



7 **Macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine: applicazioni pratiche nelle patologie respiratorie croniche**

D. Negri, A. Tagliabue, F. Luppi, P. Faverio

22 **La sclerosi sistemica e l'interessamento polmonare**

C. Iannone, A. Minniti, G. Armentaro, N. Del Papa

27 **Nuove prospettive terapeutiche per la cura dell'asma grave T2**

N. Grassi

43 **Fibrillazione atriale e apnea ostruttiva del sonno: una omissione nelle linee guida**

G.L. Botto, F.L. Canevese

46 **Il trapianto di polmone, indicazioni e procedure nel paziente geriatrico**

P. Solidoro, C. Albera



PROGETTI ORIGINALI SUL MANAGEMENT DEL PAZIENTE PNEUMOLOGICO FINALIZZATI AL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DELLE CURE BANDO AIPO-ITS

AREE OGGETTO DEL BANDO

Asma Grave

- 1) Ruolo dei *biomarkers* nella diagnosi e gestione dell'Asma Grave
- 2) Remissione in Asma Grave e possibili *score* per la sua valutazione
- 3) *Artificial Intelligence* e *Machine Learning*: applicazioni in Asma Grave
- 4) Gestione e ottimizzazione del percorso del paziente in Asma Grave

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

- 1) Meccanismi e fattori di impatto della BPCO sul rischio cardiovascolare
- 2) Intervento precoce in BPCO e benefici a medio-lungo termine
- 3) Tosse cronica e impatto sulla BPCO e riacutizzazioni
- 4) Identificazione dei predittori di progressione della BPCO, eventi cardiovascolari, mortalità

PREMI E TEMPISTICHE

PRESENTAZIONE - 1 Ottobre 2022 - 12 Marzo 2023

Gli Autori potranno sottoporre il loro Progetto nelle modalità pubblicate su www.bando2022.pneumologi.it

VALUTAZIONE - 13 Marzo - 31 Marzo 2023

I contributi saranno valutati da una Giuria Nazionale di Esperti che stilerà la classifica dei 10 migliori Progetti originali.

PREMIAZIONE - 5 - 6 Maggio 2023

Gli Autori dei 10 migliori Progetti originali selezionati saranno chiamati a partecipare al Meeting di Premiazione, durante il quale la Giuria premierà i 2 progetti migliori individuati:

1° premio - Valore 20.000,00 euro

2° premio - Valore 10.000,00 euro

CONTATTI



Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO
Tel. +39 02 6679041 r.a.
bando2022@pneumologi.it

MAGGIORI INFORMAZIONI
www.bando2022.pneumologi.it



Bando realizzato con
il contributo incondizionato di

AstraZeneca 

Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 109 | Inverno 2022

Direttore Responsabile | Giuseppe Insalaco (PA)

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

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

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

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

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

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

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

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

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

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

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

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale.

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

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

Chiuso in Redazione nel mese di gennaio 2023

www.sintexservizi.it



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Rinowash

doccia nasale micronizzata
per il trattamento delle alte vie aeree
disponibile in due versioni

rinowash



**Collegabile a tutti
gli aerosol
a pistone**

- leggero e silenzioso
- terminale morbido in silicone
- adatto a tutte le età
- semplice da usare

rinowashEgo

NEW Portatile
Batteria
ricaricabile



● fino a **20** utilizzi
con una ricarica



RinoAPP

Ideata per migliorare la compliance
dei pazienti più piccoli è disponibile
gratuitamente con Rinowash.

Stessa efficacia.
Più autonomia nella terapia.

Leggere attentamente il foglio illustrativo.
Dispositivi medici CE.

Air Liquide
HEALTHCARE

EDITORIALE	Duemilaventitré e la possibilità necessaria G. Insalaco	5
MALATTIE INFETTIVE	Macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine: applicazioni pratiche nelle patologie respiratorie croniche D. Negri, A. Tagliabue, F. Luppi, P. Faverio	7
MEDICINA INTERNA	Long-COVID: non solo polmone (Prima parte) A. Sacchetta	11
RADIOLOGIA ED ECOGRAFIA	Ecografia muscoloscheletrica e studio del torace Note tecniche e suggerimenti S. Galletti, C. Cinti	14
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	Aderenza al trattamento con CPAP in pazienti OSA: strategie di supporto e intervento E. Morrone	18
MALATTIE RARE DEL POLMONE	La sclerosi sistemica e l'interessamento polmonare C. Iannone, A. Minniti, G. Armentaro, N. Del Papa	22
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Nuove prospettive terapeutiche per la cura dell'asma grave T2 N. Grassi	27
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Interazioni cuore-polmone nel paziente in ventilazione meccanica E. Sappino, I. Giancola, S. Bassini	31
PEDIATRIA	Novità dal XXVI Congresso SIMRI G. F. Parisi, S. Leonardi, S. La Grutta	36
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA	Esofagite eosinofila, un nuovo membro nella marcia atopica S. Nicolosi, J.W. Schroeder	40
CARDIOLOGIA	Fibrillazione atriale e apnea ostruttiva nel sonno: una omissione nelle linee guida G.L. Botto, F.L. Canevese	43
GERIATRIA	Il trapianto di polmone, indicazioni e procedure nel paziente geriatrico P. Solidoro, C. Albera	46
NOTE DI BIOETICA	Uno sguardo inusuale su morte, suicidio assistito ed eutanasia (Prima parte) F.M. Zambotto	53
OLTRE IL RESPIRO	La via dello yoga (Prima parte) S. Lo Bue	57
#INNOVAZIONELETTROMEDICALE	La terapia per le alte vie ovunque e in ogni contesto con Rinowash Ego	60



LA CURA DELLA BPCO ATTRAVERSO IL TELEMONITORAGGIO

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

TELEMONITORAGGIO

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



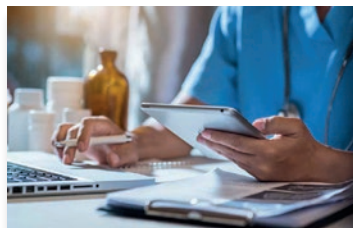
Dispositivo medico certificato*
specifico per la BPCO

VISITA IL SITO
www.telemonitoraggio.aiponet.it

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

I VANTAGGI PER IL MEDICO E LA STRUTTURA

**prevenzione
controllo
aderenza**



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



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

Approvato da



Duemilaventitré e la possibilità necessaria

Giuseppe Insalaco

Sono trascorsi due anni da Direttore della redazione della Nostra rivista *Pneumorama*, dagli orizzonti scientifici sempre più ampi. Grazie a tutti per l'impegno e la passione costante nella comunicazione scientifica, nella selezione delle informazioni, nella condivisione di nuovi modelli organizzativi e operativi, futuro della Medicina e della sanità.

Forse spinti dall'emergenza mondiale, adesso 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.

Un nuovo anno volge a iniziare, ricco di progetti, programmazioni, propositi.

Auguro a tutti Voi le più belle pagine da scrivere!

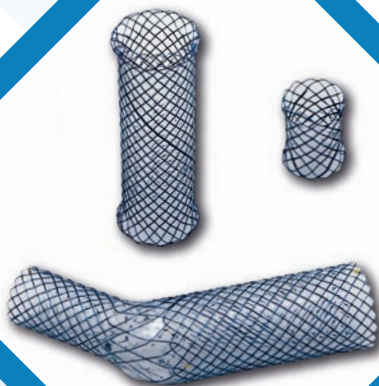
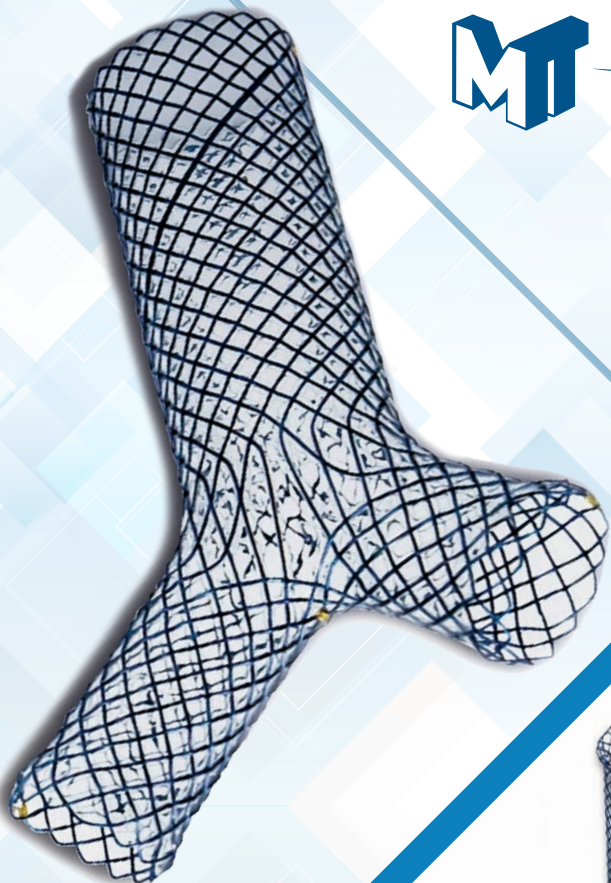
Cominciate col fare ciò che è necessario, poi ciò che è possibile. E all'improvviso vi sorprenderete a fare l'impossibile (San Francesco d'Assisi).

Medicina del Sonno, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Farmacologia Traslazionale (IFT), Palermo, giuseppe.insalaco@ift.cnr.it

In questo numero sono approfondite tematiche riguardanti le applicazioni pratiche dei macrolidi a basso dosaggio nelle patologie respiratorie croniche, la sclerosi sistemica e l'interessamento polmonare, nuove prospettive terapeutiche per la cura dell'asma grave T2, interazioni cuore-polmone nel paziente in ventilazione meccanica. Verrà fatta, inoltre, un po' di chiarezza sul Long-COVID. Ancora, note tecniche e suggerimenti nella ecografia muscoloscheletrica. Nell'ambito di una personalizzazione della terapia, importante il contributo dedicato alle strategie di supporto e intervento nell'aderenza al trattamento con CPAP in pazienti OSA e il contributo dedicato alle linee guida internazionali per la fibrillazione atriale e le apnee ostruttive. Altri argomenti di grande interesse sono l'esofagite eosinofila, le indicazioni e procedure nel paziente geriatrico per il trapianto di polmone. Nell'ambito della Pediatria vengono riportate le principali Novità del XXVI Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI). Sempre stimolante lo spazio su *Note di bioetica* che lancia uno sguardo inusuale su morte, suicidio assistito ed eutanasia. Concludiamo con lo spazio *Oltre il respiro* dedicato allo yoga come ricetta contemporanea per abbattere e vincere l'ansia di vivere.



MICRO-TECHTM
ENDOSCOPY



INNOVA
medica SPA

Viale Europa, 78 - 20047 Cusago, Milano (ITALIA)

Tel. +39 02 90 39 201, Fax +39 02 90 39 4211

info@innovamedica.com - www.innovamedica.com

Macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine: applicazioni pratiche nelle patologie respiratorie croniche

Davide Negri
Alessandro Tagliabue
Fabrizio Luppi
Paola Faverio

Introduzione e meccanismo immunoregolatore dei macrolidi

L'importante sintomatologia e l'alto tasso di riacutizzazioni nelle malattie respiratorie croniche hanno favorito ricerche focalizzate allo sviluppo di terapie efficaci, che permettano di prevenire le esacerbazioni acute, e alla diminuzione del danno polmonare per migliorare la prognosi e la qualità della vita dei pazienti.

I macrolidi sono una classe di antibiotici batteriostatici che agiscono prevalentemente contro batteri Gram-positivi e atipici.

I primi studi sull'utilizzo dei macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine furono effettuati dopo aver osservato una notevole riduzione del tasso di mortalità nei pazienti con polmonite acquisita in comunità empiricamente trattati con macrolidi, nonostante successivo isolamento agli esami colturali di batteri Gram-negativi (come

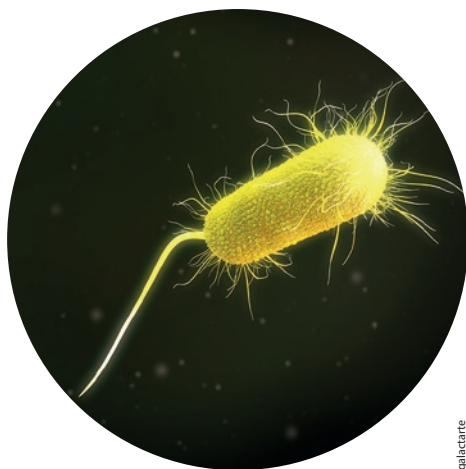
Pseudomonas aeruginosa), teoricamente non sensibili all'attività del macrolide. Studi successivi dimostrarono che i macrolidi, anche utilizzati a dosaggi inferiori rispetto alla soglia antibatterica necessaria nell'infezione acuta, possiedono un notevole effetto antinfiammatorio: le esacerbazioni di malattia risultavano diminuite del 30-60% soprattutto nelle patologie caratterizzate da infiammazione neutrofila.

I principali effetti del macrolide a basso dosaggio e a lungo termine che sono stati osservati sono: attività immunomodulante, miglioramento della funzionalità di *clearance* bronchiale e riduzione della virulenza batterica¹.

L'azione immunomodulante è quella che a oggi è stata maggiormente studiata. Attraverso la regolazione dell'attività citochinica che coinvolge le funzioni leucocitarie e i meccanismi apoptotici si ottiene una più efficiente risposta all'infezione con riduzione dei meccanismi di iperinfiammazione e iperimmunità, responsabili di danno polmonare, senza alterare l'attività

U.O.C. Pneumologia, Ospedale "San Gerardo", ASST Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano
paola.faverio@gmail.com

antimicrobica. Le linee cellulari più coinvolte sono soprattutto quelle di macrofagi, neutrofili e linfociti. Nei neutrofili si è osservata una riduzione importante della produzione di IL-8, coinvolta nell'amplificazione dell'attività infiammatoria dei neutrofili stessi e nella promozione dell'attività chemotattica: questo effetto riduce la mobilitazione delle cellule infiammatorie e la sintesi di molecole di adesione delle cellule epiteliali, inibendo la traslocazione leucocitaria. Nei macrofagi risulta ridotta la secrezione di IL-1 β , IL-6 e di TNF- α che, congiuntamente alla riduzione di produzione di metalloproteinasi, ROS ed elastasi da parte di fibroblasti, promuove un'azione anti-elastotica riducendo danni e rimodellamenti polmonari tipici delle malattie infiammatorie croniche. Sono stati dimostrati, inoltre, un incremento dell'attività fagocitica dei macrofagi e l'induzione di apoptosi di neutrofili e linfociti CD8+. Recentemente, durante l'emergenza COVID-19, è stato testato l'effetto immunomodulante anche dal punto di vista dell'infezione virale analizzando l'associazione tra azitromicina e idrossiclorochina, in assenza tuttavia di evidenze di beneficio.



galactate

Ad accompagnare gli effetti dell'immunomodulazione sui bronchi si è dimostrata la riduzione del volume di secrezioni e il miglioramento dell'attività mucociliare: la claritromicina migliora il trasporto ciliare delle secrezioni durante l'infezione batterica, mentre l'eritromicina riduce la quantità di muco anche in assenza di infezione. I meccanismi fisiologici che garantiscono la pulizia bronchiale rimangono inalterati ma l'ottimizzazione della secrezione e del trasporto garantiscono una miglior *clearance* polmonare e riducono quindi la formazione di terreni di coltura per la proliferazione batterica.

Oltre alle azioni esercitate nel paziente, sono state mostrate attività anche nella riduzione della virulenza batterica. Studi *in vitro* hanno mostrato come in *P. aeruginosa* si abbia inibizione della motilità dei flagelli, della capacità adesiva alla membrana basale e della formazione del *biofilm*, un meccanismo protettivo del batterio che ne garantisce l'isolamento meccanico nei confronti di molti antibiotici. Studi condotti in pazienti con bronchiectasie non da fibrosi cistica hanno mostrato, inoltre, una minor efficacia del *quorum sensing*, un pro-



CDC/Janice Haney Carr



cesso di comunicazione interbatterica che intensifica la densità cellulare e permette la genesi del *biofilm*.

Studi più recenti stanno, inoltre, analizzando l'influenza dei macrolidi sul microbioma polmonare e sulla selezione da parte di questi antibiotici dei batteri normalmente residenti a livello polmonare dei soggetti sani.

Applicazioni pratiche nelle patologie croniche

Nei pazienti asmatici, l'utilizzo dei macrolidi può essere preso in considerazione per i pazienti adulti con asma sintomatico-persistente nonostante la terapia massimalizzata con ICS-LABA ad alte dosi. Lo studio AMAZES² ha mostrato come nei pazienti in trattamento con azitromicina 3 volte a settimana per 48 settimane il numero di riacutizzazioni diminuiva e migliorava la qualità di vita in entrambi i principali fenotipi asmatici, eosinofilo e non eosinofilo. L'effetto immunomodulatore coinvolge, infatti, anche eosinofili e basofili che riducono la trascrizione del gene IL-5 e l'attività di mTOR, coinvolto nella differenziazione eosinofila e nell'infiammazione allergica.

Le riacutizzazioni bronchitiche sono eventi cruciali nella gestione della Broncop-

neumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che hanno un impatto negativo sulla prognosi e sul decorso naturale della malattia. Nello studio COLUMBUS³, nei pazienti BPCO frequenti riacutizzatori, il trattamento di mantenimento con azitromicina 3 volte a settimana per 12 mesi ha ridotto, rispetto a placebo, il tasso di esacerbazione e negli studi sull'escreato si sono osservati riduzione della colonizzazione batterica e minor probabilità di isolamento di patogeni macrolide-resistenti.

Nei pazienti con bronchiectasie la permanente dilatazione di bronchi e bronchioli porta a danno epiteliale, disfunzione ciliare e accumulo di secrezioni. La colonizzazione batterica associata predispone lo sviluppo di infiammazione e infezione cronica delle basse vie aeree, con progressivo decadimento della funzionalità polmonare, riduzione della qualità di vita e aumento della mortalità. Da una *review* sistematica⁴ dei maggiori studi in merito si evince come il trattamento con macrolidi per almeno 6 mesi sia efficace nel ridurre in maniera significativa l'incidenza di esacerbazioni. Questo traguardo può migliorare significativamente la funzione polmonare e la qualità di vita. Si è ottenuta inoltre una riduzione di produzione di espettorato, senza una differenza statisticamente signifi-

ficativa nel numero di pazienti con esame colturale dell'escreato positivo per *P. aeruginosa* a fine trattamento. D'altro canto si è osservata una significativa diminuzione del tasso di riacutizzazioni anche nei pazienti con esame colturale dell'espettorato positivo per *P. aeruginosa* all'arruolamento.

Negli studi sulle interstiziopatie, la ricerca si è principalmente focalizzata su tre aree, come riportato dalla *review* di Faverio e coll.⁵. I macrolidi hanno mostrato alcuni risultati promettenti nei modelli cellulari e come agenti antifibrotici, promuovendo l'autofagia e la *clearance* degli aggregati proteici intracellulari e agendo come regolatori dell'omeostasi del surfattante. L'effetto immunomodulatore dei macrolidi è stato sfruttato come agente risparmiatore di corticosteroidi sistemici nel trattamento dei casi di polmonite organizzativa sia nei casi lievi che come seconda linea nei pazienti con scarsa tolleranza agli steroidi o in caso di fallimento terapeutico. Sono, inoltre, oggetto di studio il possibile ruolo dei macrolidi come modulatori del microbiota polmonare e l'interazione ospite-microbiota: nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica è stato dimostrato che i cambiamenti nel microbiota sono associati alla progressione di malattia, evento ridotto dal trattamento con macrolidi. Tuttavia, sono ancora pochi gli studi randomizzati controllati significativi sull'efficacia dei macrolidi nelle pneumopatie infiltrative diffuse.

Complicanze e conclusioni

Risulta evidente come gli effetti dei macrolidi in pazienti con patologie polmonari croniche accuratamente selezionati porti a un beneficio clinico maggiore rispetto al placebo. Nonostante le grandi potenzialità di questi farmaci, non è ancora tuttavia pos-

sibile utilizzare i macrolidi a oggi esistenti in tutti i pazienti. Tra gli effetti collaterali sono presenti, infatti, compromissioni uditive, disturbi gastrointestinali, nonché allungamento del QT cardiaco con possibile genesi di aritmie. È importante ricordare, inoltre, che il trattamento con macrolidi a lungo termine potrebbe facilitare lo sviluppo di antibiotico resistenza, ma non sono ancora disponibili sufficienti studi per definire la reale entità del problema in tutti i sottogruppi di pazienti con patologie polmonari croniche.

Bibliografia

- 1) DEL PRATO B. *Macrolidi: tra effetto immunomodulatore e antibatterico*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2017;32:236-41.
- 2) GIBSON PG, YANG IA, UPHAM JW, ET AL. *Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2017;390:659-68.
- 3) UZUN S, DJAMIN RS, KLUYTMANS JA, ET AL. *Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med 2014;2:361-8.
- 4) SHI Z-L, PENG H, HU XW, HU JG. *Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review*. Pulm Pharmacol Ther 2014;28:171-8.
- 5) FAVERIO P, BINI F, VAGHI A, PESCI A. *Long-term macrolides in diffuse interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev 2017;26:170082.

Long-COVID: non solo polmone

(Prima parte)

Antonio Sacchetta

Il termine “long-COVID” (LC) nasce su Twitter, fuori dall’ambito scientifico, coniato da un paziente nella primavera 2020, ma ormai identifica una tra le sindromi cliniche che ci stanno maggiormente coinvolgendo, anche codificato nella versione 10 dell’International Classification of Diseases (ICD-10). Negli Stati Uniti i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno definito le “condizioni post-COVID” come una vasta gamma di sintomi, presenti 4 o più settimane dopo la prima infezione, che includono il LC (sintomi che durano settimane o mesi) e la sindrome persistente post-COVID, mentre per l’Organizzazione Mondiale della Sanità il LC è la “persistenza dei sintomi di solito oltre i 3 mesi di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, della durata di almeno 2 mesi e non spiegata da diagnosi alternative”. Il nostro Istituto Superiore di Sanità, già in un rapporto del 1° luglio 2021, comprende nella definizione sia la forma sintomatica persistente che la sindrome post-COVID. La prevalen-

za varia secondo i dati pubblicati e oscilla dal 3 al 15% *sensu stricto*, ma dal 31 al 69% dei pazienti soffre di “*post-acute sequelae of COVID-19* (PASC)”¹. Maggiore è la proporzione nel sesso femminile, nei più anziani (ma non in tutte le casistiche), in coloro che hanno avuto una forma grave in fase acuta e con comorbidità già presenti all’esordio, soprattutto obesità e diabete mellito, mentre fattori protettivi sono buon livello socio-economico ed essere operatore sanitario. Ma anche nei soggetti che non sono stati ospedalizzati, con quadro clinico acuto paucisintomatico, il LC è documentato e presente in studi osservazionali². La durata stimata del *cluster* dei sintomi di LG è stata 9,0 mesi (95% UI, 7,0-12,0 mesi) negli ospedalizzati e 4,0 mesi (95% UI, 3,6-4,6 mesi) fra i non ospedalizzati. Se identificassimo i fattori di rischio o dei biomarcatori per il LC potremmo concentrare il nostro supporto clinico su tale popolazione. Perché alcune persone sono più soggette? Coloro che avevano avuto più di cinque sintomi durante la prima settimana di malattia avevano 3,5 volte la probabilità di sviluppare LC, rispetto a coloro che avevano avuto meno sintomi³. Coloro che avevano

una carica virale maggiore durante le prime fasi dell'infezione erano più pronti a sviluppare sintomi persistenti. Bassi livelli di IgM erano più comuni tra chi ha sviluppato LG rispetto a coloro che sono guariti rapidamente. Combinando queste informazioni con l'età dei pazienti – e se erano asmatici – possiamo avere la possibilità di identificare chi ha un rischio moderato, alto o molto alto di sviluppare continui sintomi di COVID-19. Anche una pregressa infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), che infetta ca. il 90% della popolazione e solitamente persiste in forma inattiva, se riattivata precocemente dall'infezione da SARS-CoV-2, è associata in modo significativo allo sviluppo di sintomi persistenti. Oggigiorno studiamo molto il microbioma intestinale, un organo immunitario incredibile, così si è visto che alterazioni nella varietà e nel volume dei batteri residenti durante la fase iniziale dell'infezione porta ad avere un rischio maggiore di avere sintomi a sei mesi o più. Ulteriori studi sono necessari per capire se la modulazione di questi microbi possa facilitare il recupero dal LC. Una recente ricerca pubblicata su *The Lancet Infectious Diseases* e dati pubblicati dall'Office for Na-

tional Statistics britannico hanno suggerito che il rischio di avere sintomi per più di un mese era dimezzato dall'aver completato un ciclo vaccinale. Vi è poi uno studio in corso di pubblicazione della Veterans Health Administration, la rete assistenziale più ampia negli U.S.A., che guarda agli effetti a lungo termine dell'antivirale orale nirmatrelvir che ha interazioni negative con molti farmaci. Il nirmatrelvir blocca la replicazione del virus inibendo le sue maggiori proteasi, così da ridurre la probabilità che il virus crei un *reservoir* o lasci particelle *remnants* dietro di sé: a 90 giorni si è avuta la riduzione di morte del 48% e del 30% delle ospedalizzazioni ed è il primo studio che guarda agli effetti a lungo termine di questo antivirale⁴. Dato importante da sottolineare è che non vi sono state differenze, nella popolazione dello studio, sullo stato vaccinale né tra i due sessi. Sebbene l'età media fosse 65 anni, il beneficio per i pazienti < 60 anni era pari a quello nei > 70 anni e anche il numero di comorbidità all'arruolamento non ne ha influenzato i benefici.

Esistono poi dei marcatori misurabili collegabili al rischio LC? Il proteoma dei soggetti infettati e poi guariti dal CO-





VID-19 si modifica per almeno 6 settimane, ma i pazienti che sviluppano LG hanno una combinazione specifica di proteine nel sangue già presente prima dell'infezione⁵. Attualmente queste analisi non sono disponibili su larga scala e devono ancora essere compresi i meccanismi che collegano l'espressione di certe proteine allo sviluppo del LC. Un altro aspetto bioumorale studiato riguarda i livelli di cortisolo, che nei soggetti affetti da LC sono a livelli più bassi rispetto alla popolazione sana. Le basse concentrazioni di questo noto immunomodulatore nel sangue dei LC possono spiegare, per esempio, l'infiammazione cronica, il dolore e l'affaticamento. In una percentuale di pazienti affetti da LC i linfociti T sono "esausti", cioè non più capaci di attaccare altri patogeni. L'esaurimento dei linfociti T è un meccanismo di sicurezza messo in atto dal nostro sistema immunitario per evitare che attacchino il *self* e spesso è conseguenza della riattivazione virale. Un sistema immunitario che combatte attivamente un patogeno crea infiammazione locale e sistemica e i bassi livelli di cortisolo alimentano tutto il mec-

canismo. Il LC resta comunque una sindrome complessa, sulla cui fisiopatologia si fanno varie ipotesi: persistenza virale, danno endoteliale, infiammazione cronica, risposta autoimmune e i dati che vengono accumulati finora evidenziano meccanismi fra loro sinergici. La persistenza virale per esempio potrebbe determinare, attraverso un annidamento del germe in alcune parti dell'organismo (l'intestino?), un'infiammazione cronica con cui l'infezione da SARS-CoV-2 altera il sistema immunitario dell'ospite, che reagisce alla fine contro se stesso, come nelle malattie autoimmunitarie. Che il danno endoteliale sia importante già dalla fase acuta lo sappiamo fin dall'esordio della pandemia, con l'aumento degli eventi trombotici venosi e arteriosi, attraverso la formazione di microcoaguli. Rimangono inevase ancora molte domande: i pazienti affetti da LC esprimono poco cortisolo a causa del virus? Il cortisolo è causa o conseguenza? Perché il trattamento con steroidi non migliora i sintomi? Rispondere a queste domande è fondamentale per comprendere meglio il LC e trovarne un trattamento efficace.

Bibliografia

- 1) SUDRE CH, MURRAY B, VARSAVSKY T, ET AL. *Attributes and predictors of long COVID*. Nat Med 2021;27:626-31.
- 2) SUBRAMANIAN A, NIRANTHARAKUMAR K, HUGHES S, ET AL. *Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults*. Nat Med 2022;28:1706-14.
- 3) SU Y, YUAN D, CHEN DG, ET AL. *Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae*. Cell 2022;185:881-95.
- 4) XIE Y, CHOI T, AL-ALY Z. *Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19*. 5 November 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281783.full.pdf>
- 5) CAPTUR G, MOON JC, TOPRICEANU CC, ET AL.; UK COVIDsortium Investigators. *Plasma proteomic signature predicts who will get persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection*. EBioMedicine 2022;85: 104293.

Ecografia muscoloscheletrica e studio del torace

Note tecniche e suggerimenti

Stefano Galletti
Cristina Cinti

L'ecografia toracica e in particolare la toracentesi ecoguidata è l'indispensabile tecnica diagnostica che permette all'operatore di lavorare in condizioni di sicurezza. L'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS) e la Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB) da molto tempo formano ecografisti toracici i quali a loro volta diffondono la metodica tra i propri colleghi. La formazione avviene anche attraverso la strategica attrezzatura con simulatori per toracentesi ecoguidata a disposizione presso il Centro di Formazione Avanzata e Simulazione (CeFAeS) di Milano.

La conoscenza dell'anatomia e adeguate competenze di fisica degli ultrasuoni sono indispensabili per approcciarsi allo studio ecografico muscoloscheletrico (MSK) del torace ma è anche necessario avere una corretta conoscenza della tecnica d'indagine per affrontare adeguatamente lo studio topografico.

La sonda (o trasduttore) da utilizzare va scelta in funzione del distretto anatomico

da indagare, le più comuni sono *convex* e *lineare* (Figura 1). In MSK la modalità d'impugnatura della sonda è diversa rispetto a quella utilizzata per lo studio dell'addome. La mano impugna saldamente il trasduttore e lo tiene delicatamente, ma sempre in modo saldo, appoggiato sulla cute (Figura 2). Poi si sceglie la frequenza di lavoro; utilizzando frequenze elevate (7,5-14 MHz e oltre) si ottiene una miglior risoluzione, ma una scarsa penetrazione, per cui queste frequenze sono ideali per le strutture superficiali (per esempio, la parete toracica). Le frequenze più basse (5-7,5 MHz) hanno una peggiore risoluzione ma un'ottima penetrazione per le strutture più profonde come il diaframma.

I trasduttori lineari hanno fascio ultrasuono perpendicolare al piano cutaneo per cui consentono una riduzione del fenomeno dell'anisotropia con campo di vista limitato, ottimo per lo studio delle strutture più superficiali. L'anisotropia è un artefatto da dispersione degli echi, determinato dalla componente fibrillare di alcune strutture.

Solo gli echi che raggiungono perpendicolarmente la struttura che si studia ritornano tutti alla sonda per formare



Figura 1. A, sonda *convex*; B, sonda lineare.

l'immagine evidente sullo schermo dell'ecografo: quanto più il fascio è obliquo tanto più l'immagine è alterata, per diffusione degli echi di ritorno nei tessuti circostanti.

I trasduttori *convex* hanno un fascio ultrasonoro con distribuzione a ventaglio che, pur determinando un aumento dell'anisotropia, consentono un ampio campo di vista e sono ottimali per i tessuti più profondi.

Prima di iniziare un esame ecografico muscoloscheletrico è necessario focaliz-

zare il fascio ultrasonoro. I sistemi di focalizzazione agiscono sul fascio che prima si restringe poi si allarga, per cui in una zona ristretta (fuoco) vi è la maggiore concentrazione di onde sonore con maggiore risoluzione.

L'ultimo passo è la regolazione dei guadagni e regolazione dell'amplificazione degli echi riflessi ma le moderne attrezzature consentono la regolazione "con un singolo tasto" di un'ampia serie dei parametri descritti.

Oltre ai dati tecnici è necessario che l'operatore assuma una posizione "comoda" e soprattutto che braccio, mano e sonda siano un tutt'uno elastico dove le dita guidano i movimenti più fini per consentire la precisa "insonazione" dei tessuti.

Le scansioni (spostamenti della sonda) si attuano secondo l'asse lungo e l'asse corto della struttura da esaminare alle quali può essere aggiunto l'*extended field-of-view* o panoramica. Il vantaggio dell'ecografia è che si studiano strutture in movimento come il torace anche nelle manovre in ed espiratorie forzate.



Figura 2. Corretta impugnatura della sonda.

La parete toracica può essere indagata dalla superficie in profondità, con ottimale visualizzazione di cute, tessuto sottocutaneo, cartilagini, strutture muscolari e strutture scheletriche corticali sino alla *pleural line* o linea pleurica, struttura iperecogena artefattuale lineare che avvolge il polmone sottostante. Lo studio della parete prevede l'utilizzo di sonde lineari a elevata frequenza di trasmissione per ottenere un'elevata risoluzione e accuratezza diagnostica talvolta superiore ad altre metodiche (microfratture costali spesso sono evidenziabili con ecografia e non con la radiologia convenzionale).

In presenza di patologia dello spazio pleurico, del polmone o per valutare la porzione diaframmatica ecograficamente esplorabile, la sonda *convex*, multifrequenza, è più indicata per la penetrazione maggiore.

Lo studio del torace è attuato con scansioni in posizione seduta, in decubito laterale, e supina: toracico transcostale per lo studio della parete toracica, quello sotto-costale, transepatico o transsplenico, per lo studio del diaframma.

La regione diaframmatica, infatti, si studia attraverso le finestre acustiche di fegato e milza con scansioni longitudinali, oblique e trasverse, la posizione ortostatica è utile

per la valutazione di piccoli versamenti nei seni costofrenici.

La parete toracica risulta costituita da una serie di strati di differente ecogenicità: cute, sottocute, cartilagine, fascia superficiale, muscoli, ossa e linea pleurica che si caratterizza per la netta iperecogenicità, sovradimensionata rispetto al reale spessore anatomico con impossibilità di differenziazione della parietale dalla viscerale e di misurazione (Figura 3).

Il fenomeno dello *sliding*, o *gliding sign* o scorrimento, indica il regolare, sottile scivolamento dei due foglietti pleurici tra loro e, con alta predittività negativa, è un segno di assenza di pneumotorace.

L'effetto di riflessione subtotale permette la visualizzazione di artefatti chiamati "riverberazioni orizzontali" normalmente presenti nel polmone areato, nel soggetto normale e in assenza di patologia. Gli artefatti da riverbero longitudinali o verticali sono simili a sottili raggi laser talora a tutto schermo. Si aggiungono artefatti chiamati "a code di cometa", minuti artefatti a base sulla linea pleurica di morfologia grossolanamente triangolare aspecifici potendosi osservare in condizioni patologiche di varia natura, anche nel polmone normale e nel cavo residuo di pneumonectomizzati.

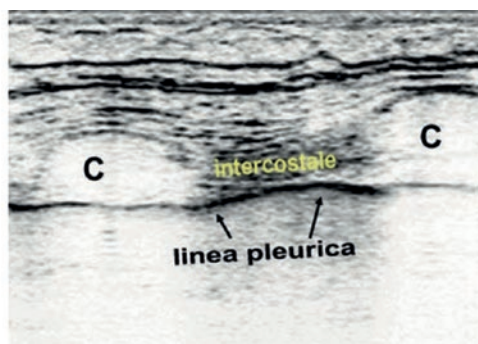
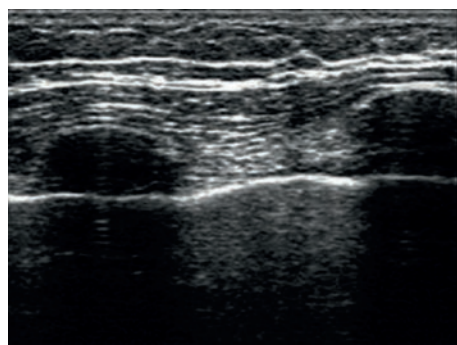


Figura 3. A, immagine ecografica; B, schema con indicazione della linea pleurica visibile sotto la zona cartilaginea costale (C).

La gabbia toracica e la fisica degli ultrasuoni relativa legata all'aria polmonare sono i più importanti limiti per lo studio ultrasonografico del torace.

L'ecografia pleuro-polmonare, nelle migliori condizioni di esecuzione ed effettuando tutte le scansioni possibili (anteriori, laterali e posteriori), permette di evidenziare il 70% circa della superficie pleurica e tutto ciò che è immediatamente sotto la sonda. Non sono esplorabili le aree retro scapolari, angoli costo-vertebrali, la pleura parietale mediastinica e retro sternale.

L'esame ecografico del torace non necessita di alcuna particolare preparazione; è possibile anche nei casi di grave compromissione respiratoria e nei soggetti ventiliati. È stata fondamentale nella prima fase della pandemia COVID-19 evitando tante TC del torace e anticipando diagnosi laboratoristica.

L'esame si inizia in posizione seduta poi in posizione supina, in inspirazione forzata, mediante scansioni sottocostali, su fegato e milza.

L'osso risulta invalicabile dal fascio ultrasonoro, per un fenomeno di assorbimento che determina un vuoto acustico posteriore: lo studio della linea pleurica avviene tra le coste. Fanno eccezione le articolazioni condro-sternali, nelle scansioni effettuate in parasternale che, attraversate dagli ultrasuoni, permettono la visualizzazione della linea iperecogena pleurica al di sotto di esse come nelle coste cartilaginee.

Le grosse obesità e lo strato di adiponecrosi della parete toracica possono attenuare gli artefatti con comparsa dell'artefatto da aberrazione, tipico della presenza del grasso dell'ipoderma. In caso di enfisema sottocutaneo (iatrogeno, post-traumatico, per esempio) l'esame ecografico non è eseguibile per la presenza di aria che ostacola

la visualizzazione.

Il diaframma è ecograficamente in gran parte valutabile, staticamente e nei suoi movimenti legati alle fasi del respiro.

L'ecografia è ormai indispensabile per diagnosticare, seguire e trattare i versamenti pleurici e ha un importante ruolo pretorascopico con sonde *convex* (3,5-5 MHz) e lineari (7,5-12 MHz) che permettono di studiare la parete toracica, individuando il punto d'ingresso della sonda, e per valutare caratteristiche, disposizione, quantità del versamento, posizione ed estensione di eventuali sacature. Gli ultrasuoni hanno una enorme sensibilità anche nell'individuazione della presenza di fibrina (non visibile alla TC) discernendo gli essudati parapneumonici dall'empima con massima precisione nello studio di aderenze pleuriche, ispessimenti, noduli e masse.

Grazie agli ultrasuoni è possibile indurre lo pneumotorace preparatorio alla toracosopia direttamente sul tavolo endoscopico senza rischi per raggiungere le lesioni più significative, evitando così l'uso di radiazioni ionizzanti. Il liquido pleurico offre un naturale contrasto alle lesioni di parete o diaframmatiche e diventa naturale confrontare l'imaging ecografico con la successiva reale evidenza toracoscopica.

Bibliografia di riferimento

- GALLETI S. *Atlante di anatomia ecografica e biomeccanica muscoloscheletrica*. Padova: Piccin, 2016.
- GALLETI S. *Ecografia patologica muscoloscheletrica*. Padova: Piccin, 2017.
- GALLETI S. *Corsi FAD di ecografia muscoloscheletrica della Scuola di ecografia. Riconoscere il normale per diagnosticare il patologico*. Edizione 2022.

Aderenza al trattamento con CPAP in pazienti OSA: strategie di supporto e intervento

Elisa Morrone

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)¹ l'aderenza terapeutica è definibile come "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante".

Il termine "aderenza" viene dalla parola latina *adhaerere* che significa: aggrapparsi, restare vicini o rimanere costanti in una pratica o principio, nell'osservanza o mantenimento di una indicazione; una definizione che evoca il ruolo attivo del paziente ad attenersi a un regime terapeutico indicato.

Si ritiene, erroneamente, che il termine aderenza sia sinonimo di *compliance*.

Compliance deriva dal latino *complire*, ovvero completare un'azione, soddisfare una promessa, cedere a un desiderio, a una richiesta: per definire il comportamento di una persona, *compliant* è chi tende a essere accondiscendente, compiacente, capace di conformarsi ai desideri e alle indicazioni dell'altro. In campo clinico il termine *compliance* descrive una condotta del paziente, ovvero la sua acquiescenza nei confronti delle prescrizioni. Per questo motivo, al termine *compliance* si preferisce quello di

aderenza, un termine sicuramente più appropriato, che esprime meglio un'alleanza terapeutica, un lavoro collaborativo tra terapeuta e paziente, potenti fattori predittivi dell'esito del trattamento.

Il nuovo concetto di aderenza, con un ruolo attivo e partecipativo del paziente, è la base di ciò che suggerisce l'approccio bio-psico-sociale, approccio che pone al centro il paziente con le sue peculiarità psicologiche, caratteristiche mediche e contesto sociale.

È in questa nuova definizione di aderenza che il modello bio-psico-sociale² si inserisce anche nell'ambito della Medicina del Sonno, come modello di gestione del paziente, con l'obiettivo di definire le caratteristiche caso-specifiche e migliorare gli *outcome* e l'aderenza alla terapia.

Secondo questo modello ogni paziente dovrebbe esser valutato dal punto di vista:

- ▶ biomedico, con variabili che descrivono il paziente clinicamente dal punto di visita medico;
- ▶ sociale, con variabili che descrivono il *network* del paziente e l'impatto della patologia su tale *network*;
- ▶ psicologico, con variabili che descrivono l'atteggiamento del paziente e le caratteristiche personali.



Le apnee ostruttive durante il sonno (OSA) sono un disturbo respiratorio caratterizzato da ostruzione intermittente, parziale o completa, delle vie aeree superiori durante il sonno. I pazienti OSA possono presentare diversi sintomi tra cui russamento, sonno non ristoratore, cefalea al risveglio, nicturia, stanchezza, sonnolenza diurna, *deficit* neurocognitivi. Il trattamento più ampiamente prescritto per i pazienti con OSA è l'applicazione di una pressione positiva continua alle vie aeree (CPAP).

L'aspetto dell'aderenza alla terapia con CPAP rappresenta il punto chiave della gestione del paziente OSA. Il 15-30% dei pazienti ha una scarsa *compliance* (non accetta il trattamento), l'8-15% prova a usarla ma ne rifiuta l'utilizzo dopo una prima notte, il 25-50% dei pazienti che accetta il trattamento non ha una buona aderenza a lungo termine. L'aderenza diminuisce al 50% a distanza di un anno, al 25% a distanza di tre anni. I motivi che portano a una scarsa aderenza possono essere diversi: un

miglioramento del quadro sintomatologico che induce a ritenere di non averne più bisogno, oppure esser correlata al fatto che durante l'inquadramento clinico non sono state prese in considerazione alcune comorbidità, come l'insonnia che interessa il 50-75% dei pazienti con disturbi respiratori nel sonno³, la presenza di claustrofobia, ansia e depressione, patologie molto frequenti nei pazienti con disturbi respiratori nel sonno, ma che spesso vengono ignorate³. Esistono dei fattori positivi che influenzano e condizionano l'aderenza al trattamento: la presenza di sintomi sicuramente è un fattore che influisce positivamente^{4,5}. Il paziente avverte subito quanto e come cambia la sua qualità della vita utilizzando la CPAP, migliora la qualità del sonno, la concentrazione, la sonnolenza diurna, la libido, segnali che incentivano l'aderenza.

Esistono anche dei fattori che condizionano in modo negativo l'aderenza, come per esempio l'età e il sesso: i pazienti giovani e le donne presentano maggiore difficoltà

tà ad accettare l'utilizzo del dispositivo^{4,5}. Esistono anche fattori negativi legati per lo più a "effetti indesiderati della CPAP" quali irritazioni cutanee provocate dalla maschera, irritazione degli occhi dovuta a perdite dall'interfaccia, il rumore del dispositivo che disturba il compagno di letto.

Sono state sviluppate e proposte diverse strategie per aumentare l'aderenza al trattamento con CPAP^{5,6}. Strategie "tecniche": ventilatori più silenziosi, maschere sempre più confortevoli, uso dell'umidificatore.

Sono stati sviluppati dei veri e propri percorsi educativi e di supporto per i pazienti, percorsi che prevedono informazione ed educazione sulla patologia e sul trattamento, attraverso gruppi psicoeducativi, utilizzo di materiale informativo sulle cause e conseguenze della patologia e di un suo mancato trattamento, sul funzionamento del ventilatore. La base comune delle strategie terapeutiche e di supporto è quella di fornire un *feedback* positivo al paziente, ascoltarlo in modo attivo e rinforzarlo positivamente sugli obiettivi raggiunti, soprattutto durante le prime notti di trattamento. L'aderenza al trattamento si gioca infatti proprio nei primi mesi di utilizzo del dispositivo. Molti studi hanno sottolineato l'importanza del primo impatto con la CPAP come fattore predittivo significativo di futura aderenza al trattamento, suggerendo che i benefici percepiti già dopo la prima notte siano rilevanti nel determinare l'aderenza alla terapia^{4,6}.

L'approccio che ha dato più risultati nel migliorare l'aderenza al trattamento è la terapia cognitivo-comportamentale che ha lo scopo di sensibilizzare, istruire e seguire il paziente nell'accettazione della malattia, nella conoscenza della stessa e nell'utilizzo del dispositivo. Il percorso di supporto prevede una parte dedicata alla psico-edu-

cazione sulla patologia e sul trattamento. Durante questa fase si racconta al paziente qual è la differenza tra sonno normale e sonno patologico, che cos'è il disturbo respiratorio nel sonno, quali sono le complicanze dello stesso, quali sono i trattamenti possibili per questo tipo di disturbo, il perché della scelta di un tipo di trattamento, la spiegazione dei rischi per la salute associati all'OSA non trattata. Si lavora sugli aspetti cognitivi, sull'individuazione dei pensieri disfunzionali, ovvero pensieri non adeguati che il paziente ha in relazione al suo problema e che influenzano la sua aderenza. Individuati i pensieri inadeguati si mettono in discussione insieme al paziente. Un esempio di pensiero non adeguato potrebbe essere la errata convinzione che il russamento sia una fisiologica manifestazione del sonno. Partendo da questo pensiero si racconta al paziente cosa sia in realtà il russamento, perché si russa e cosa succede durante il russamento, per arrivare a portarlo a mettere in discussione e non esser più convinti che quel pensiero sia corretto. Si lavora per individuare i comportamenti inadeguati che il paziente mette in atto, per esempio usare la CPAP da sveglia, o non seguire le norme di igiene del sonno. Anche in questo caso si discute con il paziente del perché questi comportamenti non sono corretti, dandone una motivazione scientifica, ma con termini adeguati al paziente⁵.

Anche nell'approccio cognitivo-comportamentale si integra il modello bio-psico-sociale. Nel modello bio-psico-sociale² il paziente è al centro del percorso diagnostico-terapeutico e ne è parte attiva. Il paziente viene visto come persona con un disturbo respiratorio (Figura 1), con le sue variabili biomediche: severità delle apnee; sesso; presenza di sintomi diurni e notturni; tipo di dispositivo prescritto; maschera in dota-

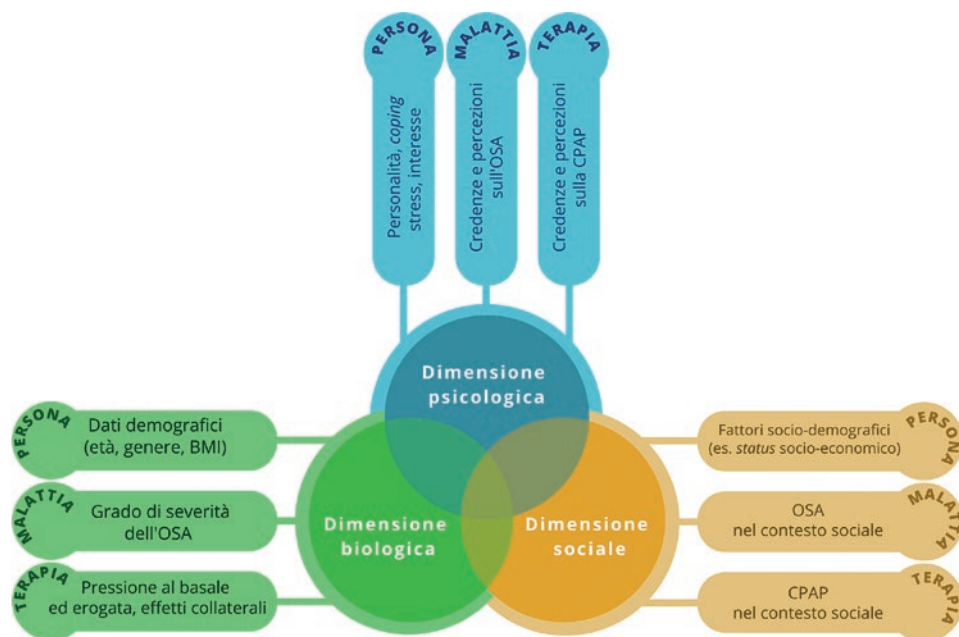


Figura 1. Modello bio-psico-sociale (mod. da Crawford et al.)².

zione; variabili psicologiche; sue strategie di *coping* o gestione dello stress; copresenza di altri disturbi come insonnia e ansia; pensieri e percezioni relativi alla sua patologia. Poi con le variabili sociali che descrivono il *network* del paziente, l'impatto della patologia sulle sue relazioni sociali.

I pazienti hanno bisogno di essere sostenuti, coinvolti nella scelta terapeutica, e l'empatia comunicativa, nonché l'approccio bio-psico-sociale possono aiutarli nel loro percorso di cura.

Bibliografia

- 1) World Health Organization (WHO). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 2) CRAWFORD MR, ESPIE CA, BARTLETT DJ, GRUNSTEIN RR. *Integrating psychology and medicine in CPAP adherence – new concepts?* Sleep Med Rev 2014;18:123-39.
- 3) EYSTEINSDOTTIR B, GISLASON T, PACK AI, ET AL. *Insomnia complaints in lean patients with obstructive*

sleep apnea negatively affect positive airway pressure treatment adherence. J Sleep Res 2017;26:159-65.

- 4) LO BUE A, SALVAGGIO A, IACONO ISIDORO S, ET AL. *OSA and CPAP therapy: effect of gender, somnolence, and treatment adherence on health-related quality of life.* Sleep Breath 2020;24:533-40.
- 5) WOZNIAK DR, LASSERSON TJ, SMITH I. *Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea.* Cochrane Database Syst Rev 2014;CD007736.
- 6) MORRONE E, GIORDANO A, CARLI S, ET AL. *Something is changing in adherence to CPAP therapy: real world data after 1 year of treatment in patients with obstructive sleep apnoea.* Eur Respir J 2020;55:1901419.

La sclerosi sistemica e l'interessamento polmonare

**Claudia Iannone, Antonina Minniti,
Giuseppe Armentaro, Nicoletta Del Papa**

Introduzione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune del tessuto connettivo, caratterizzata da una disregolazione del sistema immunitario associata a una tipica vasculopatia e attivazione dei processi di fibrosi tissutale. La fibrosi coinvolge tipicamente la cute e può interessare in modo variabile gli organi interni, quali tratto gastrointestinale, polmone, reni e cuore¹.

Si tratta di una condizione relativamente rara (colpisce circa 5 su 10.000 individui) che interessa prevalentemente il sesso femminile (rapporto F/M = 10:1) in età compresa tra i 25 e i 65 anni e nell'ambito delle malattie reumatiche è la patologia associata alla più elevata morbilità e mortalità².

In base all'estensione del coinvolgimento cutaneo, si distinguono due varianti di SSc: quella limitata, solitamente associata ad anticorpi anti-centromero (ACA), e quella diffusa, associata in genere ad anticorpi anti-topoisomerasi I (anti-Scl70). Ambedue le forme possono essere complicate dall'impegno polmonare che si esprime

me o come malattia polmonare interstiziale (ILD) o come ipertensione polmonare (PH). La ILD è attualmente considerata la prima causa di morte tra i pazienti con SSc, responsabile di circa il 30% dei decessi².

Malattia polmonare interstiziale

Fino all'80% dei pazienti affetti da SSc presenta evidenza di ILD alla TC del torace. Tuttavia, la ILD clinicamente significativa si sviluppa solo nel 30-40% dei casi. Lo sviluppo dell'impegno polmonare in corso di SSc si verifica in genere entro i primi 5-7 anni dall'insorgenza della malattia. Il declino rapido della funzionalità polmonare (in termini di FVC e/o DL_{CO}) nei primi 2 anni di malattia è attualmente considerato un indice prognostico negativo e legato a una elevata mortalità³.

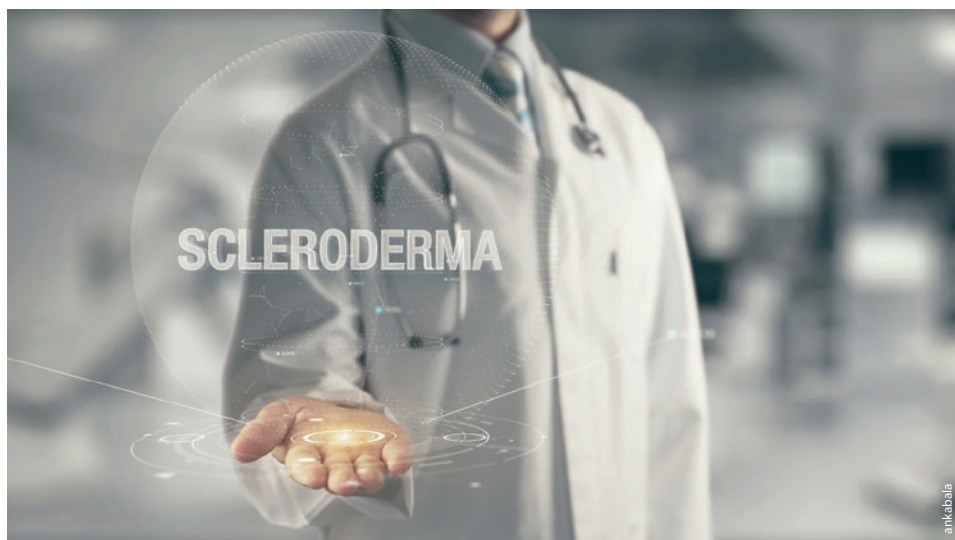
La SSc-ILD è più frequente tra i pazienti che hanno positività per anticorpi anti-topoisomerasi mentre è relativamente più rara tra le persone con anticorpi anti-centromero. Altri fattori di rischio associati alla presenza e alla progressione della ILD includono la malattia cutanea diffusa (di solito associata agli anticorpi anti-topoisomerasi I), il sesso maschile, l'età giovanile.

I sintomi più comuni sono dispnea (inizialmente da sforzo e con il passar del tempo eventualmente a riposo), tosse secca non produttiva e affaticamento eccessivo. Da notare che la debolezza muscolare nei pazienti con SSc può essere un sintomo aspecifico potendo essere espressione della ridotta funzionalità renale, della artropatia, di una miopatia, dell'eventuale impegno cardiaco. Prova ne sia che il test del cammino dei 6-minuti, una stima della abilità all'esercizio fisico e della saturazione dell'ossigeno sotto sforzo, nei pazienti con SSc può essere non attendibile per le molteplici cause di debolezza muscolare. L'esame fisico rivela tipicamente crepitii all'auscultazione, oltre ai reperti cutanei associati alla SSc. La diagnosi si effettua principalmente tramite i test di funzionalità polmonare e la TC ad alta risoluzione del torace (HRTC).

I test di funzionalità polmonare (spirometria) rivelano un *pattern* restrittivo, anche se la restrizione può essere presente nei pazienti in relazione al grave coinvolgimento cutaneo nei pazienti con *deficit* dei muscoli respiratori a causa di una miopatia

concomitante. Anche gli scambi gassosi sono ridotti, di solito in maniera proporzionale alla capacità vitale forzata (FVC); dunque, il rapporto tra la FVC e la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL_{CO}) si aggira intorno all'unità. Una riduzione sproporzionata della DL_{CO} con rapporto $FVC/DL_{CO} \geq 2$ suggerisce invece la presenza di una malattia vascolare polmonare.

Il *pattern* di *imaging* più comune alla TC è la polmonite interstiziale non specifica (NSIP), che si osserva in oltre l'80% dei pazienti con SSc-ILD. Questo *pattern* è caratterizzato da opacità periferiche a vetro smerigliato (*ground-glass*) con un gradiente da apicale a basale, spesso accompagnato da un risparmio sub-pleurico. Ulteriori caratteristiche sono la presenza di reticolazione e meno frequentemente di bronchiectasie da trazione. Il *pattern* di polmonite interstiziale tipica (UIP) è presente in meno del 10% dei pazienti con SSc-ILD ed è caratterizzato dalla struttura a nido d'ape del parenchima polmonare senza opacità a vetro smerigliato.



Non esistono delle linee guida definite per il *follow-up* dei pazienti con SSc e impegno polmonare. La grande variabilità di evoluzione, la mancanza di un biomarcatore definito e l'eterogeneità fenotipica dei pazienti con SSc, rende molto difficile il monitoraggio e la gestione terapeutica. Si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità polmonare al basale in tutti i pazienti con nuova diagnosi di SSc, e la ripetizione dei test ogni 3-6 mesi per i successivi 3-5 anni. La spirometria e la diffusione possono essere effettuate annualmente dopo i primi 3-5 anni dalla diagnosi, con esami più frequenti nei pazienti con ILD conclamata. La HRCT deve essere eseguita al basale e ripetuta quando si osservi un declino clinicamente significativo della funzione polmonare o compaiano nuovi sintomi che potrebbero essere attribuiti alla SSc-ILD.

Dal momento che la ILD associata alla SSc è l'espressione dei momenti patogenetici della malattia, cioè interazione tra infiammazione/fibrosi, autoimmunità, impegno vascolare, il trattamento della ILD-SSc si basa sull'utilizzo di:

- ▶ farmaci immunosoppressivi convenzionali quali micofenolato mofetile, ciclofosfamide, azatioprina;
- ▶ farmaci biologici come il rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina di membrana CD20, espressa dai linfociti B, e il tocilizumab, diretto contro l'interleuchina 6 che sembra essere uno dei principali fattori di infiammazione e fibrosi nei pazienti con SSc.

In aggiunta alla terapia immunosoppressiva standard, con il recente completamento dello studio SENSICIS, è in atto un cambiamento del paradigma nella gestione della ILD in SSc, che prevede l'utilizzo di farmaci anti-fibrotici (nintedanib) in associazione alla terapia convenzionale. Il nin-

tedanib è un inibitore della tirosinchinasi che ha dimostrato di agire su diversi mediatori cruciali nel processo della fibrosi, tra cui il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF-R), il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti FGF-R, il recettore del fattore di crescita dell'endotelio (VEGF-R). Lo studio SENSICIS⁴ ha evidenziato l'efficacia del nintedanib nel ridurre la progressione della patologia polmonare in pazienti con ILD-SSc. Dati promettenti sull'impegno polmonare in corso di SSc derivano dagli studi relativi al trapianto autologo di cellule staminali⁵. Infine, il trapianto di polmone dovrebbe essere preso in considerazione come *step* terapeutico in pazienti accuratamente selezionati.

Ipertensione arteriosa polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) costituisce una più rara, ma grave manifestazione del coinvolgimento polmonare in corso di SSc, descritta nell'8-12% dei casi⁶. Nonostante i recenti progressi della terapia della PAH, la prognosi della SSc-PAH è peggiore rispetto alle altre forme di PAH, con una mortalità a 1 anno che raggiunge il 30%.

I fattori di rischio per lo sviluppo di PAH in corso di SSc sono: età > 60 anni, sesso femminile, forma cutanea limitata e capacità di diffusione (DL_{CO}) < 50%, e la presenza di un fenotipo "vascolare" con fenomeno di Raynaud severo, ulcere digitali, teleangectasie⁶. I pazienti affetti da SSc-PAH tendono a essere asintomatici nelle fasi iniziali della malattia. Quando presenti, i sintomi sono aspecifici, come la dispnea da sforzo e l'affaticamento, spesso però attribuiti al coinvolgimento globale di malattia. L'emottisi è un sintomo tardivo e raro di ipertensione arteriosa polmonare.

Sempre tardivi sono i segni di scompenso cardiaco destro con epatomegalia ed edema degli arti inferiori.

Il *gold standard* per la diagnosi di PAH è rappresentato dal cateterismo cardiaco destro (RHC), il quale consente di misurare la pressione arteriosa polmonare media (mPAP) oltre alle resistenze vascolari polmonari e l'indice cardiaco. Dal momento che il cateterismo cardiaco costituisce una procedura invasiva, nella pratica clinica vi sono altri esami che vengono utilizzati come metodiche di *screening*. Prima fra tutti l'ecocardiografia transtoracica, che tramite la stima di parametri emodinamici, porta alla misurazione indiretta della PAP sistolica. Un ruolo importante è giocato anche dalla misurazione della capacità di diffusione dell'anidride carbonica (DL_{CO}), che in questi pazienti, a differenza di quelli affetti da ILD-SSc, risulta diminuita senza un parallelo declino dei volumi polmonari. Infine, elevati livelli di BNP (*brain natriuretic peptide*), un marcatore sierico indice del sovraccarico del cuore destro, e della uricemia, espressione della ridotta funzionalità renale su base vasculopatica, possono essere di ausilio nell'identificare quei pazienti con SSc-PAH nelle fasi iniziali. Lo sforzo di identificare precocemente i pazienti a rischio di sviluppare PAH ha portato allo sviluppo di algoritmi diagnostici⁷ che utilizzando parametri composti, clinici e sierologici, possano essere d'aiuto al clinico per decidere di avviare il paziente con sospetta ipertensione polmonare al cateterismo cardiaco. La terapia della PAH si basa sulla somministrazione in modalità singola o combinata di inibitori del recettore dell'endotelina-1, agonisti delle prostaglandine, vasodilatatori.

In conclusione, l'identificazione precoce del coinvolgimento polmonare tramite

metodiche di *screening* e la disponibilità di nuove terapie hanno consentito di migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, la malattia polmonare in corso di sclerosi sistemica rappresenta ancora un evento serio per i pazienti che impatta notevolmente sulla loro prognosi. L'identificazione di nuovi biomarcatori, così come la migliore comprensione delle potenzialità di nuove opzioni terapeutiche (da sole o in combinazione), costituisce la sfida per il medico coinvolto nella gestione e nel trattamento di questa patologia. Sicuramente un arricchimento ulteriore rimane anche la possibilità di una gestione multidisciplinare che veda coinvolti diversi protagonisti (reumatologo, pneumologo, cardiologo, radiologo).

Bibliografia

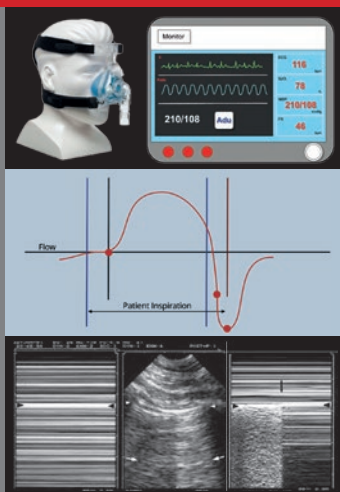
- 1) GABRIELLI A, AVVEDIMENTO EV, KRIEG T. *Scleroderma*. N Engl J Med 2009;360:1989-2003.
- 2) DENTON CP, KHANNA D. *Systemic sclerosis*. Lancet 2017;390:1685-99.
- 3) DISTLER O, ASSASSI S, COTTIN V, ET AL. *Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease*. Eur Respir J 2020;55:1902026.
- 4) DISTLER O, HIGHLAND KB, GAHLEMANN M, ET AL. *Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. N Engl J Med 2019;380:2518-28.
- 5) DEL PAPA N, PIGNATARO F, ZACCARA E, ET AL. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis*. Front Immunol 2018;9:2390.
- 6) LAUNAY D, HUMBERT M, HACHULLA E. *Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis*. Presse Med 2006;35:1929-37.
- 7) COGHLAN JG, DENTON CP, GRÜNIG E, ET AL.; DETECT study group. *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. Ann Rheum Dis 2014;73:1340-9.

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

sintex
EDITORIA



NUOVA EDIZIONE

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

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: broccura

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

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

Nuove prospettive terapeutiche per la cura dell'asma grave T2

Noemi Grassi

Negli ultimi anni, il trattamento dell'asma grave caratterizzato da un profilo citochinico di tipo T2 si è arricchito di nuove, straordinarie opzioni terapeutiche: farmaci diretti a bloccare l'IL-5, come benralizumab e mepolizumab, e verso l'IL-4 e IL-13, come dupilumab, oltre al già noto omalizumab verso le IgE.

Tali farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre le riacutizzazioni con percentuali variabili tra il 50 e il 60%, nel ridurre l'uso di steroidi orali del 50% e nel migliorare la qualità di vita come dimostrato dai questionari sul controllo dell'asma.

Tuttavia, nel 30% dei pazienti i biologici non hanno sortito tali effetti: uno studio condotto su 250 pazienti con asma da moderato a grave in terapia con mepolizumab o reslizumab ha rivelato che il 43% dei pazienti è andato incontro a una risposta subottimale, mantenendo un fabbisogno giornaliero di steroide orale.

Inoltre, sebbene nei *trial* clinici randomizzati vi sia un miglioramento del FEV₁

e del questionario di controllo dell'asma (ACQ), tali miglioramenti sono rispettivamente di 230 ml e 0,5 unità rispetto alla differenza minima clinicamente importante (MCID).

Per affrontare l'eterogeneità immunologica dell'asma che rende ragione delle risposte ancora insoddisfacenti per una quota di pazienti, sono quindi in fase di avanzato studio nuove molecole, dirette contro le allarmine epiteliali: linfopoietina timico stromale (TSLP), IL-25 e IL-33 (Figura 1).

La TSLP è un'allarmina epiteliale coinvolta nel legame di cellule presentanti l'antigene con conseguente attivazione di citochine a valle come IL-4, IL-5, IL-13; inoltre, è coinvolta nell'interazione fra epitelio delle vie aeree e altre cellule immunitarie che non fanno parte della flogosi T2.

Nell'asma allergico eosinofilo, la TSLP promuove l'attivazione di linfociti Th2, i basofili e i mastociti a produrre eosinofilia nelle vie aeree e può stimolare direttamente i mastociti a produrre citochine T2, mentre i mastociti a loro volta possono produrre significative quantità di TSLP, dal legame con le IgE.

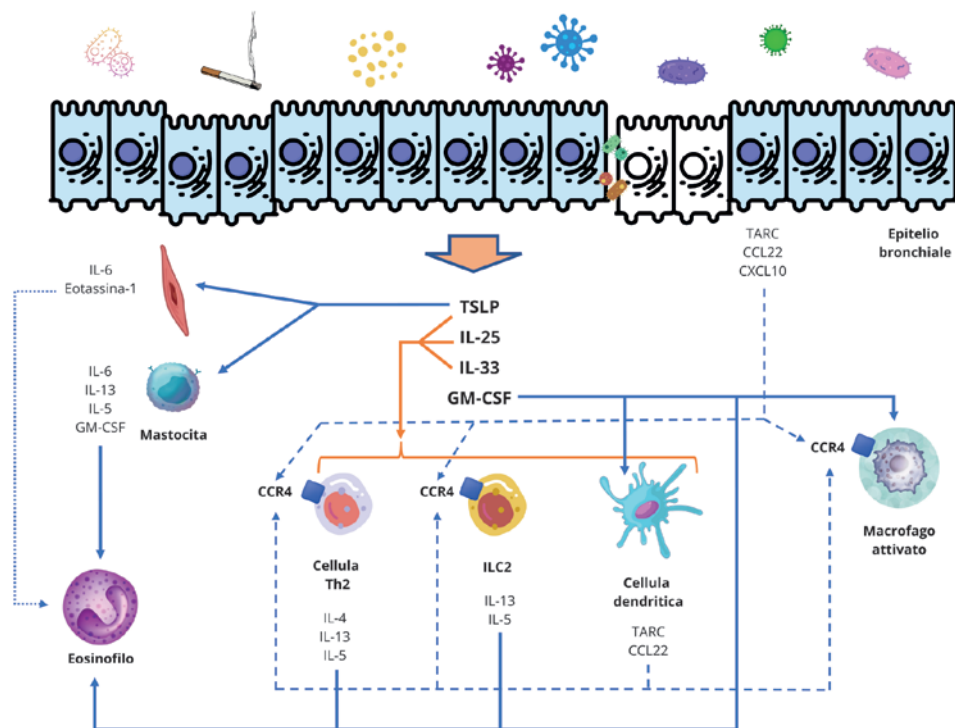


Figura 1. Le cellule epiteliali sono continuamente esposte a stimoli ambientali (virus, fumo, batteri, allergeni, etc.) che possono danneggiare la struttura dell'epitelio e determinare la morte cellulare. Ciò induce il rilascio di allarmine, normalmente sequestre nel nucleo, e di citochine e chemochine. Le citochine che derivano dalle cellule epiteliali (IL-25, IL-33, TSLP, GM-CSF) promuovono la risposta immunitaria di tipo 2, inducendo la differenziazione delle cellule Th2 e delle cellule innate ILC2 e altre, eosinofili, basofili, mastociti. Le chemochine derivate dalle cellule epiteliali e dalle cellule dendritiche (TARC, CCL22, CXCL10) hanno un ruolo chiave nel reclutamento di cellule Th2 che esprimono CCR4, ILC2 e macrofagi attivati. L'eotassina derivata dalle cellule muscolari lisce contribuisce al reclutamento degli eosinofili nelle vie aeree (mod. da Komlosi et al.).

L'anticorpo monoclonale IgG2lambda diretto contro la TSLP è tezepelumab che si lega specificatamente al ligando TSLPb bloccandone l'attivazione recettoriale.

Nello studio di fase II PATHWAY della durata di 52 settimane, tezepelumab, alla dose di 210 mg ogni 4 settimane, ha ridotto il tasso di riacutizzazioni del 71% sia nei pazienti con profilo citochinico T2 che in coloro con basso profilo T2; inoltre, ha indotto una riduzione dei valori di eosinofili periferici, dei livelli di ossido nitrico esalato (FeNO) e del valore delle IgE rispetto al placebo, dimostrando quindi un'azione

sia su IL-5 che su IL-13 e IL-4. Tuttavia, la riduzione dei valori di eosinofili periferici indotta da tezepelumab è meno evidente rispetto ai biologici diretti su IL-5.

In un successivo studio di fase III, NAVIGATOR, di 52 settimane tezepelumab ha ridotto il tasso di riacutizzazioni del 56% e ha determinato anche un miglioramento degli obiettivi secondari dello studio, FEV₁ (130 ml) e ACQ (-0,33), sebbene questi fossero inferiori al MCID.

Un'analisi *post hoc* dei dati ottenuti da questo studio ha dimostrato che il tasso di riacutizzazione si riduce maggiormente

nel gruppo di pazienti che presentavano un più alto valore di eosinofili; nei pazienti che esprimevano un basso profilo T2 indicato da valori di eosinofili < 150 e FeNO < 25 ppb si è comunque ottenuta una riduzione delle riacutizzazioni pari al 29%.

I dati degli studi di fase II/III suggeriscono pertanto che tezepelumab, nei pazienti con asma T2 elevato, migliora il tasso di esacerbazioni, il FEV₁ e l'ACQ; inoltre, nei pazienti con basso profilo T2, migliora le esacerbazioni ma non il FEV₁ e l'ACQ (Tabella 1). Si colloca pertanto come il primo biologico con attività anche nell'asma grave con basso profilo T2, che rappresenta attualmente un bisogno ancora insoddisfatto.

A tale proposito sarebbe auspicabile disporre di marcatori specifici non T2 per prevedere la risposta clinica a tezepelumab nei pazienti asmatici con basso profilo T2.

Lo studio di fase III SOURCE diretto a valutare il risparmio di corticosteroidi orali (OCS) somministrando tezepelumab 210 mg sc per 48 settimane ha dato risultati deludenti, con riduzione complessiva del 22%.

Un'analisi *post hoc* di questo studio ha

dato risposte variabili forse a causa dell'effetto soppressivo esercitato dall'OCS sui valori di eosinofili periferici.

Come interpretare tale anomalia? Una potenziale spiegazione potrebbe essere che affinché un biologico sia risparmiatore di OCS deve regolare il compartimento sistemico degli eosinofili circolanti (IL-5) o impedire agli eosinofili di fuoriuscire dal compartimento vascolare (anti-IL-4Rα). Tezepelumab riduce l'attrazione chemiotattica delle vie aeree mediata da IL-13 e misurata attraverso il FeNO come dupilumab, sebbene con una soppressione degli eosinofili subottimale rispetto all'IL-5Rα. Ciononostante, sia tezepelumab che dupilumab sembrano conferire impatti clinici simili su esacerbazioni, controllo dell'asma ACQ e miglioramento della funzione polmonare.

Un'altra caratteristica fondamentale dei pazienti con asma grave è l'ipereattività bronchiale (AHR) che si misura con *challenge* bronchiali indiretti. È stato dimostrato che IL-13 è una citochina chiave nella mediazione dell'AHR che può essere modificata da dupilumab.

Biologico	Anti-IL-33	Anti-TSLP	Anti-IL-4Rα	Anti-IL-5Rα
FEV ₁ (L)	+	+	+	+
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	+	N/A	+	N/A
ACQ	-	-	-	-
AER	N/A	-	-	-
PBE (cell/μL)	-	-	+/=	--
FeNO (ppb)	-	-	-	=
IgE totali (IU/mL)	-	-	-	=
OCS <i>sparing</i>	N/A	=	-	-
AHR	N/A	-	N/A	N/A

Tabella 1. Dati tratti da studi di fase II/III sugli effetti della terapia anti-allarminica e del blocco delle citochine sull'ipereattività delle vie aeree per i pazienti con asma grave rispetto al placebo. Legenda: AER = tasso di riacutizzazione annuale; AHR = ipereattività bronchiale; FEF₂₅₋₇₅ = flusso espiratorio forzato durante l'espirazione del 25-75% della capacità vitale forzata; N/A = non applicabile; PBE = eosinofili circolanti nel sangue periferico; OCS = corticosteroidi orali (mod. da Chan et al.).

Lo studio di fase II CASCADE ha dimostrato che tezepelumab riduce significativamente l'ipereattività bronchiale, utilizzando il mannitolo come agente broncocostrittore.

Tezepelumab è dunque unico tra i biologici attualmente disponibili a sopprimere tutti e 3 i biomarcatori della flogosi T2, eosinofili FeNO e IgE totali e in grado di attenuare l'AHR; la mancanza di apparente efficacia di risparmio di OCS richiede ulteriori dati.

Altro elemento da appurare è la possibilità di un utilizzo inalatorio, in quanto in uno studio di 12 settimane di terapia con tezepelumab inalatorio si è osservata una riduzione della broncocostrizione indotta dall'allergene, dell'eosinofilia nell'espettorato e dei livelli di FeNO nei pazienti con asma lieve rispetto a placebo.

L'itepekimab è un induttore dell'immunità adattativa Th2 e trasmette il segnale attraverso la proteina ST2 correlata al recettore IL-1 che innesca il rilascio di chemochine e citochine che promuovono l'infiammazione T2. Studi hanno dimostrato la presenza di RNA messaggero che codifica per IL-33 nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree nelle biopsie di pazienti con asma grave.

Con l'IL-5, IL-33 è coinvolta nella produzione, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili, pertanto gioca un ruolo chiave nell'infiammazione T2.

Uno studio di fase II è stato confrontato itepekimab somministrato ogni due settimane sc al dosaggio di 300 mg con dupilumab da solo, o in combinazione verso placebo.

Ciò che emerge di rilevante è che l'associazione dei due biologici controlla l'incremento degli eosinofili periferici indotti da dupilumab da solo, suggerendo che itepekimab agisce su IL-5; sull'*endpoint* primario, vale a dire il controllo dell'asma, itepekimab da solo ha un tasso del 58% verso il 67% di

dupilumab, verso il 48% se in associazione che non era significativo rispetto al placebo e non era migliore di nessuno dei due farmaci non associati.

Brodalumab è l'anti-IL-25, nota anche come IL-17E, prodotta dalle cellule epiteliali bronchiali. Essa attiva cellule Th2, basofili, eosinofili e mastociti, amplificando così la risposta T. *In vivo*, è stato dimostrato che l'IL-25 è associata con l'angiogenesi e con il rimodellamento delle vie aeree. Si lega al complesso recettoriale composto da IL-17R α e IL-17R β . Le cellule Th17 producono la famiglia di citochine IL-17, di cui l'IL-17 $^\circ$ e IL-25 (IL-17E) attraverso il legame recettoriale IL-17R α nelle cellule muscolari lisce.

Brodalumab, anticorpo monoclonale che blocca IL-17 $^\circ$, IL-17F e IL-17E (IL-33) non migliora l'ACQ dopo 12 settimane di trattamento, migliora il FEV $_1$ anche se non statisticamente significativo; sono necessari altri studi per verificarne gli effetti su marcatori infiammatori T2 e sul risparmio di OCS.

In conclusione, il corretto inquadramento dei pazienti, la conoscenza e la verifica dei fattori relati al controllo della malattia e l'adeguato utilizzo dei marcatori biologici ci permettono di orientare scelte terapeutiche sempre più vicine a una medicina di precisione.

Bibliografia di riferimento

- CHAN R, STEWART K, MISIROVS R, LIPWORTH BJ. *Targeting downstream type2 citokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma*. Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:1497-505.
- LAMBRECHT BN, HAMMAD H, FAHY JV. *The cytokines of asthma*. Immunity 2019;50:975-89.
- KOMLOSI ZI, VAN DE VEEN W, KOVACS N, ET AL. *Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma*. Mol Aspects Med 2022;85:100995.
- MULCHERJE M, FORERO DF, TRAN S, ET AL. *Suboptimal treatment response to anti IL-5 monoclonal antibodies in severe eosinophilic asthmatics with airway autoimmune phenomena*. Eur Respir J 2020;56:2000117.

Interazioni cuore-polmone nel paziente in ventilazione meccanica

Emmanuele Sappino^{1,2}
Ilaria Giancola^{1,2}
Sonia Bassini²

Introduzione

Il sistema cardio-respiratorio, il cui scopo è quello di fornire ossigeno a tutto il corpo, deve essere considerato come una entità funzionale, le cui interazioni sono molto complesse.

Risale a più di tre secoli fa l'osservazione che il livello della colonna di sangue in un cilindro di vetro inserito nella carotide di un cavallo, variava con gli atti del respiro.

Possiamo definire le interazioni cuore-polmoni come i meccanismi alla base dei rapporti tra modificazioni della pressione intratoracica (PIT) e variazioni del riempimento e svuotamento delle camere cardiache.

Gli elementi costitutivi del sistema, oltre al cuore e ai polmoni, sono il diaframma, che separa la gabbia toracica dall'addome, la gabbia toracica con le coste e i muscoli intercostali, la cavità pleurica, il sistema circolatorio periferico. I polmoni sono situati tra il cuore destro (un sistema a bassa pressione) e il cuore sinistro.

Cuore e polmoni, trovandosi dentro la gabbia toracica, sono funzionalmente e anatomicamente legati. Da ciò ne deriva che ogni modifica fisica e fisiologica dei polmoni si ripercuote sul cuore e viceversa. Durante l'inspirazione la gabbia toracica si espande, anche i polmoni si espandono, mentre il cuore resta intrappolato nella fossa mediastinica. Mentre in condizioni normali non ci sono significative ripercussioni emodinamiche, in condizioni patologiche o in corso di ventilazione meccanica, le variazioni della pressione intratoracica porteranno a importanti ripercussioni sulla fisiologia cardiaca.

Le interazioni del sistema cardio-polmonare sono regolate dalle variazioni della pressione pleurica (Ppl): in condizioni di equilibrio del sistema la Ppl è negativa (per l'interazione tra la forza di retrazione elastica polmonare e la tendenza all'espansione della gabbia toracica), la pressione alveolare (PA) è uguale a quella atmosferica (Patm). Durante l'inspirazione, a causa della contrazione muscolare, si assiste a un'ulteriore negativizzazione della Ppl e si genera un flusso di aria dalla bocca verso gli alveoli. Durante l'espirazione (in condizioni normali è un fenomeno passivo) si verificano i fenomeni inversi.

¹ Università degli Studi di Torino, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
emmanuele.sappino@edu.unito.it

² S.C. Pneumologia e Unità di Terapia Semi-Intensiva
Pneumologica, A.O. Ordine Mauriziano, Torino

È importante sottolineare che il cuore e i vasi intratoracici subiscono le influenze della pressione che li circonda e gli effetti emodinamici principali sono determinati dalle variazioni di pressione trasmurale (P_{tm}) ovvero la differenza di pressione tra l'interno di una cavità e l'ambiente che la circonda.

In condizioni fisiologiche gli effetti emodinamici della ventilazione spontanea sono trascurabili; in condizioni patologiche o in corso di ventilazione meccanica gli effetti possono essere molto importanti.

Variazioni emodinamiche in respiro spontaneo

In respiro spontaneo, la riduzione della P_{pl} causa una variazione del gradiente pressorio tra la P_{atm} e la P_A . Le variazioni della PIT sono trasmesse agli organi intratoracici determinando un aumento della P_{tm} delle camere cardiache (causata dalla variazione tra la pressione intramurale e quella esterna al cuore).

L'incremento della P_{tm} favorisce il riempimento diastolico del ventricolo destro (V_d) che aumenta la propria gittata sistolica per la legge di Frank-Starling. L'aumentato flusso ematico polmonare aumenta, a sua volta, il precarico ventricolare sinistro e il volume telediastolico del ventricolo sinistro (V_s). La riduzione della PIT durante la fase inspiratoria aumenta la P_{tm} del V_s , causando di conseguenza un incremento sistolico del post-carico V_s . La P_{tm} , in pratica, rappresenta la *working pressure* che, insieme alla *compliance* delle camere cardiache, definisce il riempimento e le dimensioni delle camere cardiache e anche dei vasi intratoracici. In breve le conseguenze principali della ridotta PIT sono un aumento del pre-carico V_s e del post-carico V_s . Se in situazioni fisiologiche le conseguenze sono trascurabili (lieve variazione pressoria < 10 mmHg), in

condizioni patologiche, quando gli sforzi inspiratori si associano a variazioni significative della PIT, la P_{tm} incrementa portando a importanti variazioni del post-carico del V_s .

In corso di ventilazione meccanica, viene applicata una pressione positiva alle vie aeree, che si trasmette (in modo disomogeneo) alla pleura, agli alveoli e all'interstizio. Gli effetti fisiologici sono quindi opposti a quanto avviene in respiro spontaneo e le conseguenze emodinamiche dipendono soprattutto dalle condizioni del paziente (se è pre-carico o post-carico dipendente).

Se si applica una pressione positiva durante la fase inspiratoria, le pressioni pleuriche e polmonari restano positive solo durante l'inspirazione e tornano a valori atmosferici nella fase espiratoria; se invece, come si verifica spesso nel trattamento dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta (IRA) si applica anche una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) gli effetti emodinamici sono costanti per tutto il ciclo respiratorio.

Se, partendo da P_{atm} , incrementiamo la PIT, si osserva una variazione del ritorno venoso (RV) quasi speculare all'incremento della pressione nelle vie aeree (P_{aw}). Ci sono anche importanti modifiche a livello del *cardiac output* del V_d (RVCO): durante le prime fasi di incremento della PIT, il RVCO non subisce variazioni a causa della iniziale riduzione delle resistenze vascolari polmonari (RVP). Tuttavia, nel corso del ciclo ventilatorio il RVCO si riduce progressivamente per l'incremento delle RVP.

Se invece di incrementare la PIT solo nella fase inspiratoria, impediamo alla pressione delle vie aeree di tornare a valori atmosferici, applicando una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) gli effetti sulla riduzione del RV e del RVCO si osservano per tutto il ciclo respiratorio. In breve, il ri-

empimento Vd è inversamente correlato all'aumento della PIT e quanto più questo è positivo tanto maggiormente si riduce il precarico Vd, con una conseguente caduta del *cardiac output* (CO). Infatti, una adeguata gittata sistolica del cuore sinistro dipende da un adeguato ritorno venoso al cuore destro, ovvero il cuore sinistro può eiettare solo quello che riceve.

Effetti emodinamici in corso di ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica (sia invasiva che non) provoca un aumento dei volumi polmonari e della PIT; sono proprio queste due variabili che hanno un ruolo fondamentale nei cambiamenti emodinamici in corso di ventilazione. Le interazioni cuore-polmone oltre a dipendere dalla funzione cardiovascolare di base, dipendono anche dallo stato del paziente (se pre-carico o post-carico dipendente), dalla modalità di ventilazione ovvero dalle pressioni impiegate.

I principali effetti emodinamici della ventilazione meccanica sono (Figura 1):

- ▶ riduzione del RV;
- ▶ aumento delle RVP;
- ▶ aumento del post-carico del Vd, *shift* del setto interventricolare verso sinistra e riduzione della *compliance* ventricolare sinistra con conseguente ridotto riempimento del Vs;
- ▶ aumento della Ptm del Vs;
- ▶ aumento del post-carico del Vs.

Gli effetti emodinamici variano soprattutto in base alle condizioni di base del paziente: per esempio la riduzione del pre-carico è più evidente in condizioni di ipovolemia (pazienti pre-carico dipendenti) quando gli effetti della PIT sul RV del Vd causano una riduzione della gittata sistolica del Vs.

Nei pazienti post-carico dipendenti, al

contrario, come quelli con sovraccarico di liquidi o con edema polmonare cardiogeno, l'aumento della PIT può migliorare la *performance* cardiaca (soprattutto del cuore sinistro) grazie alla riduzione del RV, della Ptm del Vs e di conseguenza del post-carico del Vs.

Tra gli effetti della ventilazione meccanica sul cuore destro troviamo: diminuzione del ritorno venoso, riduzione del pre-carico atriale destro e aumento del post-carico del Vd.

Anche le RVP, che sono il principale determinante del post-carico Vd, sono influenzate dal volume polmonare e aumentano con la progressiva insufflazione polmonare, determinando un aumento del lavoro del Vd e una riduzione del riempimento Vs. La riduzione del RV nei pazienti ipovolemici oltre a causare una riduzione del CO del Vs, determina una complessa risposta compensatoria del sistema simpatico con tachicardia, vasocostrizione, oliguria.

Tra gli effetti della ventilazione meccanica sul cuore sinistro troviamo invece: riduzione del pre-carico dell'atrio sinistro, riduzione del post-carico del Vs, aumento della gittata sistolica del Vs e riduzione del consumo miocardico di ossigeno.

L'effetto più importante è la riduzione del post-carico del Vs, che nei pazienti post-carico dipendenti come quelli in edema polmonare cardiogeno, spiega il razionale dell'utilizzo della CPAP, che riporta le fibre muscolari miocardiche a lavorare in una porzione più favorevole della curva di Starling. La Ptm quindi si riduce con l'incremento della PIT.

Conclusioni

Per riassumere quanto detto finora, in condizioni di respiro spontaneo, la riduzione della Pit aumenta il RV per riduzione

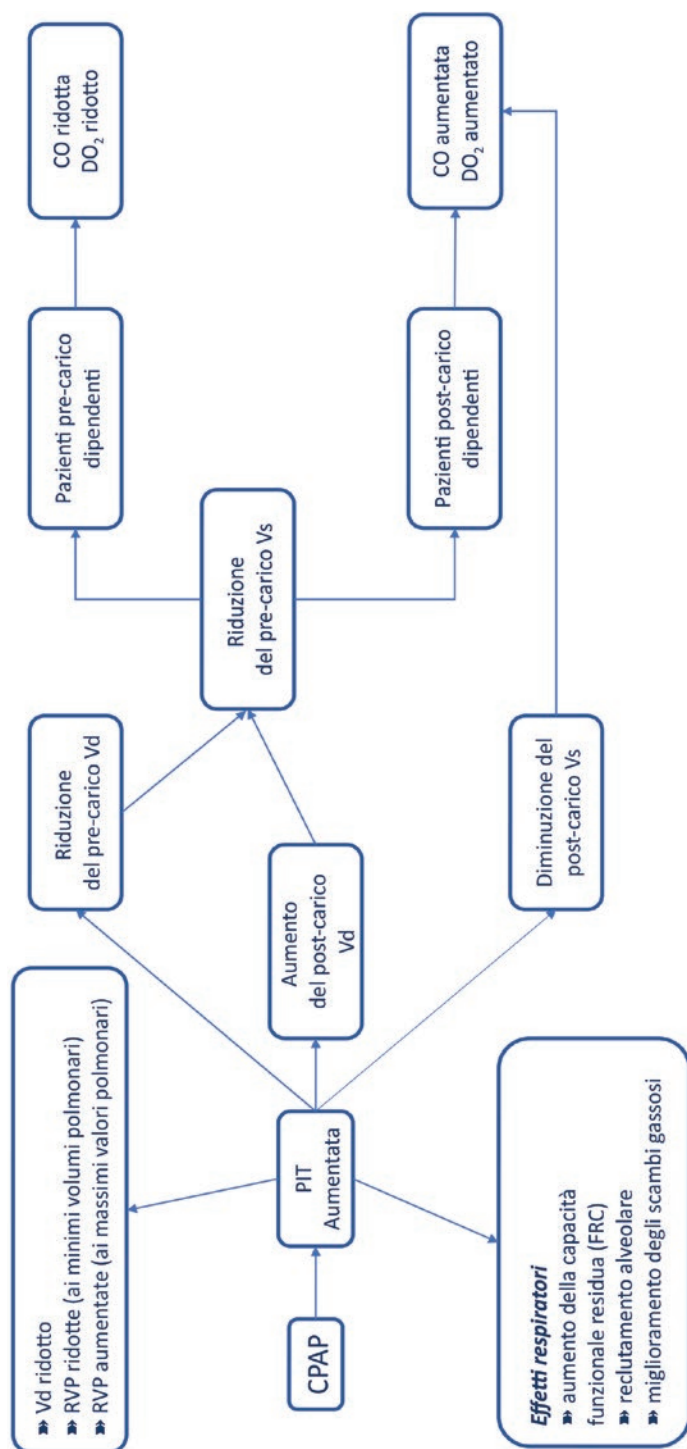


Figura 1. Schema riassuntivo degli effetti della ventilazione meccanica sul cuore destro e sinistro. Legenda: DO_2 = oxygen delivery.

della pressione atriale destra, aumenta il pre-carico Vd, con *shift* a sx del setto interventricolare riducendo al distensibilità del Vs. Inoltre, aumenta il post-carico del Vs per incremento della Ptm del Vs. In breve, a livello del cuore sinistro, aumenta la tensione miocardica per eiettare il sangue fuori dal Vs.

In corso di ventilazione meccanica, invece l'aumento della Pit riduce il precarico del Vd per riduzione del RV, aumenta il post-carico del Vd per aumento delle RVP. A livello del cuore sinistro riduce il post-carico ventricolare per riduzione della Ptm ventricolare, riducendo di conseguenza la tensione di parete del miocardio necessaria per eiettare il sangue.

Se prevale l'effetto sul ritorno venoso, la gittata sistolica si riduce (pazienti pre-

carico dipendenti), mentre se prevale l'effetto sulla riduzione del post-carico del Vs la gittata sistolica aumenta.

Bibliografia di riferimento

- FEIHL F, BROCCARD AF. *Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concept.* Intensive Care Med 2009;35:45-54.
- FEIHL F, BROCCARD AF. *Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care.* Intensive Care Med 2009;35:198-205.
- MAHMOOD S, PINSKY MR. *Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics.* Ann Transl Med 2018;6:349.
- PINSKY MR. *Cardiopulmonary interactions: physiologic basis and clinical applications.* Ann Am Thorac Soc 2018;15:S45-8.
- WIESEN J, ORNSTEIN M, TONELLI AR, ET AL. *State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock.* Heart 2013;99:1812-7.

ACQUISTA
UNA COPIA



FORMATO: 15x21 cm

EDITORE: Sintex Editoria

PAGINE: 188

ISBN: 978-88-943312-1-9

RILEGATURA: brossura

PREZZO: € 24,00

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

PAOLO PALANGE

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

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

sintex
EDITORIA

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

SEGUICI SU   

Novità dal XXVI Congresso SIMRI

Giuseppe F. Parisi¹
Salvatore Leonardi^{1,2}
Stefania La Grutta³

Si è svolto a Palermo dal 27 al 29 ottobre 2022 il XXVI Congresso della Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), dal titolo *Un Mare di Innovazioni!*

Proprio del futuro della Pneumologia pediatrica si è parlato nel corso della sessione introduttiva con quattro splendide relazioni tenute da quattro giovani ricercatrici.

La prof.ssa Raffaella Nenna (Roma) ha discusso delle modifiche nell'epidemiologia dei virus respiratori dopo la pandemia COVID-19, evidenziando come l'immunità della popolazione nei confronti del virus respiratorio sinciziale (RSV), principale agente eziologico della bronchiolite, e dell'influenza sia diminuita come conseguenza della ridotta circolazione dei virus negli ultimi due anni; per tale motivo, è lecito aspettarci focolai di rilevante entità,

specialmente se questi virus dovessero riuscire a mutare in nuovi ceppi virali. Dati preliminari che provengono dall'emisfero australe riportano una notevole impennata di casi di virus respiratori e quello che succede a quelle latitudini generalmente viene ricalcato alle nostre latitudini l'inverno seguente.

La prof.ssa Giuliana Ferrante (Verona), nella sua relazione dal titolo *Esposoma, farmacogenomica e malattie respiratorie*, ha ribadito l'importanza dei fattori ambientali nel determinismo della salute delle persone. Numerose evidenze scientifiche dimostrano infatti che la variabilità genetica non può da sola spiegare la variabilità del rischio di sviluppare malattie croniche; l'esposizione ambientale e l'interazione con i fattori genetici svolge evidentemente un ruolo importante in tale ambito. Il concetto di esposoma, seppur molto affascinante, rappresenta una vera e propria sfida in ambito di ricerca scientifica. L'accurata valutazione dell'esposoma richiede, infatti, numerose misurazioni che si basano sull'applicazione di differenti e dispendiose tecnologie.

¹ U.O.C. Broncopneumologia Pediatrica, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania
giuseppeparisi88@hotmail.it

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

³ Istituto di Farmacologia Traslazionale, Centro Nazionale delle Ricerche, Palermo



La prof.ssa Silvia Carraro (Padova) ha affrontato il tema della Medicina traslazionale e delle scienze omiche in Pneumologia pediatrica. In particolare, la metabolomica, ovvero l'ultima delle scienze omiche che più di tutte si avvicina all'espressione del fenotipo, offre la possibilità di caratterizzare il profilo dei metaboliti a basso peso molecolare di un particolare gruppo di pazienti. L'analisi metabolomica si avvale di un approccio *untarget*, senza ipotesi a priori, che ha lo scopo di identificare il profilo metabolomico specifico di una condizione, determinato dall'interazione tra la predisposizione genetica dell'ospite e gli stimoli ambientali che a essa si associano. Negli ultimi anni, è stato possibile dimostrare che la bronchiolite si associa a un profilo metabolomico ben preciso, mentre per quanto riguarda l'asma la metabolomica ha contribuito all'identificazione di endotipi di malattia che consentiranno di predire la risposta a un determinato trattamento.

Infine, la prof.ssa Maria Elisa Di Cicco (Pisa) ha trattato i rischi connessi al fumo di sigarette elettroniche. Oltre ai dati già noti e crescenti che suggeriscono come il fumo elettronico rappresenti un fattore di rischio indipendente, anche in soggetti sani e che non utilizzano sigarette tradizionali, per lo sviluppo di sintomi respiratori quali broncoostruzione e tosse, è stato pubblicato di recente sulla prestigiosa rivista scientifica *Thorax* il primo lavoro scientifico che dimostra, in un campione di più di 2.000 tra adolescenti e giovani adulti, un'associazione tra l'esposizione al fumo passivo da sigaretta elettronica contenente nicotina e aumento del rischio di sviluppare sintomi respiratori quali dispnea o bronchite.

Tali dati trovano conferma nella presenza di composti tossici nell'aria *indoor* delle case degli utilizzatori di *e-cigarette*, quali PM_{2,5}, PM₁₀, nicotina e composti organici volatili. Queste nuove evidenze confermano la necessità di non utilizzare questi dispositivi in casa, soprattutto se sono

presenti bambini e adolescenti, non solo per i rischi direttamente correlati a essi ma anche per evitare l'effetto di imitazione, già descritto per la sigaretta tradizionale.

Nel corso dell'*International Pediatric Lung*, ormai consueta sessione del Congresso con relatori di fama internazionale, sono stati forniti spunti di riflessione in merito alle novità riguardanti le malattie respiratorie infantili.

Il primo relatore, dr. Erick Forno (Pittsburgh, U.S.A.), ha confermato la stretta associazione tra asma e obesità. Infatti, in questi pazienti è presente quella che viene definita disanapsi delle vie aeree, ovvero una fisiologica incongruenza tra il calibro delle vie aeree e il parenchima polmonare; inoltre, l'obeso si caratterizza per ridotti livelli di vitamina D, una maggiore tendenza verso stati pro-flogistici, un'alterazione del microbiota intestinale e la presenza di reflusso gastro-esofageo. Tutti sono elementi che agiscono da fattori favorenti l'asma.

A seguire, il prof. Giovanni Piedimonte (New Orleans, U.S.A.) ha parlato di COVID-19 e di virus respiratori con particolare riferimento al RSV. Quella da RSV, rimane ancora oggi la principale causa di ricovero ospedaliero durante l'infanzia. Molteplici studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che l'infezione precoce è un fattore di rischio significativo per *wheezing* e asma nell'infanzia e nell'adolescenza, anche in soggetti senza predisposizione atopica. Infatti, in seguito all'infezione da RSV, il rilascio di molecole pro-infiammatorie locali, la disfunzione delle vie neurali e la compromissione dell'integrità epiteliale possono portare a iperreattività e infiammazione persistente che si manifestano clinicamente con episodi ricorrenti di ostruzione delle vie aeree. Sebbene la maggior parte delle ricerche si sia concentrata sui meccanismi immunitari e infiammatori, studi recenti hanno mostrato cambiamenti nella struttura moleco-



lare delle cellule delle vie aeree epiteliali e muscolari che possono modulare la disfunzione delle vie aeree indipendentemente dai meccanismi e dai percorsi immunitari canonici.

Il prof. Pierre Goussard (Cape Town, Sudafrica) ha ribadito la centralità dell'endoscopia respiratoria nei centri di Pneumologia pediatrica finalizzata alla diagnostica delle anomalie congenite delle vie aeree.

Sempre molto carismatico il prof. Adnan Custovic (Londra, UK) con la sua relazione dal titolo *Asthma phenotype vs endotypes*. È sempre più chiaro che l'asma sia una malattia complessa composta da un numero di varianti con diverse fisiopatologie sottostanti. La conoscenza limitata dei meccanismi di questi sottogruppi di malattie è forse l'ostacolo maggiore nella comprensione delle cause dell'asma e nel miglioramento del trattamento e può spiegare l'incapacità di identificare correlazioni genetiche e ambientali coerenti con l'asma. Da qui il concetto di endotipo, ovvero le diverse sottopopolazioni di malattia sulla base dei meccanismi molecolari sottostanti e la risposta al trattamento. Il fenotipo è invece l'insieme di tutte le caratteristiche osservabili in un individuo che risultano dall'interazione di uno specifico genotipo con fattori ambientali e di rischio. L'asma allergico è il fenotipo asmatico ancora più comune.

La prof.ssa Jane Lucas (Southampton, UK) ha presentato una *overview* sulla diskenesia ciliare primitiva, patologia rara ma ancora sottostimata, caratterizzata da infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori e inferiori che esitano nello sviluppo di bronchiectasie e insufficienza respiratoria cronica.

Chiude la sessione dell'*International Pediatric Lung* la prof.ssa Robin Deterding (Denver, U.S.A.) con un aggiornamento

sulle patologie interstiziali croniche polmonari dell'infanzia, gruppo eterogeneo di malattie respiratorie a patogenesi complessa gravato ancora oggi da elevata morbilità e mortalità.

Grande spazio è stato offerto ai giovani con la presentazione e la premiazione, nel corso della sessione *La Pneumologia pediatrica che guarda al futuro*, dei 5 migliori contributi scientifici pervenuti.

Inoltre, si sono tenute nel corso di questa XXVI edizione del Congresso le elezioni per il rinnovo delle Cariche Sociali SIMRI 2022 con la nomina a Presidente eletta della prof.ssa Stefania La Grutta che subentrerà al termine del mandato del prof. Fabio Midulla.

Bibliografia di riferimento

- CARRARO S, FERRARO VA, MARETTI M, ET AL. *Metabolomic profile at birth, bronchiolitis and recurrent wheezing: a 3-year prospective study*. *Metabolites* 2021;11:825.
- DI CICCO M, SEPICH M, BENI A, ET AL. *How e-cigarettes and vaping can affect asthma in children and adolescents*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022; 22:86-94.
- FERRANTE G, FASOLA S, CILLUFFO G, ET AL. *Addressing exposome: an innovative approach to environmental determinants in pediatric respiratory health*. *Front Public Health* 2022;10:871140.
- NENNA R, MATERA L, LICARI A, ET AL.; ICHRIS Group. *An Italian multicenter study on the epidemiology of respiratory syncytial virus during SARS-CoV-2 pandemic in hospitalized children*. *Front Pediatr* 2022; 10:930281.

Esofagite eosinofila, un nuovo membro nella marcia atopica

Selene Nicolosi
Jan Walter Schroeder

Con il termine marcia atopica si definisce la storia naturale di malattie allergiche che si sviluppano nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza. Classicamente ha inizio con la dermatite atopica, per poi progredire verso l'allergia alimentare, l'asma e infine la rinite allergica. Caratteristica della marcia atopica è proprio la progressione delle condizioni allergiche che si susseguono e predispongono il paziente a condizioni allergiche successive. Ciò è dovuto sicuramente a una predisposizione genetica, ma anche a fattori ambientali favorevoli per l'infiammazione allergica e soprattutto all'esposizione ad allergeni condivisi con sviluppo di vie immunologiche comuni.

Negli ultimi anni oltre alle quattro patologie già facenti parte della marcia atopica, si è reso necessario considerare potenziali nuovi membri della marcia che si adattano al loro stesso modello di progressione, predisposizione e fisiopatologia. Fra questi, l'esofagite eosinofila (EoE) sembra corrispondere a tutte queste caratteristiche. Come le altre malattie della marcia atopica, l'EoE

risponde positivamente all'allontanamento dell'allergene e alle terapie steroidee, con peggioramento alla reintroduzione dell'allergene colpevole; si associa, inoltre, positivamente a ognuna delle altre malattie, in particolare, fino a quasi il 50% dei pazienti con EoE soffre di dermatite atopica, quasi il 40% di asma, più del 60% di rinite allergica. Sembra poi che il numero di patologie atopiche correli con l'aumento del rischio di sviluppare EoE.

L'epitelio ha un ruolo chiave nella patogenesi dell'EoE; alla base dell'infiammazione cronica dell'epitelio esofageo vi è infatti un'alterazione della funzione di barriera epiteliale con la *downregulation* di proteine associate alla funzione di barriera (filaggrina e zonulina-119) e di molecole di adesione (desmogleina-121) da parte delle citochine T2. In questi soggetti vengono prodotte, in seguito a danno dell'epitelio, fra le altre, linfopoietina timica stromale (TSLP), IL-25 e IL-33, a loro volta in grado stimolare l'attivazione di cellule dell'immunità innata, quali cellule dendritiche e cellule linfoidi innate (ILC2), ma anche dell'immunità adattativa (linfociti B e T), con conseguente rilascio locale di citochine pro-infiammatorie di tipo

allergico (IL-4, IL-5, IL-13). IL-13 è stata individuata proprio come responsabile della *downregulation* delle proteine di barriera e delle molecole di adesione. Questa infiammazione, propriamente detta di tipo 2, è alla base, dunque, non solo dell'EoE ma di tutte le malattie allergiche nei soggetti atopici.

Un'importante caratteristica dell'EoE, che la lega ad altri membri della marcia atopica, è quella per cui gli aeroallergeni possano esacerbare la malattia in alcuni individui, nei quali è stata inoltre osservata una stagionalità dei sintomi concordante con la stagionalità dell'allergia (asma o rinite allergica) in anamnesi. Oltre a ciò, è stata osservata un'associazione fra sviluppo di EoE e immunoterapia specifica sublinguale per aeroallergeni.

Inoltre, la EoE è legata a stretto giro anche con gli allergeni alimentari, in grado di causare infiammazione e disfunzione esofagea con sviluppo della malattia. Il meccanismo con cui questo accade, se nei casi di concomitante allergia alimentare è strettamente legato al danno mediato da ipersensibilità IgE mediata, nei soggetti con anamnesi negativa per allergia alimentare

non sembra essere IgE-mediato, ma legato piuttosto a meccanismi dell'immunità innata. I test cutanei basati sulle IgE, perciò, non possono essere utilizzati in tutti i pazienti affetti da EoE, per guidare un'eventuale dieta di eliminazione, a meno che, la positività non sia associata a sintomatologia clinica allergica.

Per tutte queste caratteristiche, è ragionevole, perciò, ipotizzare che l'EoE sia un "quinto membro della marcia", in quanto condivide caratteristiche cliniche, percorsi immunologici, fattori di suscettibilità e rischi con altri membri della marcia. È importante notare però che l'EoE può manifestarsi sia nell'infanzia o appena dopo, soprattutto nei pazienti con altre comorbidità atopiche, sia in individui non atopici. Pertanto, sembra possano esistere endotipi distinti di EoE, come nel caso della dermatite atopica e dell'asma. Ulteriori ricerche sono necessarie a tal riguardo per migliorare la nostra comprensione dell'EoE e della sua relazione con gli altri membri della marcia atopica.

Le manifestazioni cliniche di EoE variano molto in base all'età di insorgenza. Se nei bambini essa si può manifestare con



un'ampia gamma di sintomi aspecifici, tra cui nausea, vomito, epigastralgia e ritardo di crescita, negli adolescenti e adulti è più probabile la presenza di disfagia ed episodi di impatto del bolo, dovuta a stenosi e trachealizzazione dell'esofago, causati dall'infiammazione cronica a tale livello. In rari casi, l'EoE può manifestarsi con la rottura spontanea dell'esofago in seguito a un'eruttazione forzata (sindrome di Boerhaave), per ostruzione da cibo. Il reflusso cronico può invece essere sintomo comune a tutte le età, facilmente confondibile con la malattia da reflusso esofageo (MRGE). Tutti questi sintomi, soprattutto se non trattati precocemente, portano a un peggioramento netto della qualità di vita dei pazienti.

La diagnosi, sospettata sulla base dei sintomi, viene confermata attraverso l'esecuzione di un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia ed esame istologico del tessuto esofageo. Il riscontro di aumento di eosinofili, in numero maggiore di 15 per campo ad alta potenza (HPF), pone diagnosi di malattia. La sensibilità di tale esame si avvicina al 100%, con una specificità del 96% circa. Inoltre, il riscontro all'EGDS, a livello macroscopico, di trachealizzazione e stenosi esofagea possono già indirizzare verso una diagnosi preliminare di EoE.

I corticosteroidi topici, la terapia con inibitori della pompa protonica, la dieta di eliminazione di allergeni con reintroduzione a *step* (grano, latte, soia, frutta secca, crostacei e molluschi) e la dilatazione in caso di stenosi del lume esofageo sono modalità di trattamento ampiamente accettate per l'EoE. Sono in corso, inoltre, studi su farmaci biologici che hanno come bersaglio gli eosinofili, le citochine chiave e le vie infiammatorie nell'EoE, ma a oggi, solo dupilumab, un anticorpo monoclonale terapeutico che blocca il recettore condiviso dell'IL-13

e dell'IL-4 (IL-4Ra), ha superato gli studi clinici e ha ricevuto l'approvazione della Food and Drugs Administration (FDA) per l'utilizzo nell'EoE ed è attualmente in attesa di approvazione anche in Europa, da parte della European Medicines Agency (EMA). Si ricorda in aggiunta, che dupilumab, così come altri farmaci biologici in studio per l'EoE sono già approvati anche per altre patologie facenti parte della marcia atopica come dermatite atopica, asma e sinusite cronica con poliposi nasale.

Proprio per il percorso fisiopatologico, clinico e terapeutico condiviso fra le malattie della marcia atopica e la EoE, quindi, gli specialisti di riferimento per tali patologie, durante le loro visite dovrebbero attuare un approccio proattivo nella valutazione dei sintomi gastroenterici, senza sottovalutare sintomatologia anche lieve lamentata dai pazienti atopici, al fine di escludere una possibile diagnosi di EoE.

In conclusione, quindi, l'approccio multidisciplinare e integrato nel paziente atopico riveste attualmente la strategia migliore per diagnosticare precocemente la EoE e prevenire i danni provocati dall'infiammazione cronica di tipo T2, alla base del peggioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Bibliografia di riferimento

- FURUTA GT, KATZKA DA. *Eosinophilic esophagitis*. N Engl J Med 2015;373:1640-8.
- NHU QM, ACEVES SS. *Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2022;12:S1081-1206(22)01830-0.
- PITSIOS C, VASSILOPOULOU E, PANTAVOU K, ET AL. *Allergy-test-based elimination diets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a systematic review of their efficacy*. J Clin Med 2022;11:S631.
- ROTHENBERG ME. *Scientific journey to the first FDA-approved drug for eosinophilic esophagitis*. J Allergy Clin Immunol 2022;150:1325-32.

Fibrillazione atriale e apnea ostruttiva nel sonno: una omissione nelle linee guida

Giovanni Luca Botto
Fabio Lorenzo Canevese

Le linee guida internazionali per la fibrillazione atriale (AF) e apnee ostruttive nel sonno (OSA) hanno prodotto un numero esiguo di raccomandazioni per il sottogruppo di pazienti affetti da entrambe le condizioni.

La letteratura scientifica ha dimostrato negli anni una chiara associazione bidirezionale tra AF e OSA che non è stata sufficientemente enfatizzata e conseguentemente considerata dalle linee guida. Lo studio di popolazione *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation* (ORBIT-AF) ha evidenziato che circa un paziente su cinque con AF presenta anche OSA¹. Per questo ampio sottogruppo di pazienti lo *screening*, la diagnosi e il trattamento che ne consegue sono determinanti.

La AF è l'aritmia sostenuta di più comune riscontro nella pratica clinica², mentre l'OSA si stima possa interessare 10 milioni di adulti nel mondo³. Considerando le modificazioni epidemiologiche e demografiche che riguarderanno una popolazione sempre più anziana, è lecito attendersi

un incremento in termine di prevalenza di entrambe le condizioni, dal momento che AF e OSA condividono molteplici fattori di rischio indipendenti quali età, obesità, fumo e assunzione di alcool^{4,5}.

Nonostante i processi fisiopatologici che stanno alla base della complessa interazione tra AF e OSA siano continuo oggetto di dibattito all'interno delle diverse comunità scientifiche, numerosi studi hanno dimostrato un' aumentata prevalenza di AF nei pazienti con OSA e viceversa^{6,7}.

Lo *Sleep Heart Study*, che ha incluso soggetti con disturbi respiratori nel sonno, ha dimostrato che coloro che avevano una OSA severa (indice di apnea/ipopnea > 30/ora) avevano un rischio aumentato di quattro volte di avere anche AF in confronto a soggetti senza OSA⁶. Lo stress fisiopatologico generato dall'OSA (ripetuti episodi di ipossia/ipercapnia, alterazione della pressione intratoracica, modificazione del bilancio simpato-vagale, stress ossidativo, infiammazione e attivazione neuro-umorale) produce effetti biologici che si mantengono nel tempo determinando così modificazioni del substrato cardiovascolare e incremento del rischio di aritmie cardiache⁸.

Purtroppo, l'OSA continua a essere sotto-diagnosticata, specialmente tra alcuni gruppi etnici, in particolare quelli che storicamente sono stati oggetto di emarginazione sociale⁹. Ciò costituisce una perdita di opportunità di diagnosi per il clinico se non si istituisce un programma di *screening* per la ricerca di OSA nei pazienti con AF e viceversa.

I pazienti affetti in concomitanza da entrambe le patologie, se non adeguatamente trattati (*continuous positive airway pressure* - CPAP) rispondono insufficientemente ai trattamenti farmacologici (farmaci antiaritmici) o non-farmacologici (cardioversione elettrica, ablazione) per la AF¹⁰⁻¹².

Il rischio di recidiva dopo cardioversione o ablazione della fibrillazione atriale è più elevato nei pazienti con OSA non trattata,¹⁰ mentre nei pazienti trattati con CPAP il rischio è simile a quello dei pazienti senza OSA¹².

Appare perciò ragionevole applicare un programma di *screening* per l'OSA prima

di iniziare un trattamento di controllo del ritmo nei pazienti con AF sintomatica, con lo scopo di ridurre le ricorrenze aritmiche. Negli studi *Aggressive Risk Factor Reduction Study - Implication for AF* (ARREST-AF)¹³ e *Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort* (LEGACY)¹⁴ un programma di trattamento aggressivo di riduzione dei fattori di rischio, focalizzato al controllo di peso corporeo, iperlipemia, ipertensione arteriosa, diabete, OSA, assunzione di alcool e alla cessazione del fumo, ha ridotto significativamente il carico di AF dopo ablazione dell'aritmia mediante isolamento elettrico delle vene polmonari.

Tuttavia, non è ancora ben evidente come e quando implementare un programma di *screening* e gestione dell'OSA nell'ambito dell'inquadramento del paziente con AF.

Nelle linee guida della European Society of Cardiology (ESC) lo *screening* opportunistico della AF nei pazienti con OSA



dovrebbe essere considerato con una raccomandazione di grado IIa, mentre la gestione ottimale dell'OSA può essere presa in considerazione per ridurre l'incidenza, la progressione e la recidiva di AF e i sintomi correlati, con una raccomandazione di grado ancor più basso, IIb. Entrambe le raccomandazioni sono basate sull'opinione degli estensori delle linee guida (ovvero con un basso livello di evidenza, C)¹⁵.

In contrasto, le linee guida statunitensi dell'American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) e Heart Rhythm Society (HRS) sottolineano il ruolo dell'OSA quale fattore di rischio della AF e raccomandano lo studio del sonno nei pazienti con AF e sospetta OSA¹⁶.

Per tutte queste ragioni, i clinici dovrebbero identificare un percorso atto a evidenziare la presenza di OSA nei pazienti con AF, auspicando che le linee guida riconsiderino, per il prossimo futuro, la possibilità di includere lo *screening* per l'OSA quale parte strutturale della pratica convenzionale nella gestione dei pazienti con AF.

Bibliografia

- HOLMQVIST F, GUAN N, ZHU Z, ET AL; ORBIT-AF INVESTIGATORS. *Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation – results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)*. *Am Heart J* 2015;169:647-54.
- ADDERLEY NJ, RYAN R, NIRANTHARAKUMAR K, MARSHALL T. *Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016*. *Heart* 2019;105:27-33.
- BENJAFIELD AV, AYAS NT, EASTWOOD PR, ET AL. *Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis*. *Lancet Respir Med* 2019;7:687-98.
- MARULANDA-LONDOÑO E, CHATURVEDI S. *The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation*. *Front Neurol* 2017;8:668.
- SHANTHA G, PELOSI F, MORADY F. *Relationship between obstructive sleep apnoea and atrial fibrillation*. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:180-3.
- MEHRA R, BENJAMIN EJ, SHAHAR E, ET AL.; Sleep Heart Health Study. *Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study*. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:910-6.
- GAMI AS, HODGE DO, HERGE RM, ET AL. *Obstructive sleep apnea, obesity, and risk of incidental atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: S65-71.
- GOUDIS CA, KETIKOGLU DG. *Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications*. *Int J Cardiol* 2017;230:293-300.
- JOHNSON DA, GUO N, RUESCHMAN M, ET AL. *Prevalence and correlates of obstructive sleep apnea among African Americans: the Jackson Heart Sleep Study*. *Sleep* 2018;41:zsy154.
- KANAGALA R, MURALI NS, FRIEDMAN PA, ET AL. *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation*. *Circulation* 2003;107:2589-94.
- MONAHAN K, BREWSTER J, WANG L, ET AL. *Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter*. *Am J Cardiol* 2012;110:369-72.
- NARUSE Y, TADA H, SATOH M, ET AL. *Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation clinical impact of continuous positive airway pressure therapy*. *Heart Rhythm* 2013;10:331-7.
- PATHAK RK, MIDDELDORP ME, LAU DH, ET AL. *Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study*. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222-31.
- PATHAK RK, MIDDELDORP ME, MEREDITH M, ET AL. *Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY)*. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.
- HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, ET AL. *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC*. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, ET AL. *2019 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation* 2019;140:125-51.

Il trapianto di polmone, indicazioni e procedure nel paziente geriatrico

Paolo Solidoro
Carlo Albera

Introduzione

Il trapianto polmonare è un efficace approccio terapeutico in numerose patologie dell'apparato respiratorio.

Dopo l'introduzione della ciclospolina come farmaco antirigetto nei primi anni Ottanta, nel 1983 si ebbe il primo trapianto di polmone singolo con *outcome* favorevole eseguito a Toronto. Da questa data l'attività di trapianto si è notevolmente ampliata, con risultati sempre più soddisfacenti. Il miglioramento dei risultati è stato figlio del miglioramento tecnologico nell'ambito delle tecniche chirurgiche, del trattamento post-operatorio e dell'immunosoppressione, ampliando progressivamente le indicazioni alla procedura e aumentando anche l'età limite per accedere alla lista attiva. I progressi hanno consentito all'inizio degli anni Novanta la nascita e il moltiplicarsi di Centri di Trapianto Polmonare e, anche in Italia, il conseguimento di risultati sovrapponibili alle casistiche internazionali.

S.C. Pneumologia Universitaria, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette; Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, paolo.solidoro@unito.it

Le indicazioni al trapianto

Il trapianto polmonare è indicato in pazienti affetti da patologie polmonari irreversibili e invalidanti in fase terminale (cosiddette *end-stage*), con alta probabilità (50%) di mortalità a 2 anni e con alta probabilità (> 80%) di sopravvivenza a lungo termine, in caso di funzionamento dell'organo trapiantato, valutando in particolare le comorbidità del paziente. Il trapianto va considerato come una delle opzioni terapeutiche consolidate e disponibili per affrontare affezioni evolutive non oncologiche che non rispondono a terapie convenzionali ottimizzate.

Spesso si tratta di patologie croniche e degenerative che vedono una prevalenza aumentata con il progredire dell'età del paziente e sono quindi particolarmente rappresentate in età geriatrica.

Le patologie con indicazione al trapianto polmonare possono essere suddivise in quattro gruppi:

- patologie ostruttive che interessano le vie aeree
 - ▷ Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO);
 - ▷ enfisema da deficit di alfa-1 antitripsina;

- ▶ patologie suppurative
 - ▷ fibrosi cistica;
 - ▷ bronchiectasie non fibrocistiche;
- ▶ patologie che interessino il parenchima polmonare;
 - ▷ fibrosi polmonare idiopatica;
 - ▷ sarcoidosi (in stadio fibrotico);
 - ▷ istiocitosi X;
 - ▷ linfangioleiomiomatosi;
 - ▷ asbestosi;
 - ▷ fibrosi polmonari progressive associate a connettiviti sistemiche (con indicazione controversa);
- ▶ patologie che interessino il letto vascolare polmonare;
 - ▷ ipertensione arteriosa polmonare;
 - ▷ ipertensione polmonare associata a sindrome di Eisenmenger;
 - ▷ ipertensione polmonare secondaria a tromboembolia polmonare.

Le indicazioni al trapianto polmonare si sono notevolmente ampliate negli ultimi anni: si è innalzata l'età del ricevente, fino indicativamente ai 60 anni nel trapianto bilaterale, 65 anni nel trapianto singolo, 55 anni nel trapianto combinato (polmoni e cuore o fegato e/o pancreas o rene), ma non sono escludibili aprioristicamente deroghe da valutare di caso in caso valutando l'età biologica del paziente candidato alla procedura.

Nelle raccomandazioni internazionali infatti l'età > 70 anni viene considerata come condizione a rischio elevato o incrementato in modo sostanziale con importante rischio sinergico (moltiplicativo) in caso di ulteriori comorbidità, tanto da essere presa in esame per valutazione pre-trapianto solo in un assai limitato numero di Centri.

L'età compresa tra i 65 e i 70 anni, invece, è considerata come condizione a rischio con implicazioni sfavorevoli per *outcome* a breve e lungo termine post-trapianto. Pur



se tali rischi possono essere considerati accettabili per un programma trapiantologico, multipli fattori di rischio possono aumentare la possibilità di un decorso sfavorevole post-trapianto. Il che significa che è sconsigliato accumulare più fattori di rischio pertanto il paziente con età compresa tra i 65 e i 70 anni può accedere al programma trapiantologico solo in assenza di altre significative comorbidità, preferenzialmente per una procedura singola, a più basso rischio operatorio; non viene a quest'età presa in considerazione l'opzione di una valutazione per ritrapianto in caso di decadimento funzionale/rigetto cronico.

Valutiamo quindi ora la possibile scelta della procedura: può essere proposto il trapianto polmonare singolo o bilaterale a seconda della patologia *end-stage* in esame.

Le patologie con componente infettiva (bronchiectasie e fibrosi cistica) necessitano di un trapianto bilaterale, per evitare che l'infezione del polmone nativo si diffonda all'organo trapiantato.

In caso di ipertensione arteriosa polmonare, idiopatica, associata a sindrome di Eisenmenger e postembolica, è necessario il trapianto bilaterale per evitare il rischio di edema da riperfusione che si manifesta in caso di procedura singola nelle prime fasi post-trapianto (in queste fasi tutta la gittata cardiaca viene deviata nel polmone trapiantato).

La scelta di eseguire un trapianto bilaterale per motivazioni analoghe è mandatoria in caso di patologie ostruttive associate a ipertensione polmonare moderata o severa, riservando la procedura singola a pazienti che non presentino segni di intrappolamento aereo nel polmone nativo (tipico esempio sono i casi sottoposti a riduzione di volume chirurgica).

La procedura singola è infine proponibile nelle patologie restrittive in assenza di ipertensione polmonare moderata o grave, specie su scelta dei singoli Centri in caso di

- a) carenza di organi (come si è verificato per esempio nella recente e attuale pandemia COVID-19);

- b) più ricevibili compatibili richiedenti urgenza della procedura.

Sulla base di quanto detto pare evidente come nel paziente anziano, su cui si preferisce una procedura singola, sia meno probabile l'accesso al programma trapiantologico per patologie suppurative (bronchiectasie non fibrocistiche) o per patologie associate a ipertensione polmonare moderata o grave. Più probabile invece una procedura singola in caso di BPCO (specie se il paziente è già stato sottoposto a una procedura di riduzione di volume

chirurgico che ridurrà il temuto intrappolamento aereo nel nativo) o in caso di interstiziopatia fibrosante senza ipertensione polmonare moderata o severa. In entrambi i casi si andrà incontro a una pneumonectomia funzionale del polmone nativo, un ridotto rischio operatorio e perioperatorio, una migliore sopravvivenza a breve termine (per la minore complessità della procedura) ma anche a una minore sopravvivenza a lungo termine, accettabile comunque per l'età avanzata del paziente.

Per quanto concerne le patologie neoplastiche negli ultimi anni un numero sempre maggiore di pazienti con una pregressa neoplasia extra-toracica giunge all'osservazione dei Centri trapiantologici, talora per comorbilità polmonare, talora per patologie polmonari legate alla radio-chemioterapia utilizzate per la neoplasia di base.

Maggiore è l'età del paziente maggiore è il rischio anamnesticco di avere affrontato e superato patologie oncologiche, pertanto è necessario effettuare un'attenta valutazione, in sede di studio pre-trapianto, della storia oncologica del paziente.

Gli studi riguardanti il trapianto di polmone in questi casi sono pochi e quasi tutti riportano casi aneddotici. Viene consigliato un intervallo di tempo tra la guarigione della neoplasia primitiva e il trapianto di 5 anni nei casi di neoplasie con possibilità di recidive tardive (melanoma, carcinoma mammario e coloretale).

Le controindicazioni assolute e i fattori di rischio per la valutazione pre-trapianto di polmone sono riassunte nelle Tabelle 1-3.

Conclusioni

Il trapianto di polmone è un valido trattamento dell'insufficienza respiratoria terminale anche nel paziente anziano.

Controindicazioni assolute al trapianto

Mancanza di volontà o accettazione da parte del paziente

Neoplasie con alto rischio di recidiva o morte correlata alla malattia

Filtrato glomerulare $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a meno che non si consideri un trapianto multiorgano

Sindrome coronarica acuta o infarto miocardico nei 30 giorni precedenti

Stroke nei 30 giorni precedenti

Cirrosi epatica con ipertensione portale o *deficit* di sintesi a meno di considerazione di trapianto multiorgano

Insufficienza epatica acuta

Insufficienza renale acuta con incremento della creatininemia o necessità dialitica con scarse possibilità di recupero

Shock settico

Infezione polmonare attiva e disseminata

Infezione tubercolare attiva

Infezione HIV con carica virale rilevabile

Stato funzionale limitato con scarso potenziale riabilitativo post-trapianto

Progressivo decadimento cognitivo

Ripetuti episodi di mancata aderenza senza evidenza di miglioramento

Dipendenza o uso attivo di sostanze, incluso fumo di sigaretta, *vaping*, fumo di marijuana o utilizzo di droghe endovenose

Altre gravi condizioni mediche non controllate e considerate limitanti la sopravvivenza post-trapianto

Tabella 1. I candidati con queste caratteristiche sono considerati a rischio troppo elevato per effettuare una procedura trapiantologica con successo. Si tratta di fattori o condizioni che aumentano significativamente il rischio di un *outcome* sfavorevole e che potrebbero rendere il trapianto svantaggioso per i pazienti. In molti programmi trapiantologici non si procede a trapianto in queste condizioni fatte salve circostanze eccezionali.

Fattori di rischio elevato o incrementato in modo sostanziale

Età > 70 anni

Patologia coronarica severa che richieda *by-pass* coronarico

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40%

Importante patologia vascolare cerebrale

Dismotilità esofagea grave

Patologie ematologiche non trattabili incluse diatesi emorragica, trombofilia e grave disfunzione midollare

BMI > 35 Kg/m²

BMI < 16 kg/m²

Poteniale limitazione funzionale a riabilitazione post-trapianto

Condizioni psichiatriche, psicologiche o cognitive che possano interferire con l'aderenza post-trapianto, senza un sufficiente sistema di supporto

Assenza di supporto o di un piano di *caregiving*

Mancanza di comprensione della patologia attuale e dell'opzione trapiantologica nonostante accurata spiegazione

Infezione da *Mycobacterium abscessus*

Infezione da *Lomentospora prolificans*

Infezione da *Burkholderia cenocepacia* o *gladioli*

Epatite B o C con carica virale rilevante e cirrosi epatica

Anomalie e deformità della gabbia toracica causa di verosimile restrizione post-trapianto

Supporto extracorporeo

Ritrapianto a meno di 1 anno dal primo

Ritrapianto per CLAD (*chronic lung allograft dysfunction* o rigetto cronico) restrittiva

Ritrapianto per CLAD da AMR (*antibody-mediated rejection*)

Tabella 2. I candidati con queste caratteristiche possono essere considerati in Centri con esperienza specifica per la condizione. Si potrebbero non avere dati sufficienti per supportare il trapianto in pazienti con queste caratteristiche o potrebbero esserci rischi incrementati in modo sostanziale sulla base dei dati attuali, ulteriori ricerche sono necessarie per informare il paziente in modo più completo e per future raccomandazioni. Quando più di una delle seguenti condizioni sono presenti contemporaneamente, sono considerate essere sinergiche (moltiplicative) in termini di incremento del rischio di eventi avversi. Le condizioni modificabili dovrebbero essere ottimizzate se e quando possibile.

Fattori di rischio con implicazioni sfavorevoli per <i>outcome</i>
Età 65-70 anni
Filtrato glomerulare 40-60 mL/min/1,73 m ²
Patologia coronarica da lieve a moderata
Patologia coronarica severa sottoposta ad angioplastica percutanea prima del trapianto
Pazienti con pregresso <i>by-pass</i> aorto-coronarico
Ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra al 40-50%
Vasculopatia periferica
Connettivopatia (sclerodermia, lupus, miopatie infiammatorie)
Grave reflusso gastroesofageo
Dismotilità esofagea
Trombocitopenia, leucopenia o anemia con alta probabilità di persistenza post-trapianto
Osteoporosi
BMI 30-34,9 Kg/m ²
BMI 16-17 Kg/m ²
Fragilità
Ipoalbuminemia
Diabete scarsamente controllato
Accertato uso di marijuana
Infezione da <i>Scedosporium apiospermum</i>
Infezione HIV con assenza di replicazione virale
Precedente chirurgia toracica
Precedente pleurodesi
Ventilazione meccanica
Ritrapianto a più di un anno dal primo per CLAD ostruttiva

Tabella 3. Fattori di rischio con implicazioni sfavorevoli per *outcome* a breve e lungo termine post-trapianto. Pur se tali rischi possono essere considerati accettabili per un programma trapiantologico, multipli fattori di rischio insieme possono aumentare il rischio di un decorso sfavorevole post-trapianto.

È indicato per patologie delle vie aeree, suppurative, del parenchima e del circolo polmonare.

Le indicazioni si sono progressivamente ampliate, anche in ambito geriatrico, nel corso degli anni grazie a un miglioramento della tecnica chirurgica, della gestione rianimatoria e delle opzioni farmacologiche di controllo delle patologie di base.

La scelta di una procedura singola, preferibile nel paziente con età maggiore di 65 anni, o bilaterale è correlata alla patologia di base (infezioni e colonizzazioni) e al coinvolgimento del circolo polmonare che devono essere accuratamente studiati nella valutazione pre-trapianto.

È necessaria estrema prudenza e attenta diagnostica in caso di patologie neoplastiche pregresse.

Bibliografia di riferimento

- LORRIANA E. LEARD, VALAPOUR M, ET AL. *Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant 2021;40:1349-79.
- NOSOTTI M, DELL'AMORE A, DISO D, ET AL.; Study Group for Thoracic Organs Transplantation. *Selection of candidates for lung transplantation: the First Italian Consensus Statement*. Transplant Proc 2017;49:702-6.
- RINALDI M, SANSONE F, BOFFINI M, ET AL. *Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic*. Transplant Proc 2008;40:2010-2.
- SOLIDORO P, BOFFINI M, LACEDONIA D, ET AL. *Pulmonary hypertension in COPD and lung transplantation: timing and procedures*. Minerva Med 2014;105:1-7.
- SOLIDORO P, CORBETTA L, PATRUCCO F, ET AL. *Competences in bronchoscopy for Intensive Care Unit, anesthesiology, thoracic surgery and lung transplantation*. Panminerva Med 2019;61:367-85.

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

Uno sguardo inusuale su morte, suicidio assistito ed eutanasia

(Prima parte)

Franco M. Zambotto

Nell'Europa contemporanea stanno ri-emergendo socialmente due fenomeni già presenti nella cultura greco-romana antica:

- il mistero;
- la mistificazione orgiastica.

Perché la civiltà tecnologica ci sta portando a questa retrocessione/decadenza culturale?

Perché non ha ancora rimosso il Platonismo che ancora parla alle sue viscere: la scienza ha la pretesa di assoggettare la decisione responsabile al sapere, alla dimensione cognitiva.

La scienza platonica della immortalità dell'anima è il risultato del confronto fra l'elemento orgiastico e la responsabilità. Nella mistificazione orgiastica non esiste responsabilità, non può esistere la responsabilità pena la distruzione dell'orgiastico. Solo se l'elemento orgiastico viene subordinato al sapere può nascere la responsabilità.

Subordinare dunque la responsabilità solo alla oggettività del sapere significa annullare la responsabilità perché la si priva di un elemento costitutivo che è il mistero orgiastico, il segreto.

Se una decisione si conforma a un sapere non si tratta più di una decisione responsabile ma della messa in opera tecnicamente di un dispositivo cognitivo, del dispiegamento meccanico di un teorema.

Se la condizione di possibilità della responsabilità consiste nel decidere di agire solo conformarsi a un sapere, si deve conseguentemente ammettere che la condizione di impossibilità della responsabilità sta nel fare senza conformarsi a un sapere. Con queste argomentazioni si arriva alla cosiddetta aporia della responsabilità.

La scienza in tal modo costringe la responsabilità nel labirinto delle aporie (le aporie sono situazioni senza vie di uscita).

La caduta nell'inautentico così diffusa nei sistemi educativi, nei *social media*, nella comunicazione in generale, nei rapporti sociali standard ci riporta necessariamente nel mondo dell'orgiastico e nel demonico.

La cultura tecnologica contemporanea non neutralizza alcun elemento del reale "bensì fa riemergere una certa forma di demonico". Perciò stesso ci porta nel regno della indifferenza e della noia. Nel regno del demonico dominano il campo: noia, infelicità e indifferenza.

La cultura della noia si sincronizza, analogamente ai principi della fisica quantistica, con la cultura dell'orgiastico perché noia e indifferenza sono nate dalla stessa scintilla originale e ciò che nasce dalla stessa scintilla originale si influenza reciprocamente in modo istantaneo per sempre.

Inoltre, a potenziare il quadro, si osserva che il livello della noia si sincronizza ed evolve con il livello di sviluppo della tecnologia.

Perché la cultura di una tecnologia neutralizzante livella tutti gli individui sul piano della noia? Perché livella e neutralizza la singolarità insostituibile e misteriosa dell'Io responsabile?

Semplice: perché l'Io tecnologico porta alla negazione dell'Io responsabile.

Nel mondo tecnologico l'individualismo è radicato nel ruolo sociale e non nella sua natura di un Io come persona.

In termini teatrali si direbbe che siamo di fronte a un individualismo del personaggio e non a un individualismo della persona che, tuttavia, impersona il personaggio.

Stiamo parlando di un individualismo dell'attore, della maschera e non della persona.

Questo tipo di individualismo prende origine dal Rinascimento e si radica nel ruolo sociale recitato e non nella natura della persona.

Il segreto della persona (oggi ridotto giuridicamente a *privacy* e tutelato dalla legge) resta nascosto dietro la maschera sociale.

Da questo fenomeno nuovo derivano tutte quelle dottrine che non considerano la persona singolare nella sua autenticità non dissimulata: liberalismo, socialismo, collettivismo, democrazia, totalitarismo.

Tutte queste figure politiche condividono un elemento: l'indifferenza verso ciò



che non sia la oggettività del ruolo sociale.

La nozione borghese di uguaglianza diventa uguaglianza quantificabile dei ruoli non uguaglianza delle persone.

Stiamo muovendo una critica al simulacro sociale, una critica alla maschera.

Come la maschera del ruolo sociale dissimula la autenticità dell'Io insostituibile così la civiltà della noia figlia della oggettività tecnologico-scientifica dissimula il mistero che si nasconde sotto ciò che viene scoperto e svelato.

Infatti, in antico si diceva "ciò che svela la vela" e in questo svelamento consiste il mistero.

La pretesa tecnologico-scientifica di svelare tutto dissimula ciò che per sua natura consiste nel rimanere nascosto: l'autentico mistero della natura della persona.

Il mistero autentico deve necessariamente restare sempre misterioso e noi dobbiamo lasciarlo essere ciò che è: velato, in disparte, dissimulato.

Le cose che stiamo tentando di screditare con questo scritto sono la inautenticità nelle relazioni sociali, la noia, la tecnica, l'individualismo, la maschera, il ruolo. Tutte cose che sorgono dalla metafisica della forza.

Il posto prima occupato dalla ontologia ossia dall'Essere è stato poi e oggi occupato dalla forza.

La forza è diventata la figura dell'Esse-re. Significa che l'essere è stato ridotto a "forza determinabile e potenza calcolabile" col metodo scientifico e in tal modo è diventato "homo quantificabilis".

Alla fine dobbiamo ammettere che egli o ella, essere umano, si pone in modo omogeneo fra le forze del mondo, omogeneo al mondo delle pure forze.

Martin Heidegger riassume tutto quanto appena detto nella formulazione: "nella forza si nasconde l'Essere" e ancora "la forza si mostra come il massimo occultamento dell'Essere" o anche "la forza dissimula l'Essere".

Il mistero dell'Essere è dissimulato nell'esibire l'essere come Forza, nel mo-

strarlo nella sua maschera, nella sua finzione o nel suo simulacro.

Per questo si parla di dissimulazione non autentica.

Citando *La lettera rubata* di Edgar Allan Poe (dove per lettera si intende l'Essere): "così la Forza si mostra come il massimo occultamento dell'Essere che è più al sicuro proprio là dove si espone allo sguardo di tutti", scopriamo che il posto dell'uomo morto è essenziale nella lettera rubata e siamo condotti verso la apprensione della morte.

Il concetto di apprensione della morte riguarda la preoccupazione, la sollecitudine inquieta, il prendersi cura dell'anima (*epimeleia tes psyches*), l'esercitarsi a morire (*meléte thanátou* socratico), il significato da assegnare alla morte nelle varie culture e religioni.

Esercitarsi alla morte è simulare di veder arrivare ciò che non si vede arrivare, ciò che non si potrà mai veder arrivare.

Ogni volta l'Io personale anticipa la propria morte dandole o conferendole un altro valore di cui non potrà mai appro-



priarsi, dunque la morte resta un *mysterium tremendum*.

Da ciò deriva il germe gettato da Platone della responsabilità personale: dalla conversione dell'anima alla esperienza della morte come liberazione dal corpo, dal demonico, dall'orgiastico.

L'anima attraversando la porta della morte entrerà nella sua libertà. Questo è il concetto secondo Platone.

Esiste, tuttavia, un'altra figura di morte, un'altra maniera di dare o darsi la morte.

In tal caso la modalità di apprendere la morte proviene da un dono ricevuto dall'Alter, da Colui che mi vede senza essere visto, che mi tiene nelle sue mani restando a me inaccessibile.

La rivelazione cristiana che travolge e supera la rivelazione platonica consiste nella nozione di morte come dono.

In che senso la morte è un dono?

Nel senso che in essa si trova la radice della responsabilità individuale di ciascuno: nessuno può sostituirsi a me nella mia morte.

Da ciò deriva la singolarità insostituibile dell'Io. In parole povere la morte è una esperienza solo mia e di nessun altro al mio posto. A ciascuno tocca prendere la sua morte su di sé.

Il morire non si porta mai, non si prende in prestito, non si trasferisce, non si promette, non si trasmette. Morte è ciò che sospende ogni esperienza del dare o del prendere. La morte è ciò che bisogna prendere su sé stessi.

Anche dandosi la morte suicidaria ognuno la prende su di sé.

La mia insostituibilità nel mondo mi viene donata dalla legge della morte. Perciò si dice che la morte è un dono.

Se la morte è il luogo della mia singolarità e della mia insostituibilità ne consegue

che è anche il luogo della mia responsabilità.

Solo un essere mortale può essere responsabile.

Nel darsi la morte la differenza sessuale non conta, nel fenomeno morte non ci sono quote rosa.

La morte è l'ultimo orizzonte delle differenze.

Ma ancora torna la domanda: quali sono le condizioni di possibilità della responsabilità?

A condizione che il bene non sia più una trascendenza oggettiva ma il rapporto all'altro, una risposta all'altro, una esperienza di bontà rivolta all'altro.

Questo presuppone una rottura sia col Platonismo sia col mistero orgiastico oggi così riemergente ma oramai fuori tempo.

Ma ancora una domanda: a quale condizione la bontà può essere esercitata in modo disinteressato?

A condizione che la bontà si dimentichi di sé, a condizione che il movimento del dare sia dimentico di sé, a condizione che sia un moto di amore infinito. Infatti, c'è bisogno di un amore infinito per rinunciare a sé e per divenire finito ossia mortale.

La responsabilità esige la singolarità insostituibile dell'Io che si realizza solo nella morte o meglio nella apprensione della morte come abbiamo argomentato sopra.

Bibliografia di riferimento

- DERRIDA J. *Donare la morte*. Milano: Jaca Books, 2021.
- PATOCKA J. *La civiltà tecnica è decadente e perché?* in *Saggi eretici sulla filosofia della storia*. Bologna: CSEO, 1981.

La via dello yoga

(Prima parte)

Salvatore Lo Bue

“Nell’inverno del 2015, per prepararmi a scrivere il mio libro sullo yoga e la meditazione che avrebbe dovuto intitolarsi, ormai sapete perché, *L’espiazione*, sono andato ogni mattina al Café de l’Eglise, in place Franz-Liszt, a leggere Patañjali, a confrontare diverse traduzioni di Patañjali, a prendere appunti su mucchio di cose [...] che cos’è la meditazione, la potremmo trovare contenuta tutta nelle quattro parole in sanscrito che costituiscono il secondo versetto degli *Yogasutra*. Eccole: *Yogash cittavritti-nirodhah*.

Yoga: va bene, è lo yoga: l’oggetto della definizione.

Citta: la mente, l’attività mentale e psichica.

Vritti: le fluttuazioni della coscienza, le onde che si formano sulla superficie della coscienza.

Nirodhah: cessazione, estinzione, stabilizzazione.

A questo punto sapete tutto: lo yoga è l’arresto delle fluttuazioni mentali¹.

Siamo alla pagina settanta dello splendido *Yoga* di Emmanuel Carrère. Nella frase del più grande dei mistici indiani tro-

viamo il fondamento della nostra, a volte tragica, condizione umana.

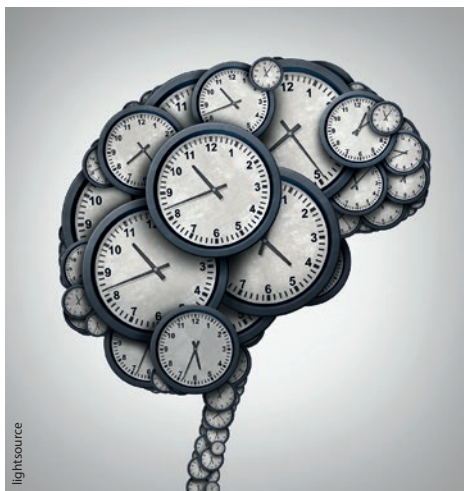
Niente ci inchioda al presente, a quella dimensione, l’unica ragionevole, che Eckhart Tolle chiama *l’adesso*. Ben lungi dall’identificarci nell’unico tempo che esiste, perché il passato non è più e il futuro non è ancora, sospesi noi tutti in un tempo che non è un tempo perché il presente è l’infinito perdersi di se stesso, inafferrabile nel *continuum* del suo passare, crediamo che possa salvarci ritornare all’essere stato o abitare il non ancora, ritornare alla non stabilità per essere qualcosa noi stessi.

Questa è la vera ragione dell’angoscia, la via diritta alla perdizione di uno stato di ben essere.

La mente, l’attività mentale e psichica che Patañjali chiama *citta*, nella maggior parte delle sue attività vive del nulla: rivisita senza sosta quello che siamo stati, immagina quello che saremo, creando per sua natura l’inutile tormento di far rivivere il *praeteritum* (per Seneca la vera morte che viviamo e non la fine della vita che vivremo) e dare vita a ciò che non è ancora e dunque non è.

Queste fluttuazioni della coscienza, queste onde che si formano sulla superficie della coscienza, hanno come unico fine di

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



mantenere sempre viva la tempesta nella mente e nel cuore. Nessuna pace, nessuna tregua, nessuna conciliazione con noi stessi; perduti in un universo inesistente, senza stabilità alcuna, siamo preda, vittima, prigionieri dell'ansia di essere: incapaci di comprendere che solo il presente, solo l'adesso ci può liberare.

Carrère, a pagina settanta, descrive bene queste *vritti*, queste onde, questo tormentoso stato che accomuna tutti gli esseri umani e che, anticipando i tempi, Søren Kierkegaard descrisse nel monumentale *Il concetto dell'angoscia*. E nello stesso tempo indica, nello yoga, la via maestra per mutare questa condizione tragica dell'uomo: "Lo yoga è una macchina da guerra contro le *vritti*, ossia contro i movimenti che agitano la mente: sciabordii, marosi, ondate, correnti profonde, ventate improvvise o burrasche che increspano la superficie della coscienza. Pensieri parassiti incessante chiacchiericcio che ci impedisce di vedere le cose come sono: *upāsanā*. Partendo da un lavoro concreto sul corpo e sulla respirazione, lo yoga mira innanzitutto a calmare le *vritti*, poi a diradarle, infine a farle sparire. La mente diventa allora (così pare)

chiara e limpida come lago di montagna. Libera dalla schiuma delle nostre paure, delle nostre reazioni, delle nostre inesauribili chiose, riflette soltanto la Realtà. La chiamano liberazione, illuminazione, *satori*, *nirvana* [...]. Trovo che sia già molto calmare un pochino, solo un pochino, le *vritti*. E la tecnica per calmare le *vritti*, queste scimmiette che saltano di continuo di ramo in ramo, facendoci venire il capogiro ed estenuandoci, è in primo luogo osservare il proprio respiro".

Quando Maryla Falck, nel 1930, definì la prima stesura de *Il mito psicologico dell'India antica*, capolavoro insuperato di analisi filosofica e psicologica dell'universo orientale, poneva le basi di un pensiero che costituiva non una sorta di sciamanico trattato di compensazione dell'eterna ansia di vivere, ma una vera e propria Cosmogonia psicologica, che è possibile riassumere in questa conclusione: "Mentre le forme antiche del mito naturalistico attribuivano valore umano, psichico, ai processi cosmici, il nuovo mito psicologico viene ad attribuire valore cosmico, universale, ai fatti psichici, mercé un'unica esperienza che fa coincidere internamente le due sfere. Questa esperienza, per la durata della sua attualità, ottiene il dominio esclusivo della mente: l'esperienza di infinità, questo più alto grado di vita interiore assorbe in sé ogni altra facoltà psichica, fonde tutto l'essere nell'infinità del sentire. Così l'individuo percepisce il cosmo come personalità: non solo, ma come identico alla personalità propria"².

Ecco, lo yoga non è una sorta di ricetta contemporanea per abbattere e vincere l'ansia di vivere, una pratica taumaturgica che ha come fine la sostituzione degli antidepressivi e come strumento la composizione dell'equilibrio interiore attraverso



una serie di posture fisiche dai nomi singolari che a noi occidentali appaiono sempre strane e difficili.

Lo yoga non è niente di tutto questo, lo yoga è il più alto grado dell'esperienza interiore, un atto mistico che intende liberare la mente perché la mente stessa possa cogliere l'infinito.

“La realtà vera dell'universo dovrà trovarsi nell'io”. Questa è la sintesi assoluta e irrinunciabile. Noi siamo l'universo, l'universo è in noi. Il respiro dell'universo è il nostro respiro. Dobbiamo trovare la strada. Ma la finitezza ci avvolge. Ci fa cadere. Ci precipita nell'abisso. La mente che disconosce l'infinito e che non vuole toccare le vette della consapevolezza e della illuminazione inventa così le *vritti*: sciabordii, marosi, ondate, correnti profonde, ventate improvvise o burrasche che incre-

spano la superficie della coscienza, pensieri parassiti, incessante chiacchiericcio che ci impedisce di vedere le cose come sono. Quelle che Carrère chiama, con felicissima metafora, scimmiette che saltano di continuo di ramo in ramo, facendoci venire il capogiro ed estenuandoci.

Ma tutto è liberazione.

Il nostro compito di essere umani desiderosi di infinito comincia allora dalla radicale mutazione di una mente ancorata, perduta, limitata dalla realtà esterna. Comincia iniziando il viaggio verso quell'addosso, quell'eterno presente che è la nostra anima.

Yoga è il nome di questo necessario, liberatorio, mistico viaggio: allora...

*Per correr miglior acqua alza le vele
Omai la navicella del mio ingegno
Che lascia dietro a sé mar sì crudele*

(DANTE ALIGHIERI, *Purgatorio*, canto I)

Alzi le vele la navicella della mia mente. Abbandoni il mare agitato delle *vritti*, abbandoni l'inferno dei pensieri parassiti origine di ogni male e di ogni ansia di vivere. Basterà rendere consonante il respiro dell'universo (*Ātman*) con il nostro medesimo respiro.

Lo yoga è una via mistica.

Percorriamola senza indugio e senza timore.

Bibliografia

- 1) CARRÈRE E. *Yoga*. Milano: Adelphi, 2022.
- 2) FALCK M. *Il mito psicologico dell'India antica*. Milano: Adelphi, 1986.

La terapia per le alte vie ovunque e in ogni contesto con Rinowash Ego

Rinowash Ego è una doccia nasale micronizzata per la terapia aerosolica che consente sia la cura delle alte vie respiratorie con il lavaggio e le soluzioni naturali che il trattamento terapeutico con i farmaci. **Rinowash Ego** produce un getto di soluzione micronizzata che, diretto nelle cavità nasali, riattiva la *clearance* mucociliare rimuovendo secrezioni, muco e catarro e favorendo l'idratazione dei tessuti. Ogni tipo di soluzione, infatti, viene nebulizzata in particelle della grandezza ottimale (> 10 micron) per raggiungere e depositarsi nelle cavità nasali fino al rinofaringe, somministrando il farmaco direttamente sull'"organo bersaglio" con i vantaggi della terapia topica che implica effetti collaterali ridotti rispetto alla terapia sistemica.



Rinowash Ego è stato espressamente studiato e sviluppato per il trattamento di patologie come **rinite**, **rinosinusite** e **infezioni dell'apparato respiratorio superiore** e per permettere ai pazienti di averlo sempre con sé, a disposizione in ogni contesto per una terapia rapida e tempestiva. Questo nuovo dispositivo aggiunge alla qualità di **Rinowash**, nella versione tradizionale con collegamento all'apparecchio per aerosolterapia, la comodità del funzionamento autonomo grazie alla batteria al litio polimero ricaricabile con caricatore micro USB e al piccolo compressore interno, che rendono il **dispositivo totalmente portatile** e permettono di utilizzare **Rinowash Ego** ovunque, in modo facile e discreto.

Una sola carica permette di fare **fino a 20 terapie** e i tre *led* sulla base aiutano a comprendere quale sia lo stato di energia a disposizione.

Inoltre, i *plus* del dispositivo sono:

- adatto a qualsiasi età;
- terminale in morbido silicone;
- corpo superiore rimovibile e sterilizzabile;
- astuccio da trasporto incluso;
- batteria certificata per il trasporto aereo.

Rinowash Ego è una soluzione offerta da **Air Liquide Healthcare**, sempre a fianco di coloro che lottano per la salute.

Air Liquide Healthcare

it.medicaldevice.airliquide.com

Tel. 030 2015911

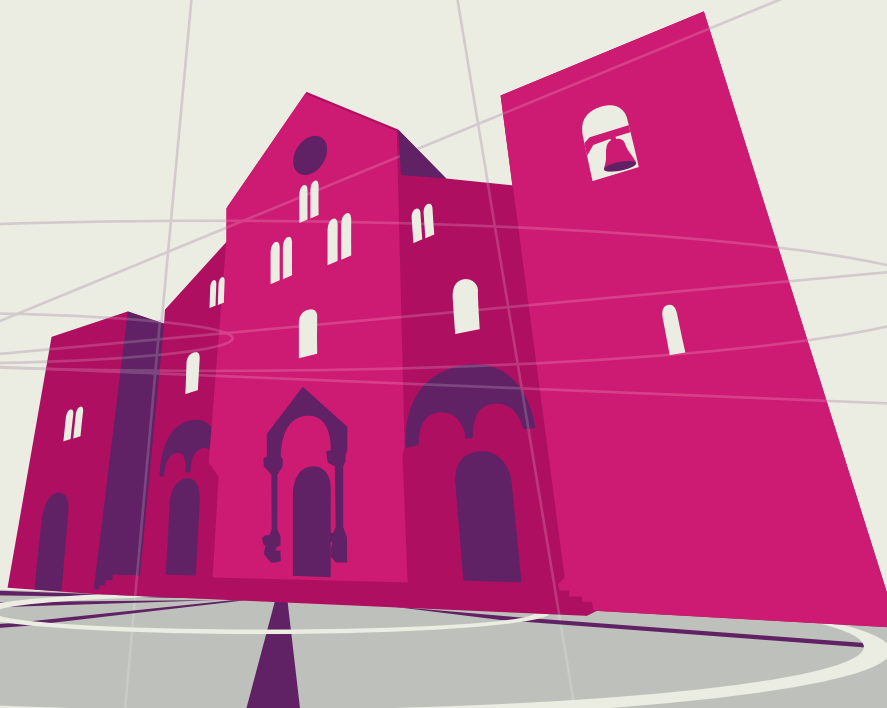
vittoria.puglisi@airliquide.com



SAVE THE DATE



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



09-11 Giugno - Bari
Nuova Fiera del Levante

WWW.PNEUMOLOGIA2023.IT

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

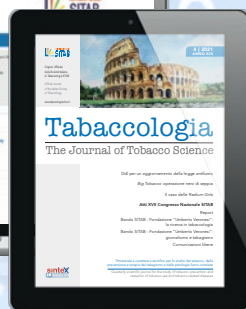
Mauro Carone

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

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



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



Visita la sezione Editoria del sito
www.sintexservizi.it

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

