergometro (Figura 1). La cadenza delle sedute è giornaliera. Si completa il trattamento con esercizi di *stretching*.

Casistica

Nel periodo 1° aprile 2020-31 maggio 2021 (14 mesi) abbiamo trattato, seguendo questo protocollo, 144 pazienti (82 M, 62 F), con età media di 72,62 anni, con insufficienza respiratoria dovuta a polmonite interstiziale da SARS-CoV-2.



Figura 1. Paziente post-COVID-19 durante il trattamento riabilitativo.

I pazienti giunti alla nostra osservazione, oltre al notevole decondizionamento dovuto all'allettamento prolungato, erano in gran parte (87%) in ossigenoterapia, qualcuno tramite alti flussi e un numero ridotto in NIV, anche questi peraltro con supplemento di ossigeno. Di tutta la casistica, solo una piccola parte (25%) era già in ossigenoterapia a lungo termine prima del COVID-19: si trattava di soggetti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), fibrosi polmonare e altre patologie respiratorie croniche.

Nel corso del ricovero in riabilitazione, della durata media di circa 4 settimane, i pazienti venivano sottoposti due volte a tampone molecolare, a metà del ciclo e alla dimissione: abbiamo registrato solo 3 casi di ripositivizzazione dopo il primo controllo e nessuno alla dimissione. Il programma riabilitativo comprendeva anzitutto il disallettamento, i cambi di postura e l'adozione di posture terapeutiche (posizione seduta);

successivamente il rinforzo dei muscoli periferici, e il ricondizionamento con ausili specifici (manovelle, pedivelle, cicloergometri e treadmill); in caso di deficit di forza dei muscoli respiratori, veniva associato un allenamento specifico; per i pazienti ipersecretivi venivano privilegiate tecniche disostruttive tramite *device*. I pazienti, infine, venivano seguiti dallo psicologo e dal nutrizionista. Al termine del ciclo abbiamo registrato miglioramenti significativi della tolleranza all'esercizio fisico misurata tramite il test del cammino in 6 minuti (6MWT), il mMRC e il test di qualità della vita, misurata tramite il CCQ. Tutti i 5 pazienti giunti da noi in ventilazione meccanica avevano potuto essere svezziati dalla protesi ventilatoria.

Il dato che ci sembra più interessante è che il 43% di tutta la casistica veniva dimesso in ossigenoterapia a lungo termine (OLT): non solo tutti quelli che la praticavano an-

che prima della malattia, ma anche una notevole percentuale, circa il 25%, di quelli che non erano mai stati in OLT.

Conclusioni

Possiamo concludere che l'approccio riabilitativo in questi malati è sicuro e necessario, perché la malattia lascia spesso esiti invalidanti anche cospicui; vi è inoltre da sottolineare che a volte i tempi concessi dalle attività regolatorie non sono sufficienti per ottenere i massimi risultati possibili, per cui riteniamo che per il futuro modalità di erogazione della riabilitazione alternative o "sequenziali" come la telemedicina, si renderanno necessarie.

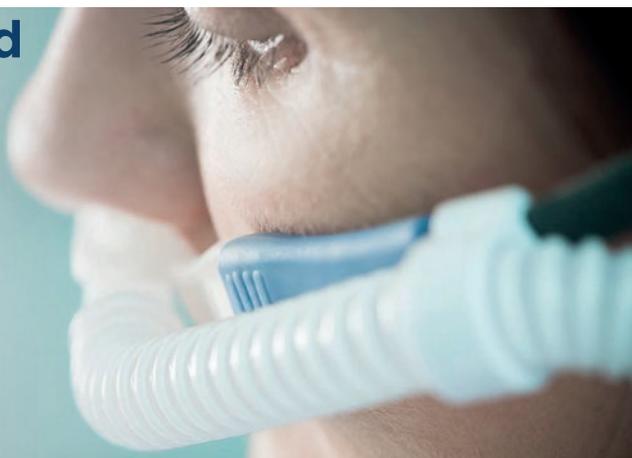
Bibliografia

- 1) LIOTTI FM, MENCHINELLI G, MARCHETTI S, ET AL. *Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results.* JAMA Intern Med 2021;181:702-4.

F&P Optiflow™

F&P AIRVO™ 2

La terapia ad Alto Flusso



50 anni di esperienza nell'umidificazione e riscaldamento dei gas respiratori

www.fphcare.com

Fisher & Paykel
HEALTHCARE

La verità nel pensiero moderno

(Quinta e ultima parte)

Franco M. Zambotto

I termini *moderno* e *modernità* applicati alle discipline filosofiche, come ricordato nelle precedenti trattazioni^{1,2}, fanno riferimento alla Storia della Filosofia dei secoli scorsi, precisamente alla periodizzazione storiografia che va dalla fine del Medioevo alla prima metà del XIX secolo. Oggi, infatti, siamo nella post-modernità che però non ha ancora un nome proprio.

Dopo **Gottfried Wilhelm von Leibniz**, affrontato nella quarta parte², due Autori si collegarono al quadro problematico da lui delineato circa la nozione di verità: Christian Wolff e Alexander Gottfried Baumgarten.

Christian Wolff nacque a Breslavia nel 1679 e morì ad Halle sul Saale nel 1754. Fu allievo di Leibniz a Lipsia.

Secondo la sua elaborazione filosofica la verità consiste nella concordanza del nostro giudizio con l'oggetto conosciuto. Questa è la cosiddetta definizione nominale della verità.

Esiste anche la corrispondente definizione reale della verità che viene definita nel

momento in cui Io, soggetto razionale cosciente, ho la nozione di una data verità e ne dico le caratteristiche determinabili empiricamente. Ossia descrivo il predicato della realtà conosciuta.

Wolff³ è considerato il continuatore delle dottrine di Leibniz anche se nel campo metafisico e speculativo abbandonò la dottrina delle monadi. La sua filosofia sta nel flusso della tradizione delle Università tedesche e formò una "nuova scolastica".

La sua importanza fu didattica, politica e profetica.

Esercì una larga influenza nel pensiero germanico fino alla rivoluzione filosofica kantiana, la quale scosse gli animi dal "sono dogmatico" del razionalismo wolffiano, tutto fondato sul metodo deduttivo e privo di ogni valutazione positiva dell'esperienza, e di ogni altro aspetto della vita dello spirito, al di fuori dell'intelletto astratto. Wolff fu un razionalista puro.

La sua dottrina politica influenzò potentemente Federico II di Prussia. Il bene dello Stato è l'unica legge alla quale deve sotto-

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

stare il sovrano, che altrimenti, in quanto despota illuminato, ha poteri assoluti.

La filosofia di Wolff ebbe larghissima diffusione in Germania e in Italia perché corrispondeva all'esigenza del tempo, e preparava il terreno alle principali idee dell'Illuminismo tedesco, e soprattutto ai suoi motivi di filosofia morale.

Il più illustre dei seguaci della scuola di Wolff⁴ fu **Alexander Gottlieb Baumgarten** (Berlino, 1714 - Francoforte sull'Oder, 1762).

Egli è autore di una *Metaphysica* (1739) che si presenta sostanzialmente come un compendio in mille paragrafi della filosofia di Wolff e fu adottata da Immanuel Kant come manuale per le sue lezioni universitarie. In esso Baumgarten rivendica per la verità una valenza metafisica perché la verità consiste nell'ordine del molteplice nell'unità.

Osserviamo che la nozione di malattia che usiamo ancor oggi può a ben vedere rientrare nella prospettiva baumgarteniana in quanto gli elementi patologici e le loro interazioni sono molteplici e per nessuna patologia completamente conosciuti. Noi in clinica nominiamo questa molteplicità con una etichetta detta diagnosi o categoria nosografica.

La fama di Baumgarten è legata soprattutto all'opera *Aesthetica* (1750-1758), che fa di lui il fondatore dell'Estetica tedesca e uno dei massimi rappresentanti dell'Estetica del Settecento. Il termine "Estetica" è stato introdotto da Baumgarten.

In linea con la tradizione di pensiero inaugurata da Renato Cartesio e arrivata fino a Wolff anche **Immanuel Kant** (Königsberg, 1724-1804)⁵ concepisce la verità come un accordo del processo conoscitivo col suo oggetto precisando che questa sua definizione è puramente nominale



Nicku

come insegnava Wolff. Ne consegue che nessuno può predicare un qualsiasi attributo di oggetto senza prima aver raccolto un insieme di dati intorno a esso e senza prima averli connessi tra loro in un tutto coerente mediante la logica. Ma attenzione perché la logica in sé stessa non coincide con la verità, poiché essa – la logica – è solo un canone di valutazione della realtà oggettiva e non può essere impiegata per produrre conoscenze oggettive.

Per conoscere dunque non resta altra possibilità se non quella di dire che sono gli oggetti a doversi adeguare alle leggi a priori dell'intelletto umano.

Tale modo di pensare la realtà coincide con la formulazione delle ipotesi diagnostiche (le quali altro non sono che leggi a priori) le quali devono essere validate con un insieme di dati oggettivi (alla Galileo diremmo sperimentali) per diventare diagnosi cliniche.

E per decidere se una diagnosi è vera o falsa, direbbe Kant, si deve considerare il giudizio che noi emettiamo. Il giudizio altro non è che la relazione dell'oggetto col

nostro intelletto. La verità o la falsità (la falsità è qui intesa come apparenza dell'oggetto) non stanno nelle cose ma nel nostro giudizio su di esse.

Nel giudicare si deve stare molto attenti alle apparenze perché, insegnava Kant, le apparenze sono una ottima via verso l'errore.

Kant rovescia la prospettiva della conoscenza ed entra in un campo fino ad allora inesplorato: l'idealismo trascendentale. Significa che gli oggetti della intuizione sono reali nello spazio e nel tempo. E siccome lo spazio e il tempo non sono in se stessi cose, ma sono rappresentazioni dello spirito conoscitivo, essi non possono esistere al di fuori del nostro animo.

In parole povere, la verità viene definita così: "la verità è l'accordo del pensiero con sé stesso". Da cui la denominazione di "idealismo trascendentale kantiano". Idealismo, perché le idee sono degli a priori rispetto al reale. Trascendentale perché la conoscenza della verità prescinde dagli oggetti presi per se stessi.

Kant si trova così a pensare la verità come avevano fatto Cartesio, Spinoza e Leibnitz.

Un esempio clinico che rende bene tali idee sono i grafici cartesiani di Fisiopatologia Respiratoria e in grafici dei Laboratori del Sonno. Fenomeni biologici complessi vengono "ridotti a parametri geometrici fluttuanti in funzione del tempo". La Fisiopatologia Respiratoria e la Medicina del Sonno devono molto a Cartesio.

Vi è, tuttavia, una profonda differenza con Cartesio, Spinoza e Leibnitz.

In questi tre Autori la nozione di verità trae origine da un mondo di essenze che ha necessariamente in Dio il suo ultimo riferimento e la sua ultima garanzia.

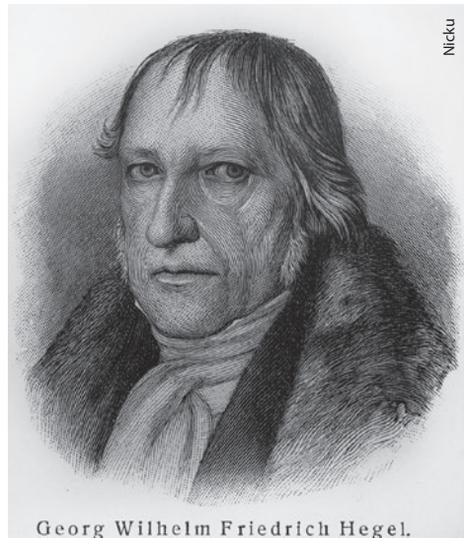
In Kant al posto di Dio troviamo la presunta autosufficienza dell'*Io penso*.

Per Kant il concetto puro di Dio coincide con *la unità assoluta* della condizione di tutti gli oggetti del pensiero generalmente considerati e compresi.

Il paradigma classico della verità raggiunge il suo zenit con **Georg Wilhelm Friedrich Hegel** (Stoccarda, 1770 - Berlino, 1831): la ragione nel corso della storia ha lavorato continuamente in modo dialettico per superare la opposizione fra soggetto e oggetto del pensiero e ora perviene alla perfetta trasparenza di se stessa con se stessa ossia al suo pieno auto-possesto. Si parla pertanto di assolutizzazione della ragione. Hegel raggiunge le vette del razionalismo assoluto.

Su questo punto avviene il distacco dal pensiero di Kant a cui rimprovera di aver detto che la verità riposa sulla realtà sensibile, che i pensieri siano soltanto pensieri, che la ragione "non dia fuori che sogni", che nella rinuncia della ragione a se stessa il concetto di verità va perduto.

Secondo Hegel⁶ solo nel sistema scientifico si risolve la separazione dell'oggetto di studio dalla certezza di sé del soggetto



Georg Wilhelm Friedrich Hegel.

e la verità coincide con questa certezza. Da tutto ciò deriva che la verità trova l'elemento della sua sussistenza solamente nel suo essere concepita dallo scienziato quando predica nel suo linguaggio (sermone scientifico) circa l'oggetto di studio.

Con Hegel si radicalizza la concezione della verità come accordo del pensiero con sé stesso. Il pensiero è colto non solo nella sua capacità di spiegare la realtà (pensiero scientifico), ma anche nella sua capacità di dar conto della intera realtà nella sua ontologia ossia nella sua essenza metafisica (pensiero trascendentale).

Quando si dice che Hegel è caposcuola del razionalismo assoluto si intende dire che la ragione umana attribuisce a se stessa la capacità di spiegare e percepire e intuire l'essenza di tutto il reale. La conoscenza presume di comprendere anche tutto ciò che va oltre alle cose fisiche ossia alla metafisica.

In tal modo Hegel annulla la distinzione fra i quattro paradigmi della filosofia classica: pensiero, realtà, Dio e verità. Con Hegel il pensiero diventa esso stesso divinità.

In seguito iniziò un ridimensionamento della pretesa degli idealisti sia nella portata empirica sia in quella metafisica.

Il ridimensionamento metafisico fu opera di due Autori: **Bernard Bosanquet** (Rock Hall, 1848 - Golders Green, 1923) e **Francis Herbert Bradley** (Clapham, 1846 - Oxford, 1924)⁷. Entrambi rappresentarono il pensiero dell'Idealismo inglese nella seconda metà del XIX secolo.

Il ridimensionamento empirico della nozione idealistica ovvero illuministica di verità fu opera di Guglielmo di Ockham, di Hobbes e di Locke. La posizione di Locke porta a sottolineare che l'accertamento della verità non è mai possibile pur non escludendone la esistenza.

Il contributo finale al ridimensionamento iniziato con l'Idealismo inglese fu portato da Berkeley e Hume. Essi sostengono che la certezza umana è così poco estesa che non supera la comprensione dei dati con cui la realtà si manifesta e ciò rende molto problematica la stessa probabilità di raggiungere la verità tradizionalmente intesa⁸.

Come è facilmente intuibile queste dottrine sulla verità aprono una infinità di problemi nel campo della poliedrica comunicazione medico-paziente:

- ▶ Quando comunicare?
- ▶ In quale setting?
- ▶ Chi deve comunicare?
- ▶ La comunicazione è un fatto individuale o di squadra?
- ▶ Quali parole usare?
- ▶ Si tiene conto della usura semantica delle parole?
- ▶ Come verificare o meglio come certificare la corretta comprensione ossia corrispondenza fra la informazione emessa e la informazione ricevuta?

Bibliografia

- 1) ZAMBOTTO FM. *La verità nel pensiero moderno (Terza parte)*. Pneumorama 2021;27(102):67-70.
- 2) ZAMBOTTO FM. *La verità nel pensiero moderno: Spinoza e Leibnitz (Quarta parte)*. Pneumorama 2021;27(103):68-71.
- 3) WOLFF C. *Philosophia rationalis sive Logica, methodo scientifica pertractata. Praemittitur Discursus praeliminaris de Philosophia in genere*. Francofurti et Lipsiae, 1740.
- 4) BAUMGARTEN AG. *Metaphysica*. Halle 1757, § 89.
- 5) KANT I. *Critica della ragion pura*. 1781, B 85.
- 6) HEGEL GWF. *Die Phänomenologie des Geistes*. 1807.
- 7) BRADLEY FH. *The principles of logic*. Oxford 1922.
- 8) Enciclopedia Filosofica. Vol. 6, Hau-Lam. Milano: Bompiani, 2006.

Viva l'egoismo! L'anima (senza amore) dei *no vax*

Salvatore Lo Bue

Papa Francesco: “Con spirito fraterno, mi unisco a questo messaggio di speranza in un futuro più luminoso. Grazie a Dio e al lavoro di molti, oggi abbiamo vaccini per proteggerci dal COVID-19. Questi danno la speranza di porre fine alla pandemia, ma solo se sono disponibili per tutti e se collaboriamo gli uni con gli altri. Vaccinarsi, con vaccini autorizzati dalle autorità competenti, è un atto di amore. E contribuire a far sì che la maggior parte della gente si vaccini è un atto di amore. Amore per sé stessi, amore per familiari e amici, amore per tutti i popoli. Vaccinarsi è un modo semplice ma profondo di promuovere il bene comune e di prendersi cura gli uni degli altri, specialmente dei più vulnerabili. Chiedo a Dio che ognuno possa contribuire con il suo piccolo granello di sabbia, il suo piccolo gesto di amore. Per quanto piccolo sia, l'amore è sempre grande. Contribuire con questi piccoli gesti per un futuro migliore”¹.

Il Presidente della Repubblica Sergio Mattarella: “La responsabilità comincia da noi, vaccinarsi è un dovere non in obbedienza a un principio astratto ma perché nasce

da una realtà concreta che dimostra che il vaccino è lo strumento più efficace di cui disponiamo per difenderci e per tutelare i più deboli e i più esposti a gravi pericoli. Un atto di amore nei loro confronti, come ha detto pochi giorni fa Papa Francesco”².

Corrado Augias: “La Carta dei diritti dell'uomo dice ‘La libertà consiste nel poter fare tutto ciò che non nuoce ad altri – così l'esercizio dei diritti naturali di ciascun uomo ha come limiti solo quelli che assicurano agli altri membri della società il godimento degli stessi diritti’. Quando esponenti della destra, che tra l'altro si professano cattolici ferventi, rivendicano la libertà degli individui e tuonano contro le possibili imposizioni dello Stato in materia sanitaria, non si rendono conto di negare esattamente il principio liberale in nome del quale pretenderebbero di parlare. La libertà è un bene da condividere, appartiene a ognuno ma deve contemplare anche quella degli altri. Chi rifiuta di vaccinarsi sulla base di ipotetici rischi ai quali si sottoporrebbe, altro non fa che nascondere dietro il velo di un inganno il sostanziale egoismo della sua decisione. Il presidente Mattarella, facendo eco a Papa Francesco, è andato più in là, ha scavalcato il principio liberale della corresponsabilità di fronte a un flagello come il COVID-19,

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

ha aggiunto la dimensione dell'amore. Si può dubitare che in un'epoca in cui gli egoismi (degli individui e delle nazioni) sembrano prevalere, quando si agitano immagini e testi sacri mentre si rivendica l'esclusiva santità del proprio 'Io', un richiamo così 'ingenuo' all'amore possa avere una qualche efficacia. L'uomo di Stato, il *leader* illuminato sa però che il suo dovere è indicare un percorso anche quando è consapevole che non sono molte le probabilità che venga seguito. Questo rende così interessanti le parole di Sergio Mattarella: segnano il confine tra chi ha un'alta visione della politica e chi la umilia facendone esclusivo strumento elettorale³.

Andiamo oltre la contemporaneità. Oltre la sapienza di uomini santi, illuminati e profondi come i sopra citati. Torniamo alla Origine. A uno dei più grandi libri della storia dell'umanità: il *Mahābhārata*, il testo sacro dell'Induismo. Alla storia di Savitri, il corrispettivo della Vergine Maria nella Scrittura indù. Al Dio della morte, Yama, che si appresta a condurre nell'Ade lo sposo, Savitri risponde, seguendolo e mettendo in pericolo sé stessa, con cinque quattro discorsi. Contro la follia di chi ritiene di essere un essere umano negando amore ai suoi simili e non vaccinandosi, così risponde Savitri, la Signora del Dharma, di quel principio sacro che governa l'ordine morale dell'Universo.

Primo principio

***L'amore è il primo principio,
la sola legge dell'anima***

Prima ancora di Antigone, mille anni prima, Savitri ricorda che ci sono leggi scritte da sempre nel cuore degli uomini, che durano eterne, che nessuno ha scritto e che governano la nostra anima. Ma tutte queste leggi hanno un solo nome: Amore. Amore che si realizza in opere di fede e nell'adesione totale alla idea della Vita.

Coloro che rifiutano il vaccino non hanno idea di questa legge eterna del cuore.

*Questa la sola legge, in me scolpita
Eterna e salda. Perché è l'Amore
Il principio al mio vivere prescritto:
Devota sempre ad opere di fede
Venerando i maestri, sempre amando
Ogni vivente.*

Secondo principio

La compagnia dei buoni

La compagnia di coloro i quali sentono e vivono una profonda coscienza morale e sentono germogliare dentro sé i fiori della fratellanza e la bellezza dell'essere Comunità è il sommo bene, quanto di più desiderabile può mostrare la vita. Coloro i quali trovano nella perdita dell'Io la strada maestra della felicità sanno che conservare intatto il proprio Io in ogni circostanza, pensare solo a sé stessi, è un atto immorale e poco umano: perché pensare agli altri è la ragione suprema di vita per salvare anche se stessi, così come l'egoismo è mortale per l'anima.

Coloro che rifiutano di vaccinarsi sono la mala compagnia da evitare. Vivono soltanto nella esaltazione del proprio narcisistico Io, amano solo e stessi, credendosi tutto sono nessuno. Da isolare e giudicare come i senza amore.

*La compagnia dei buoni, perché suole
Il fiore dell'amicizia germogliare
Nell'anima di colui che insieme tiene
L'amore e la virtù. Il conversare
Coi saggi mai non resta senza frutto.
E coi saggi sia dolce ritrovare
Nell'ordine divino ogni diletto.*

Terzo Principio

La verità è l'amore di tutti i viventi

Coloro che non intendono rispondere al dovere della vaccinazione ritengono la



propria opinione unica, sola verità da seguire. Non hanno idea di che cosa significhi l'altro, non hanno idea di che sia bene. Si fidano solo dei loro pensieri. Sanno soltanto riflettersi nello stagno della propria anima senza amore. Perché una cosa è certo: sono solo miseramente dei viventi che temono la morte, non degli esseri umani che sentono la comune origine divina.

*Il saggio non si affida alla sua mente
Soltanto. Ma ai sapienti egli si affida
Per conoscere cosa è la Verità.
Soltanto allora l'anima si fida
Dei suoi pensieri: allora scoprirà
Che di ogni cosa amore è fondamento:
amore verso tutte le creature,
amore prima luce, amore il vento
che soffia sulla terra del tuo cuore.*

Quarto principio

Il dono di sé

Per essere degni della umanità di cui tante volte vanamente parliamo, dobbiamo seguire una legge che dura da sempre:

- a) avere il cuore sempre rivolto al bene (chi rifiuta il vaccino pensa solo al bene di sé);
- b) essere sempre disposto a dare (chi rifiuta il vaccino vuole dare solo tutto a sé stesso);
- c) chi questa legge rispetta è disposto ad amare anche i nemici, con il fuoco del suo amore (chi rifiuta il vaccino implacabilmente odia tutti coloro che la pensano diversamente e per nessun motivo cederà all'amore verso il suo prossimo).

*Impone una legge eterna e santa
Che con cuore benevolo e sincero
Sempre disposto a dare, ogni vivente
Dal pensiero proceda alle sue opere.
D'ire funeste il mondo si alimenta
Ma anche ai nemici i buoni sanno dare
Del loro amore l'impetuoso fuoco.*

Quinto principio

Solo con l'amore si vince la morte

Il dovere è l'unica forma di Libertà.

Lasciamo dunque alla tristezza del loro pensare coloro i quali, per misero e calcolato egoismo, mettono in pericolo la vita dei

loro simili e dei loro cari. L'egoismo non si può estirpare. L'egoismo dà sicurezza. Onnipotenti e assai poco beati coloro i quali antepongono sé stessi al bene del prossimo e della Comunità. Conosceranno solo la solitudine di chi vive senza più amore nell'anima.

*La volontà del bene eterna regge
L'anima e mai si muta e mai si stanca.
Conversare con i buoni mai manca
Di dare frutto: e contro ogni paura
È l'anima dei buoni già formata.
Forti di verità, muovono il sole,
sono la via del tempo che è passato,
sono la via del tempo che ora viene,
il loro cuore la costanza tiene
nell'amore che è la sola nobiltà.
Questo modo di vivere seguendo,*

*dalle più alte anime seguito,
agiscono soltanto per il bene
nessuna ricompensa mai chiedendo.
Non sono cose vane onore e bene,
mai la grazia dei buoni cade invano.
Chi custodisce il bene nel suo cuore
È dei buoni il più forte difensore!*

Bibliografia

- 1) La Santa Sede. Videomessaggio del Santo Padre Francesco ai popoli sulla campagna di vaccinazione contro il COVID-19. Bollettino della Sala Stampa della Santa Sede, 18 agosto 2021.
- 2) Presidenza della Repubblica. Il Presidente della Repubblica, Sergio Mattarella, interviene alla sessione di apertura del Meeting per l'amicizia tra i Popoli. Palazzo del Quirinale 20 agosto 2021.
- 3) AUGIAS C. Mattarella sui vaccini e la prevalenza del "noi". La Repubblica, 20 agosto 2021.

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

Terapia ad alto flusso nasale umidificato Optiflow™ al domicilio

Fisher & Paykel Healthcare ha sviluppato e promosso la terapia **Optiflow™** per pazienti in respiro spontaneo, mediante la somministrazione di alti flussi umidificati e riscaldati.

Il **myAIRVO™ 2** è un umidificatore con generatore di flusso integrato specificatamente studiato per l'utilizzo domiciliare, che affianca il dispositivo **AIRVO™ 2** studiato per l'impiego ospedaliero e consentire la continuità terapeutica per il paziente dall'ospedale al proprio domicilio.

La terapia ad alto flusso nasale umidificato Optiflow™ trova oggi applicazione per il trattamento dei pazienti affetti da BPCO con insufficienza ipossiémica cronica trattati al domicilio con ossigenoterapia a lungo termine (LTOT)¹.

Il duplice obiettivo per la gestione clinica di pazienti con BPCO ipossiémica è il seguente:

- migliorare gli *outcome* dei pazienti, per esempio riducendo le frequenti riacutizzazioni tipiche della patologia;
- ridurre il tasso di riospedalizzazione dei pazienti BPCO con insufficienza respiratoria ipossiémica trattati al domicilio in LOLT.

Le recenti pubblicazioni sulla gestione dei pazienti BPCO al domicilio, le osservazioni cliniche pubblicate sull'impiego della terapia ad alto flusso nasale umidificato, indicano che:

- la terapia ad alto flusso nasale deve essere considerato un trattamento complementare per i pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria ipossiémica cronica trattati al domicilio con LTOT¹.
- l'utilizzo dell'NHF e dell'umidificazione attiva riduce il numero delle riacutizzazioni in questo tipo di pazienti oltre a ridurre il numero dei giorni di riacutizzazione^{1,2}.
- l'utilizzo a lungo termine migliora la qualità di vita dei pazienti¹⁻⁴.
- l'utilizzo a lungo termine riduce l'ipercapnia^{3,4}.



- l'utilizzo dell'NHF domiciliare sia economicamente conveniente per i pazienti affetti da BPCO grazie e insufficienza respiratoria cronica rispetto alle normali pratiche di trattamento⁵.

Ulteriori informazioni al nostro indirizzo:

www.fphcare.com.

Fisher & Paykel Healthcare SAS

servizio.clienti@fphcare.it

Tel. 06 78392939

www.fphcare.com

Bibliografia

- 1) STORGAARD LH, HOCKEY HU, LAURSEN BS, LAURSEN BS. *Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:1195-205.
- 2) REA H, MCAULEY S, JAYARAM L, ET AL. *The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease*. Respir Med 2010;104:525-33.
- 3) NAGATA K, KIKUCHI T, HORIE T, ET AL. *Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. A multicenter randomized crossover trial*. Ann Am Thorac Soc 2018;15:432-9.
- 4) BRAUNLICH J, DELLWEG D, BASTIAN A, ET AL. *Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:1411-21.
- 5) SØRENSEN SS, STORGAARD LH, WEINREICH UM. *Cost-effectiveness of domiciliary high flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic respiratory failure*. CEOR 2021;13:553-64.

Tred Medical vicina agli Specialisti in Pneumologia e Allergologia



FISIOCHAMBER VISION PLUS

ATOMIX SPRAY

ATOMIX WAVE

Tred S.r.l., azienda italiana produttrice e distributrice di dispositivi medici in ambito respiratorio, sin dall'inizio della sua attività (2012), si è caratterizzata per aver scelto i Medici Specialisti come soggetto centrale nella filiera decisionale che determina l'acquisto di un dispositivo medico. La valutazione diretta di un prodotto permette al Medico di poter consigliare in piena coscienza il dispositivo più consono alle esigenze terapeutiche del proprio paziente.

Abbiamo scelto di diventare inserzionisti della rivista *Pneumorama*, per iniziare a farci conoscere alla classe di Specialisti in Pneumologia e Allergologia, dopo esserci affermati come azienda leader in ambito pediatrico.

Siamo consapevoli di quanto gli Pneumologi siano stati e sono tuttora in prima linea nell'affrontare la complicata sfida alla pandemia da COVID-19, e rispettosi della loro attività, comprendiamo come in questo momento la visita di un Informatore Scientifico possa

non essere prioritaria o sia comunque più difficile prestare la dovuta attenzione; abbiamo così attivato un servizio di consegna diretta della campionatura dei nostri prodotti della linea **Igiene Nasale** e della linea **Spacers**. Sarà sufficiente inviare una mail a: info@tredmedical.com, indicando l'indirizzo presso cui ricevere i prodotti indicati in figura, in modo da riceverli nel giro di pochi giorni lavorativi.

Vogliamo così poter essere a Voi VICINI nel far conoscere la validità dei prodotti... ma LONTANI dall'intralcio lo svolgimento delle Vostre attività, in un periodo in cui per tutti la *routine* lavorativa è complicata da tanti fattori.

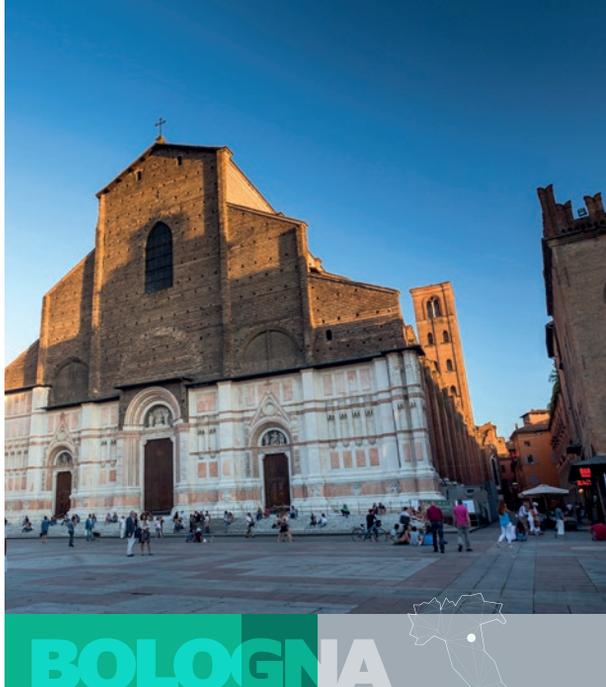
Francesco Capomagi

Amm.re delegato Tred S.r.l.

Mobile: +39 3348173977

fcapomagi@tredmedical.com

www.tredmedical.com



Perchè partecipare

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



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



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



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



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



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

Seguici sui canali social

#CHESTCongress2022



@accpchest



@accpchest



American College
of Chest Physicians



SCOPRI
BOLOGNA

Partecipa al
Congresso CHEST 2022



La scienza e la vita di tutti i giorni non possono e non debbono essere separate

Rosalind Elsie Franklin



La conoscenza che la scienza produce è il fondamento delle nostre competenze e il fine ultimo delle nostre azioni future

Visita la sezione Editoria del sito www.sintexservizi.it

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

