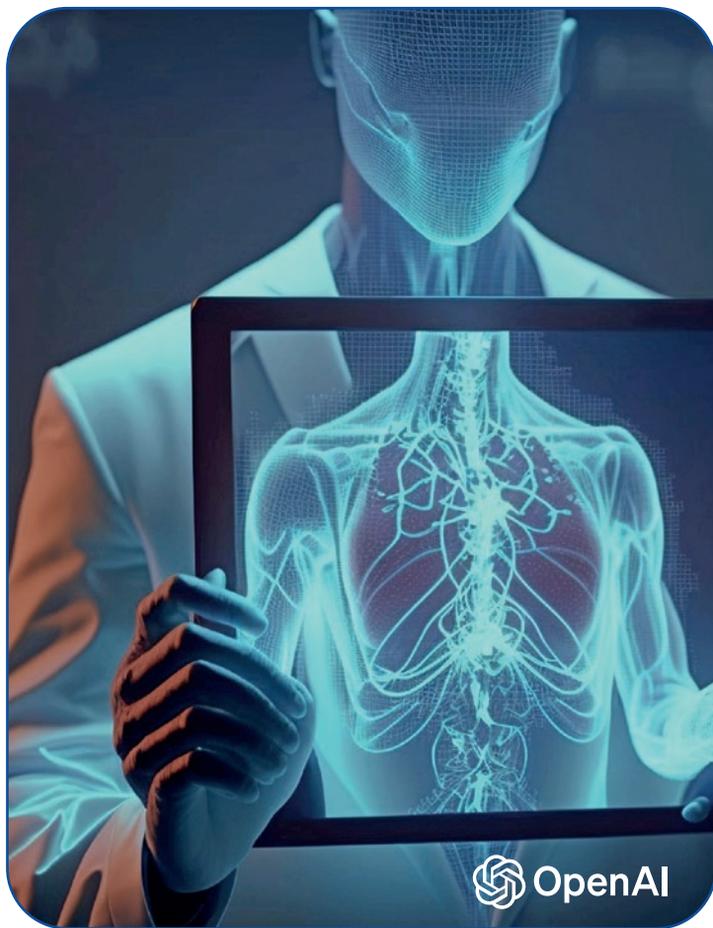


Pneumorama

Rivista Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica - Anno XXIX - Numero III | **Estate 2023** | www.intexservizi.it | Poste Italiane S.p.a. - Spedizione in abbonamento postale 70% - LO/BG



ISSN 1970-4925

- 8 EUS-B, come si sono ampliate le prospettive dell'ecobroncoscopio**
F. Antenora, M. Majori
- 13 Le diverse forme dell'aspergillosi polmonare cronica**
R. Parrella, P. Faverio
- 27 Ipertensione polmonare associata a interstiziopatie polmonari: quali novità?**
N. Foti, A. Caminati, R. Cassandro, F. Luisi, D. Elia
- 36 Poliposi nasale e asma: l'approccio multidisciplinare nella cure di patologie complesse**
G. Gramellini
- 42 Il Terzo Settore in Italia e la scelta di farne parte**
C. Zerbino



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

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



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

Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 111 | Estate 2023

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), Giuseppe Di Maria (Catania), 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 Vitruvio, 43 - 20124 Milano
Tel. +39 02 36590350
direzione@sintexservizi.it

Stampa | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

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

© 2023 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 Vitruvio, 43 - 20124 Milano
Tel. +39 02 36590350
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 ottobre 2023

www.sintexservizi.it





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

Riconoscere il normale per diagnosticare il patologico

Corsi on line (FAD) anche ECM indispensabili per conoscere l'ecografia toracica

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

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

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

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

Corso

Anatomia ecografica e biomeccanica muscoloscheletrica

Durata: 8 ore

Corso

Patologia ecografica muscoloscheletrica

Durata: 10 ore

Corso

Interventistica ecoguidata muscoloscheletrica e terapia del dolore

Durata: 11 ore

Professione: Medico Chirurgo | Discipline: Tutte le discipline

ISCRIVITI ADESSO: FAD.SINTEXSERVIZI.IT

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Via Vitruvio, 43 - 20124 Milano

+39 02 36590350 - info@sintexservizi.it

SEGUICI SU



EDITORIALE	<i>O natura, o natura perché non rendi poi quel che prometti allor?</i> (G. Leopardi) G. Insalaco	5
CHIRURGIA TORACICA	Valutazione di casi clinici simulati in chirurgia toracica utilizzando ChatGPT M. Cortale, S. Lovadina, A. Arbore, M. Troian	6
PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA	EUS-B, come si sono ampliate le prospettive dell'ecobroncoscopio F. Antenora, M. Majori	8
MALATTIE INFETTIVE	Le diverse forme dell'aspergillosi polmonare cronica R. Parrella, P. Favero	13
MEDICINA INTERNA	Le gliflozine, una nuova terapia non solo per il diabete mellito F. Burelli	18
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	Caratteristiche DRS nelle malattie neuromuscolari G.E. Polistina	22
MALATTIE RARE DEL POLMONE	Ipertensione polmonare associata a interstiziopatie polmonari: quali novità? N. Foti, A. Caminati, R. Cassandro, F. Luisi, D. Elia	27
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	Coinvolgimento respiratorio nella malattia di Pompe a esordio tardivo A. Canora, A. Starace	32
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA	Poliposi nasale e asma: l'approccio multidisciplinare nella cura di patologie complesse G. Gramellini	36
GERIATRIA	COVID-19: presentazione e decorso in base all'età C. Okoye, M.C. Ferrara	39
POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA	Il Terzo Settore in Italia e la scelta di farne parte C. Zerbino	42
L'ANGOLO DELLO SPECIALIZZANDO	Alterazioni respiratorie negli adolescenti con scoliosi idiopatica C. Di Maria, F. Di Maria	49
LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA	L'allenamento dei muscoli inspiratori: nuove metanalisi M. Genco	53
NOTE DI BIOETICA	Uno sguardo inusuale su morte, suicidio assistito ed eutanasia (Terza parte) F.M. Zambotto	56
OLTRE IL RESPIRO	Savitri e la vittoria dell'amore sulla morte Una storia raccontata nel <i>Mahabharata</i> , il libro sacro dell'Induismo S. Lo Bue	59

A I P O

ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



D

R

S



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**19° CORSO NAZIONALE
I PARTE**

DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO

**PALERMO
20-23 Marzo
2024**

Splendid Hotel La Torre-Mondello

O natura, o natura perché non rendi poi quel che prometti allor?

(G. Leopardi)

Giuseppe Insalaco

Ci lasciamo alle spalle un'estate in cui il cambiamento climatico ci ha sottoposti a eventi estremi e, tra incendi e inondazioni, la natura ha visto sconvolto il suo equilibrio, mostrandosi come una matrigna di leopardiana memoria. L'estate ci ha lasciato un momento storico difficile, dominato da guerre e fatti di cronaca che rispecchiano un cambio dei valori con un contesto sempre più incline alla violenza e al dolore. Iniziamo l'autunno con le stravolgenti immagini di un nuovo orrore. È per questo che oggi, in tempi così bui, il ruolo di ciascuno di noi, in ambito familiare, lavorativo e sociale, ci impone di lavorare sull'accettazione, sulla resilienza, sul coraggio, sulla capacità di non soccombere e di riorganizzarsi nella sempre più necessaria ricerca e promozione del bene comune.

Vi invito a leggere il prossimo numero.

Argomenti di grande interesse sono l'ampliamento delle prospettive dell'ecobroncoscopio, le diverse forme dell'aspergillosi polmonare cronica e le novità sull'associazione ipertensione polmonare-interstizipatie polmonari. Inno-

vativo il contributo su casi clinici simulati in chirurgia toracica utilizzando ChatGPT. Nell'ambito delle patologie rare è approfondito il coinvolgimento respiratorio nella malattia di Pompe a esordio tardivo. Interessante il contributo dedicato al COVID-19, sulla sua presentazione e decorso in base all'età. Altri argomenti di grande interesse sono i contributi dedicati alle caratteristiche dei disturbi respiratori nel sonno nelle malattie neuromuscolari, le alterazioni respiratorie negli adolescenti con scoliosi idiopatica e l'allenamento dei muscoli inspiratori nello spazio dedicato al fisioterapista. Verrà presentata la gliflozina, una nuova terapia per il diabete mellito, e non solo. Verrà fatta chiarezza su poliposi nasale e asma in ambito immunologico. Si discuterà della scelta di AIPO-ITS di costituirsi Ente del Terzo Settore, operando nel campo della solidarietà sociale e della promozione del bene comune. I nostri affascinanti spazi *Note di bioetica* e *Oltre il respiro* ci conducono, rispettivamente, alla terza parte su *Uno sguardo inusuale su morte, suicidio assistito ed eutanasia* e al *logos dell'amore contro il silenzio della morte*, attuale più che mai.

Buona lettura!

Valutazione di casi clinici simulati in chirurgia toracica utilizzando ChatGPT

**Maurizio Cortale, Stefano Lovadina,
Alessia Arbore, Marina Troian**

Introduzione

L'intelligenza artificiale (AI) sta trasformando il panorama dell'educazione e della pratica medica. I recenti progressi nei modelli linguistici di grandi dimensioni, come ChatGPT, hanno dimostrato la capacità di questi sistemi di generare un testo coerente che imita accuratamente il linguaggio umano¹. Ciò ha portato a un crescente interesse per l'uso di queste tecnologie nell'insegnamento e nell'apprendimento clinico². In particolare, la simulazione di casi clinici complessi potrebbe offrire ai medici in formazione l'opportunità di rafforzare le loro capacità diagnostiche e terapeutiche in un ambiente virtuale sicuro e controllato. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per valutare i vantaggi e gli svantaggi dell'integrazione dell'AI nella formazione medica.

In questo studio, abbiamo esplorato l'utilità di ChatGPT 4 nella simulazione di una serie di casi clinici in chirurgia toracica. Lo scopo era valutare quanto accuratamente ChatGPT potesse generare simulazioni di casi che rispecchiassero fedelmente gli scenari del mondo reale, nonché creare quiz mirati per testare le conoscenze.

Materiali e metodi

Sono stati creati casi clinici simulati semplici e complessi utilizzando il modello linguistico ChatGPT (versione 4) di Open AI. Per i casi semplici, sono state fornite a ChatGPT brevi descrizioni di sintomi e segni di condizioni comuni come pneumotorace, dolore toracico ed emottisi. ChatGPT ha quindi generato descrizioni complete di casi clinici sulla base di queste informazioni. Per i casi complessi, è stato utilizzato un approccio di *role play* in cui lo sperimentatore interagiva con ChatGPT nei panni di un chirurgo toracico e ChatGPT rispondeva nei panni del paziente. Sono stati discussi casi che richiedevano valutazioni diagnostiche dettagliate e decisioni terapeutiche complesse. Inoltre, nell'ipotesi di voler testare la preparazione teorica dei chirurghi ChatGPT è stato utilizzato per generare 20 quiz a scelta multipla focalizzati su argomenti rilevanti per la chirurgia toracica. Alla fine 6 chirurghi toracici con diversi gradi di esperienza hanno valutato l'accuratezza, il realismo e il valore educativo delle simulazioni dei casi clinici e hanno completato il quiz generato da ChatGPT. È stata utilizzata la scala Likert a 5 punti per valutare questi parametri.

Risultati

I chirurghi hanno assegnato punteggi elevati per l'accuratezza, il realismo e il valore educativo delle simulazioni di casi clinici generate da ChatGPT (Tabella 1) riferendo che i casi rispecchiavano fedelmente scenari della pratica clinica reale. Le simulazioni avrebbero inoltre fornito l'opportunità di testare le proprie capacità decisionali e di esplorare opzioni diverse. Sarebbe anche stato apprezzato il grado di dettaglio delle simulazioni. I quiz generati da ChatGPT sono stati a loro volta considerati accurati e utili per testare le loro conoscenze. Essi avrebbero migliorato infatti la loro capacità di ragionamento clinico e identificato aree di ulteriore apprendimento. I chirurghi hanno tuttavia anche sottolineato l'importanza della supervisione umana nell'utilizzo di ChatGPT. Hanno infatti osservato che, nonostante le sue capacità, ChatGPT non può replicare completamente la complessità delle interazioni reali con i pazienti. Pertanto, i suoi consigli devono essere interpretati con cautela e comunque integrati con il giudizio clinico umano.

Discussione

Questo studio ha dimostrato che i moderni modelli linguistici di AI come ChatGPT possono generare simulazioni di casi clinici altamente accurate e realistiche per l'educazione e la formazione in chirurgia toracica. La possibilità di creare una vasta gamma di

scenari clinici in modo efficiente rappresenta un notevole vantaggio di questi sistemi. Inoltre, le simulazioni di *role play* e i quiz mirati possono offrire ai chirurghi in formazione preziose opportunità per mettere in pratica le proprie capacità decisionali e di consolidare le conoscenze. Sebbene i sistemi AI come ChatGPT continuino a migliorare, non possono ancora replicare appieno la complessità delle situazioni cliniche reali. Pertanto, il loro uso deve essere attentamente monitorato e i loro consigli interpretati criticamente alla luce dell'esperienza clinica.

Conclusioni

I modelli linguistici di AI rappresentano strumenti promettenti per migliorare la simulazione di casi clinici e migliorare l'educazione e la formazione in chirurgia toracica. Tuttavia, il loro uso efficace richiede una supervisione attenta da parte di educatori umani esperti. Un approccio equilibrato, che sfrutti i punti di forza dell'IA e dell'*expertise* umana, potrà condurre a miglioramenti significativi nell'apprendimento e nella pratica anche della chirurgia toracica.

Bibliografia di riferimento

- BOMMASANI R, HUDSON DA, ADELI E, ET AL. *On the opportunities and risks of foundation models*. arXiv: 2108.07258.
- SALLAM M, *ChatGPT utility in healthcare education, research, and practice: systematic review on the promising perspectives and valid concerns*. Healthcare 2023;11:887.

MEDICO	ACCURATEZZA	REALISMO	VALORE EDUCATIVO
M1	4	4	3
M2	4	4	4
M3	4	4	3
M4	4	4	4
M5	4	4	3
M6	4	4	4

Tabella 1. Scala Likert a 5 punti.

EUS-B, come si sono ampliate le prospettive dell'ecobroncoscopio

Federico Antenora
Maria Majori

L'utilizzo dell'ecobroncoscopio per campionare stazioni linfonodali e lesioni attraverso il lume esofageo si è via via diffuso nel corso dell'ultimo decennio ampliando in modo progressivo le possibilità diagnostiche e stadiative dello strumento stesso.

Già dai primi anni Novanta l'esplorazione di strutture mediastiniche con sonda ecografica *convex* su ecogastroscoPIO¹ ha prospettato l'utilizzo dell'ecoendoscopia per via transesofagea nella diagnostica di lesioni mediastiniche e, successivamente, nello studio e nel campionamento di stazioni linfonodali a scopo diagnostico e stadiativo.

L'importanza crescente della stadiazione endoscopica del tumore del polmone ha fatto sì che la possibilità di raggiungere per via esofagea stazioni non altrimenti raggiungibili abbia portato a un utilizzo crescente dell'EUS e a un suo inquadramento come indagine complementare all'EBUS da utilizzare sistematicamente in questo contesto per aumentarne la sensibilità¹.

Questo ruolo sempre maggiore nello studio della patologia oncologica toracica ha portato a pensare di poter eseguire

entrambe le procedure con lo stesso strumento, l'ecobroncoscopio (EBUS-TBNA ed EUS-B FNA), portando lo pneumologo interventista a interessarsi sempre di più al campionamento transesofageo fino a utilizzarlo di *routine* nel *workup* diagnostico di queste patologie¹. In particolare, negli ultimi due decenni la valutazione del parametro N nella gestione del tumore del polmone ha ricoperto un ruolo sempre maggiore con la necessità di implementare le metodiche di *imaging* con procedure in grado di ridurre l'incidenza di metastasi linfonodali occulte e, consensualmente, di interventi chirurgici non radicali e inefficaci ai fini della prognosi.

L'esplorazione ecografica transesofagea consente il raggiungimento di stazioni mediastiniche non incluse nella valutazione per via transbronchiale come le stazioni 8 (paraesofagea) e 9 (del legamento polmonare) ma anche le stazioni paratracheali, prevalentemente a sinistra, e la stazione sottocarenale che possono talvolta essere raggiunte più agevolmente per via transesofagea². L'esecuzione di EUS-B FNA ed EBUS-TBNA combinati ha infatti dimostrato di incrementare significativamente l'accuratezza diagnostica delle procedure stadiative sul mediastino ed

è raccomandata, quando possibile, da linee guida internazionali³. Le due metodiche infatti rendono accessibili stazioni linfonodali complementari e consentono diversa via d'accesso a stazioni comuni aumentando le possibilità di campionamento diagnostico in modo sensibile (Figura 1).

A questa evidenza concorre la possibilità di eseguire le due procedure in sequenza, anche attraverso maschera laringea, dando precedenza all'esame transbronchiale per evitare contaminazione polmonare e delle vie aeree. La letteratura ha esplorato varie possibilità di associazione delle metodiche ma, in particolare, ha evidenziato come la combinazione di EBUS-TBNA ed EUS-FNA accresca la sensibilità e il valore predittivo negativo della "stadiazione endoscopica del mediastino". I valori variano a seconda degli studi e del loro disegno raggiungendo fino al 96% di valore predittivo negativo e di sensibilità al confronto con la stadiazione chirurgica in sede di intervento, utilizzata come riferimento. Sia aggiun-

do EUS-B FNA quando siano segnalate alterazioni TC o PET su stazioni non raggiungibili con EBUS sia eseguendole entrambe sistematicamente, si osserva un incremento della resa rispetto alle metodiche singole e in particolare rispetto alla sola procedura stadiativa con EBUS-TBNA, mantenendo come riferimento la dissezione chirurgica.

Questo è spiegabile non solo per la complementarietà delle stazioni esplorate ma anche dalla maggiore efficacia della visualizzazione e del campionamento di piccoli linfonodi per via esofagea in particolare a livello della stazione 4L dove l'elasticità della parete esofagea consente una minore curvatura dello strumento².

È sempre più evidente inoltre che l'EUS-B consenta con sufficiente accuratezza il campionamento di lesioni polmonari paraesofagee con caratterizzazione diretta del tumore e il campionamento di lesioni metastatiche surrenaliche a carico del surrene di sinistra. Uno studio recente riporta un'accuratezza diagnostica su le-

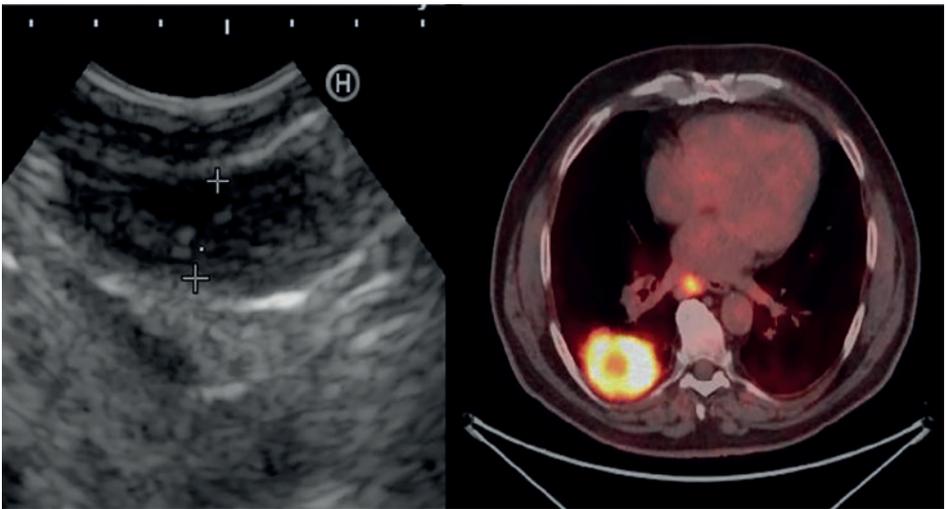


Figura 1. Visualizzazione ecografica (a sinistra) in corso di campionamento in EUS-B FNA su linfonodo paraesofageo PET positivo (a destra) nell'ambito di stadiazione mediastinica endoscopica di massa polmonare del lobo inferiore di destra.

sioni polmonari primitive visualizzabili per via esofagea di oltre il 95%⁴.

Anche il campionamento di stazioni linfonodali metastatiche con EUS-B può essere utilizzato a fini puramente diagnostici con approccio *hit-and-run* su stazioni linfonodali esclusivamente accessibili in EUS-B ma anche su stazioni “condivise”, soprattutto qualora le condizioni respiratorie del paziente rendano maggiormente tollerabile l'utilizzo della via digestiva riducendo la tosse, il *discomfort* e l'impatto sugli scambi respiratori legati alla procedura³. In ogni caso l'aggiunta, ove necessario, di EUS-B FNA a EBUS-TBNA a scopo diagnostico e non stadiativo contribuisce in letteratura a un significativo incremento della resa diagnostica della procedura portandola vicino all'80% per le lesioni neoplastiche intratoraciche³.

Nell'ambito della patologia benigna EUS-B ed EBUS vengono sempre più frequentemente utilizzati nella diagnostica differenziale di linfadenomegalie mediastiniche sospette per sarcoidosi. Il riscontro nell'agoaspirato transbronchiale o transesofageo di questi pazienti di reperti citologici o istologici compatibili con granulomatosi non caseificante permette di raggiungere in letteratura oltre l'85% di accuratezza diagnostica⁴.

L'EUS-B può venire eseguito in regime ambulatoriale in anestesia locale con blanda sedazione per via endovenosa gestita dal medico endoscopista o in assistenza anestesiológica con sedazione profonda o anestesia generale a seconda della tipologia di paziente e dell'indicazione della procedura. In caso di procedure stadiative con campionamenti ripetuti su più stazioni e con associazione della procedura a EBUS potrebbe essere da preferire il secondo *setting* per tollerabilità e qualità del prelievo².

L'esecuzione dell'EUS-B comporta generalmente l'introduzione dello strumento per via orale e prevede un'esplorazione esclusivamente ecografica delle strutture circostanti l'esofago, non potendo utilizzare reperi e obiettività endoscopica a causa delle peculiarità anatomiche della via esofagea (fisiologicamente una cavità virtuale) e delle peculiarità tecniche dello strumento (calibro ridotto rispetto al gastroscopio e impossibilità di insufflare aria).

Ciò rende di fondamentale importanza l'individuazione di reperi ecografici specifici toracici ed extratoracici che guidano l'esplorazione e facilitano l'individuazione delle lesioni e il loro campionamento (Figura 2).

L'ecoendoscopia, introdotto in esofago con una lieve rotazione verso sinistra, viene sospinto delicatamente, in posizione neutra e con aspirazione continua, fino alla visualizzazione del lobo sinistro del fegato. L'aspirazione continua favorisce l'adesione delle parete esofagea alla sonda ecografica e, contestualmente, la visualizzazione delle strutture mediastiniche. Risalendo saranno apprezzabili le strutture cardiache, con atrio e ventricolo sinistro e, successivamente, la stazione linfonodale 7 (sottocarenale). Al di sopra di quest'ultima sarà ecograficamente evidente la “colonna d'aria” del bronco principale di sinistra rappresentata da linee A con *pattern* fisso a precedere, proseguendo a ritroso, la finestra aorto-polmonare con la stazione linfonodale 4L nel contesto.

L'individuazione di questi reperi principali rende più agevole l'identificazione di ulteriori stazioni linfonodali o di lesioni evidenti alla TC del torace di riferimento. Il campionamento viene effettuato in visione ecografica (Figura 3) con lo stesso sistema di ago protetto da guaina usato per l'EBUS-TBNA che può effettuare l'agoaspirazione per capillarità o mediante siringa a vuoto

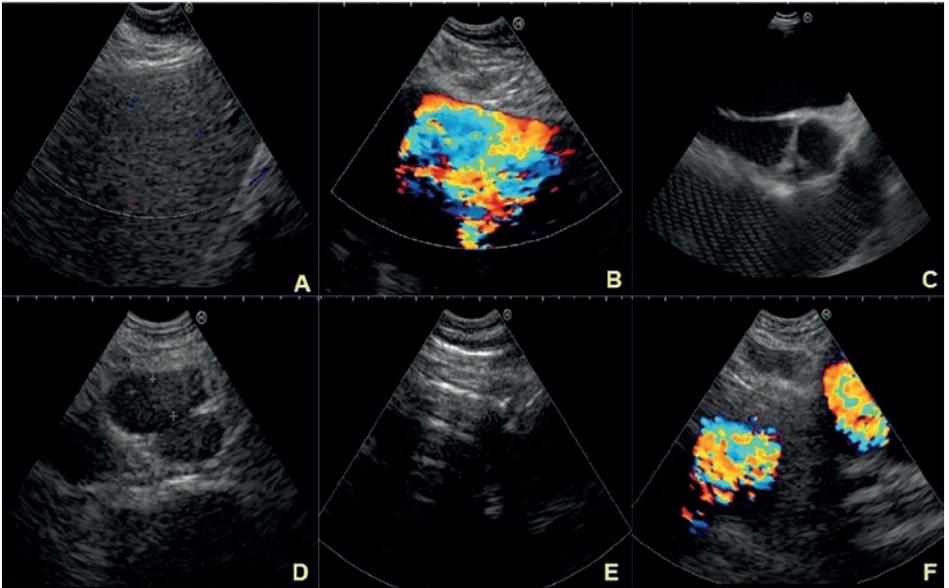


Figura 2. Visualizzazione ecografica dei reperti anatomici per via transesofagea in ordine di visualizzazione: A) lobo sinistro del fegato, B) aorta toracica, C) ventricolo sinistro, D) stazione linfonodale sottocarenale, E) bronco principale sinistro, F) stazione linfonodale della finestra aorto-polmonare.

dopo rimozione del mandrino metallico.

L'EUS-B FNA si è rivelata una metodica ben tollerata e sicura con una bassa incidenza di complicanze, raramente gravi. Tra queste ultime sono state descritte

principalmente complicanze infettive con raccolte ascessuali, empiemi e mediastiniti⁵ che, seppur rare, stanno portando a riflettere sulla necessità di sistematizzare la profilassi antibiotica e le tempistiche di

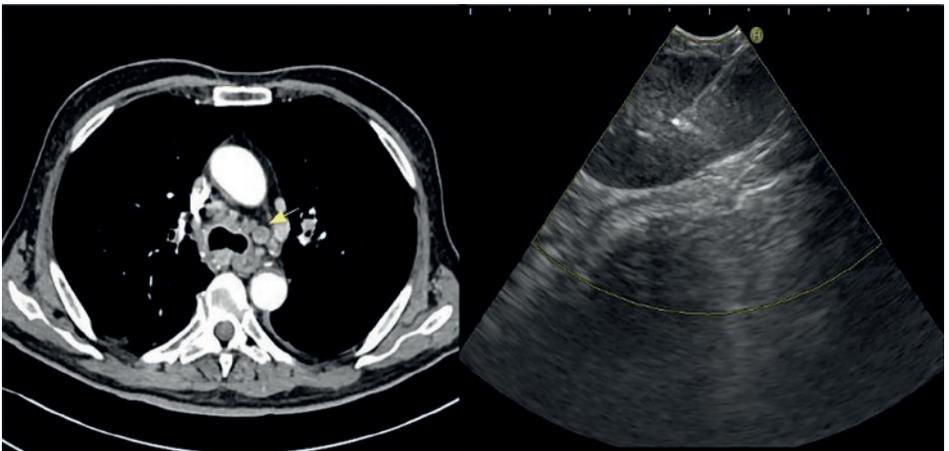


Figura 3. Visualizzazione ecografica *real-time* (a destra) di campionamento in EUS-B FNA di linfonodo in stazione 4L evidente alla TC torace (vedi freccia in giallo). Procedura diagnostica *hit-and-run* su metastasi linfonodale di massa polmonare.

quest'ultima in alcune categorie di pazienti. L'utilizzo dello strumento ecobroncoscopico di per sé più sottile e rigido di un ecogastroscoPIO, in assenza di una sostanziale visione endoscopica, può portare in rari casi, soprattutto in presenza di stenosi o diverticoli, a un rischio di perforazione o lacerazione esofagea⁵.

In conclusione, la possibilità di utilizzare la via esofagea, con dovute cautele ed esperienza, conferisce all'ecobroncoscopio uno spettro di possibilità diagnostiche e di indicazioni che lo portano sì a configurare una sorta di "mediastinoscopia ecografica" con sensibilità accettabile e invasività ridotta, ma anche a uscire dal parametro N per esplorare anche lesioni primitive e metastasi a distanza con efficacia e tollerabilità.

Bibliografia

- 1) HERT FJF, KRASNIK M, KAHN N, ET AL. *Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer.* Chest 2010;138:790-4.
- 2) WAHIDI MM, HERT FJF, YASUFUKU K, ET AL. *Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report.* Chest 2016;149:816-35.
- 3) VILMAN P, FROST CLEMENTSEN P, COLELLA S, ET AL. *Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS).* Eur Respir J 2015;46:40-60.
- 4) TORII A, OKI M, YAMADA A, ET AL. *EUS-B-FNA enhances the diagnostic yield of EBUS bronchoscope for intrathoracic lesions.* Lung 2022;200:643-8.
- 5) BUGALHO A, DE SANTIS M, SZLUBOWSKI A, ET AL. *Trans-esophageal endobronchial ultrasound-guided needle aspiration (EUS-B-NA): a road map for the chest physician.* Pulmonology 2017;S2173 5115(17)30162-8.

Tabaccologia

The Journal of Tobacco Science



La Rivista
ufficiale della
Società Italiana
di Tabaccologia
(SITAB)

disponibile online
in open access

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via Vitruvio, 43 - 20124 Milano
☎ +39 02 36590350 - ✉ azienda@sintexservizi.it
🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU   

www.tabaccologiaonline.it

Le diverse forme dell'aspergillosi polmonare cronica

Roberto Parrella¹
Paola Faverio²

L'aspergillosi polmonare cronica (CPA) è causata da *Aspergillus spp.*, di solito *Aspergillus fumigatus*, micete filamentoso i cui conidi sono presenti negli ambienti interni ed esterni e sono abbastanza piccoli (2-3 μm) da poter essere inalati nelle piccole vie aeree. I dati epidemiologici globali mostrano che circa 3 milioni di persone soffrono di CPA. La CPA complica sempre molte patologie respiratorie come la tubercolosi polmonare, la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-PD), l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Si stima che 1,2 milioni si presentino con CPA in seguito a tubercolosi polmonare (TB).

La CPA è una patologia spesso trascurata o misconosciuta che può aggravarsi progressivamente e risultare fatale. La CPA, infatti, presenta una mortalità a 5 anni del 50-80% a livello globale.

È stata riconosciuta per la prima volta come patologia fatale nel 1842 a Edimburgo¹.

¹ U.O.C. Malattie Infettive Respiratorie, Ospedale Cotugno - AORN Ospedali dei Colli, Napoli
rob.parrella@gmail.com

² Respiratory Unit, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza (MB)

Nel 1938 in Francia si registra la prima descrizione radiologica dell'aspergilloma².

Secondo le linee guida europee ESCMID/ERS del 2016 la CPA può essere suddivisa in 5 diversi sottotipi:

- 1) aspergilloma;
- 2) noduli aspergillari;
- 3) aspergillosi polmonare cavitaria cronica (CCPA);
- 4) aspergillosi polmonare cronica fibrosante (APCF);
- 5) aspergillosi invasiva sub acuta (AISA).

Tutte queste entità, a eccezione della AISA, si riscontrano in pazienti non immunocompromessi ma con malattie polmonari pregresse o in corso.

Invece, l'AISA è un'infezione più rapidamente progressiva (< 3 mesi) che si riscontra solitamente in pazienti moderatamente immunocompromessi e presenta segni di invasione locale.

Aspergilloma

Rappresenta il quadro di *imaging* più caratteristico della CPA assumendo l'aspetto morfologico di una palla fungina, costituita quasi interamente da ife fungine e matrice extracellulare.

Generalmente si riscontra in pazienti con immunità normale ma con polmoni strutturalmente anormali con cavità preesistenti. È caratteristica la presenza di aria intorno all'aspergilloma a forma di mezzaluna, definita segno di Monod, con mobilità della massa dimostrabile alla TC torace passando dalla posizione supina a quella prona.

Può essere riscontrato in tutte le forme di CPA, a eccezione del nodulo di *Aspergillus*.

La maggior parte degli aspergillomi è asintomatica. Occasionalmente, a causa del tessuto di granulazione vascolare reattivo circostante, può essere presente emottisi.

Noduli aspergillari

I noduli di *Aspergillus* sono una delle forme relativamente più semplici e non comuni di CPA.

In genere, questa forma è caratterizzata da singoli o multipli noduli rotondi o spiccati, non cavitati, di dimensioni inferiori a 3 cm all'*imaging*. Nei noduli di maggiore dimensione è possibile riscontrare necrosi e cavitazione.

La diagnosi differenziale va posta per tumore del polmone, noduli criptococcici, coccidioidomicosi, NTM e TB, noduli reumatoidi e altri agenti patogeni rari.

I pazienti sono generalmente asintomatici e non presentano particolari stati di immunocompromissione.

La diagnosi viene fatta quasi sempre dopo una biopsia per escissione. Sono stati riportati tassi di successo diagnostico con EBUS compresi tra il 58 e l'88%.

Aspergillosi polmonare cavitaria cronica (CCPA)

La CCPA è considerata la forma più comune di aspergillosi polmonare cronica. All'*imaging* si presenta solitamente con aree di consolidamento e cavità multiple a pare-

te spesso che possono contenere o meno un aspergilloma. Sono associati sintomi respiratori (tosse, espettorazione, dispnea, emottisi) e/o sistemici (febbre, astenia, fatica, calo ponderale) per almeno 3 mesi con aumento degli indici di flogosi. La malattia segue generalmente un decorso subdolo con una lenta progressione radiologica e lo sviluppo di nuove cavità, infiltrati paracavitari e alterazioni della pleura adiacente nell'arco di alcuni mesi e può progredire fino all'APCF.

Può essere difficile da differenziare da tubercolosi attiva, malattia da NTM, istoplasmosi, actinomicosi, coccidioidomicosi e carcinoma polmonare.

Per la diagnosi è quindi necessaria, oltre ai dati clinici e di *imaging*, un'evidenza sierologica o microbiologica di *Aspergillus spp.*

Aspergillosi polmonare cronica fibrosante (APCF)

L'APCF è spesso il risultato finale di una CCPA non trattata ed è caratterizzata da un'estesa fibrosi polmonare con distruzione di più lobi polmonari. Generalmente i pazienti presentano sintomi sistemici o respiratori per periodi prolungati. I dati di *imaging* mostrano appunto l'interessamento fibrotico con distorsione dell'architettura polmonare e la presenza di cavità nei lobi circostanti a volte occupati da aspergilloma. Per le particolari caratteristiche può simulare qualsiasi altra malattia polmonare fibrotica in fase terminale. In questo caso, la malattia si accompagna costantemente a un riscontro sierologico e microbiologico.

Aspergillosi invasiva subacuta (AISA)

L'AISA è stata precedentemente definita aspergillosi polmonare cronica necrotizzante o semi-invasiva. L'AISA differisce sostanzialmente dalle altre forme di CPA perché si

manifesta in pazienti lievemente immuno-compromessi o molto debilitati determinando invasione locale e distruzione del parenchima polmonare.

Presenta caratteristiche cliniche e radiologiche simili alla CCPA, ma con una progressione più rapida e aree di consolidamento che procedono verso la cavitazione. Vi può essere invasione pleurica delle ife e può complicarsi con empiema e fistola broncopleurica.

Clinicamente, i pazienti presentano sintomi respiratori e/o sistemici che progrediscono nell'arco di settimane piuttosto che di mesi, rendendo di fondamentale importanza una diagnosi e un trattamento tempestivo.

In questa forma è più probabile che i pazienti abbiano un antigene di *Aspergillus* rilevabile nel sangue e che mostrino ife che invadono il parenchima polmonare in campioni biotici.

Nella Tabella 1 sono riassunte le diverse forme di CPA.

Diagnosi

La diagnosi di CPA è alquanto impegnativa e richiede la combinazione di una serie di elementi clinici, di *imaging* e di laboratorio. I pazienti presentano sintomi aspecifici e subdoli e, per questo, spesso la malattia rimane non diagnosticata per anni con conseguente progressione verso le forme più severe.

La diagnosi si basa sulla presenza di sintomi e caratteristiche radiologiche, presenti per almeno 3 mesi con riscontro microbiologico di ceppi di *Aspergillus* per la conferma definitiva della diagnosi. I pazienti sintomatici con cavità, aspergilloma o noduli alla TC dovrebbero essere testati per la presenza di IgG sieriche di *A. fumigatus*. Quando gli anticorpi sono negativi, le colture positive di *Aspergillus* dal tratto respiratorio inferiore possono supportare la diagnosi. La ricerca del galattomannano (GM) nel lavaggio broncoalveolare

(BAL) ha mostrato una buona resa diagnostica rispetto al test su siero. L'esame biotico con il riscontro di ife di *Aspergillus* è fondamentale per differenziare l'invasione tissutale tipica dell'AISA da altre forme di CPA.

In Tabella 2 sono riportati i criteri diagnostici per la CPA secondo le linee guida ESCMID/ERS/ECMM e IDSA.

Terapia

Le opzioni terapeutiche per la CPA sono piuttosto limitate e il trattamento è complicato dalle comorbidità e dalle interazioni farmacologiche associate. I triazoli orali sono la pietra miliare del trattamento della CPA. L'itraconazolo è utilizzato come prima linea grazie al suo basso costo e al buon profilo di sicurezza. Voriconazolo e posaconazolo sono terapie di seconda linea. L'isavuconazolo può essere utilizzato in caso di tossicità o di interazioni farmacologiche. La terapia con echinocandine può essere presa in considerazione in caso di intolleranza o resistenza ai triazoli. In casi selezionati è stata utilizzata anche l'amfotericina B liposomiale per via endovenosa. In una serie di casi limitati in pazienti con alterata produzione o risposta all'interferone γ , è stata utilizzata la terapia sostitutiva con tale agente come coadiuvante. La rezafungina o l'ibrexafungerp possono rappresentare interessanti trattamenti alternativi anche se attualmente mancano dati a sostegno della loro efficacia nella CPA.

Per i pazienti affetti da CPA, la chirurgia ha come obiettivo la riduzione dei sintomi invalidanti o potenzialmente pericolosi per la vita e la possibilità di guarigione per un gruppo ristretto di pazienti.

In ogni caso, una valutazione preoperatoria approfondita è obbligatoria per ridurre le complicanze postoperatorie dal momento che la CPA colpisce pazienti con multiple comorbidità.

SOTTOTIPO	STATO IMMUNOLOGICO	SINTOMI	EVIDENZA SIEROLOGICA	CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE	CARATTERISTICHE PRINCIPALI
Aspergilloma semplice	Immunocompetenti	Minori/nessuno	Precipitine IgG ++	<i>Fungal ball</i> in cavità preesistente associata a malattia parenchimale polmonare	Forma più semplice
Noduli aspergillari	Immunocompetenti	Minori/nessuno	Richiede diagnosi biptica	Noduli singoli/multipli; noduli più grandi possono mostrare cavitazione	Può mimare TB, neoplasia, criptococco, coccidioomicosi, NTM
Aspergilloso polmonare cavitaria cronica (CCPA)	Immunocompetenti	Polmonari/ sistemici ++	Precipitine IgG ++	Cavità singole/multiple con materiale intraluminale/aspergillomi; presente malattia polmonare strutturale	Progressione radiologica +
Aspergilloso polmonare cronica fibrosante (APCF)	Immunocompetenti	Polmonari ++	Precipitine IgG ++	Ample cavitazioni con fibrosi; associato ad alterazioni del parenchima polmonare	Può derivare da aspergillosi polmonare cavitaria cronica non trattata
Aspergilloso invasiva subacuta (AISA)	Lieve grado di immunocompromissione	Sistemici ++	Test sierico galattomannano ++	Cavitazione/noduli/consolidamenti su uno sfondo di una malattia polmonare sottostante	Progredisce verso l'aspergilloso invasiva

Tabella 1. Le diverse forme di aspergilloso polmonare cronica (modificato da Garg M. et al.).

Linee guida ESCMID/ERS/ECMM		Linee guida IDSA
1) Una o più cavità con o senza <i>fungus ball</i> o noduli all' <i>imaging</i> toracico ^a	Tutti presenti per ≥ 3 mesi ^c	1) Presenza per 3 mesi di sintomi polmonari o patologia cronica o anomalie radiografiche progressive con cavitazione, ispessimento pleurico, infiltrati pericavitari e talvolta <i>fungus ball</i> .
2) Prova diretta di infezione da <i>Aspergillus</i> o di una risposta immunologica a <i>Aspergillus spp.</i> ^b		2) Anticorpi IgG anti <i>Aspergillus</i> elevati o altri dati microbiologici
3) Esclusione di diagnosi alternative		3) Immunocompromissione assente o minima, di solito con una o più patologie polmonari

Tabella 2. Criteri diagnostici per la CPA secondo le linee guida ESCMID/ERS/ECMM e IDSA (modificato da Salzer H.J.F. et al.). ^a Radiografia del torace, preferibilmente TC (con contrasto) del torace; la PET non è utile. ^b IgG o precipitine di *Aspergillus* positive; antigene o DNA di *Aspergillus* positivi nei fluidi respiratori (coltura, antigene galattomannano e PCR dal BAL); biopsia percutanea o per escissione che mostra ife fungine al microscopio o la crescita di *Aspergillus spp.* da una cavità; il rilevamento di *Aspergillus spp.* nell'espettorato non è diagnostico. ^c "Inoltre, per convenzione, la malattia è presente da almeno 3 mesi, anche se la durata della malattia è dedotta e basata su sintomi o anomalie radiologiche progressive".

Conclusioni

La CPA è stata a lungo trascurata nonostante la sua elevata morbilità e mortalità. Il riconoscimento precoce è ostacolato da una sintomatologia/radiologia aspecifica e da una scarsa consapevolezza che porta a una drastica sottovalutazione della gravità e del peso della patologia.

Inoltre, le metodiche diagnostiche disponibili non sono ancora del tutto consolidate e la conoscenza dei fattori di rischio genetici e immunitari resta ancora molto scarsa.

Il trattamento è limitato dalla disponibilità di pochi farmaci antimicotici, spesso mal tollerati e dall'emergenza di resistenze che ne limitano l'utilità. Sono necessari ulteriori studi clinici per migliorare la comprensione dell'immunopatogenesi della CPA e per identificare ulteriori nuovi approcci gestionali e terapeutici.

Bibliografia di riferimento

- BENNETT J. *On the parasitic vegetable structures found growing in living animals.* Trans Royal Soc Edinburg 1842.
- DENNING DW, CADRANEL J, BEIGELMAN-AUBRY C, ET AL. *Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management.* Eur Respir J 2015;47:45-68.
- GARG M, BHATIA H, CHANDRA T, ET AL. *Imaging spectrum in chronic pulmonary aspergillosis.* Am J Trop Med Hyg 2022;108:15-21.
- PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, ET AL. *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis 2016;63:e1-e60.
- SALZER HJF, HEYCKENDORF J, KALSDORF B, ET AL. *Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines.* Mycoses 2017;60:136-42.
- ZHONG H, WANG Y, GU Y, ET AL. *Clinical features, diagnostic test performance, and prognosis in different subtypes of chronic pulmonary aspergillosis.* Front Medicine (Lausanne) 2022;9:811807.

Le gliflozine, una nuova terapia non solo per il diabete mellito

Francesco Burelli

La terapia farmacologica per il diabete mellito nell'ultimo decennio ha avuto un importante impulso con l'introduzione di nuove classi di farmaci, quali gli analoghi del GLP-1 e le gliflozine (inibitori dei co-trasportatori Na/Gluc). Quest'ultima classe risulta particolarmente innovativa sia per la modalità di azione sia per i benefici che comporta a livello cardiaco e renale. Per quanto riguarda la modalità d'azione, l'aspetto innovativo di questi farmaci è dato dal fatto che abbassano il glucosio plasmatico indipendentemente dalla funzionalità β -cellulare e dalla quantità di insulina circolante; agiscono infatti a livello renale determinando una importante glicosuria con conseguente riduzione dei valori di glicemia. Sappiamo che i reni giocano un ruolo molto importante nell'omeostasi glucidica: i glomeruli filtrano circa 180 g di glucosio nelle 24 ore che poi viene riassorbito a livello della porzione iniziale del tubulo prossimale grazie ai co-trasportatori sodio/glucosio denominati SGLT-1 e SGLT-2 (il 90% del riassorbimento avviene a opera degli SGLT-2) e quindi rimesso in circolo;

U.O. di Medicina Generale, Ospedale generale di zona San Camillo, Treviso, burrez@libero.it

le gliflozine (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin ed ertugliflozin) bloccando l'azione del SGLT-2 provocano una perdita di zucchero con le urine e di conseguenza un abbassamento della glicemia. Accanto all'azione glicosurica gli inibitori del SGLT-2 presentano anche azione natriuretica, molto importante nel determinare gli effetti benefici a livello renale e cardiaco, come vedremo in seguito.

Meccanismi ipoglicemizzanti

Gli inibitori del SGLT-2 determinano una perdita giornaliera di zucchero che varia dai 40 agli 80 g. Tale glicosuria comporta, come già detto in precedenza, un abbassamento della glicemia e di conseguenza una riduzione del valore di emoglobina glicata che può variare dallo 0,6 all'1%; tale variazione è correlata al grado di funzionalità renale: più tale funzionalità risulta ridotta più il filtrato glomerulare sarà minore e quindi meno zucchero verrà filtrato (e di conseguenza eliminato con le urine). Per tale motivo, nel paziente diabetico con insufficienza renale la somministrazione delle gliflozine è indicata fino a un filtrato di 45 ml/min (stimata utilizzando la for-

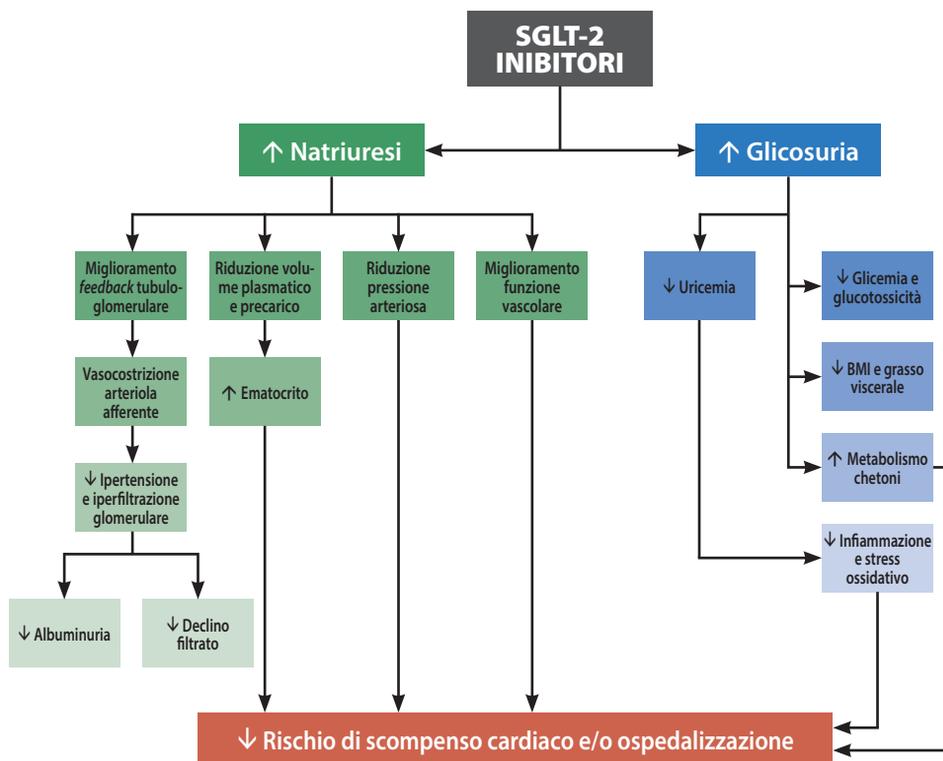


Figura 1. Azioni nefrologiche e cardiologiche protettive delle glicoflozine.

cardiovascolare, in virtù di più meccanismi. Innanzitutto è da precisare che la maggior parte del sodio che viene perso è quello immagazzinato a livello interstiziale (la cui concentrazione è correlata all'ipertensione e all'ipertrofia ventricolare sinistra in pazienti con CKD). Il primo effetto della natriuresi è quello della perdita di liquidi: nei primi giorni di terapia vi è un aumento della diuresi in media di circa 300 cc. Ciò comporta una riduzione del volume plasmatico di circa il 7% con conseguente aumento dell'ematocrito (potenziato anche dall'aumento dell'eritropoietina e della massa rossa circolante); la diminuzione poi del volume intravascolare potrebbe ridurre la pressione aortica centrale con riduzione del post-carico e miglioramento della

funzione ventricolare sinistra e diminuzione della domanda di ossigeno da parte del miocardio. Vi è poi una riduzione della pressione arteriosa sistemica, normalmente 4 mmHg di sistolica e 2 mmHg di diastolica; la riduzione dei fluidi extracellulari sembra essere la principale causa dell'iniziale abbassamento della PAO; poi però possono subentrare altri fattori quali la perdita di massa grassa, la modulazione del RAAS, la riduzione dell'uricemia. Un altro elemento importante nell'abbassamento della PAO risulta essere il miglioramento della funzione endoteliale con riduzione della rigidità vascolare. Da segnalare come la riduzione della pressione arteriosa e la diminuzione del volume plasmatico non si accompagnano alla comparsa di tachicardia: tale feno-

meno non è ancora del tutto chiarito ma si potrebbe spiegare o con una azione inibitoria sul sistema simpatico o con un potenziamento dell'azione del parasimpatico. Non ultima per importanza l'azione che gli inibitori del SGLT-2 hanno sui fattori dell'infiammazione; in maniera diretta riducendo la secrezione di chemochine, IL-1 e IL-6 e del TNF- α , e in maniera indiretta riducendo la produzione di acido urico.

Tutte queste azioni, come vediamo nella Figura 1, concorrono a spiegare gli importanti benefici che hanno tali farmaci sia a livello renale che cardiovascolare; questi benefici comportano una non indifferente riduzione del rischio di evoluzione della patologia renale e di quella cardiovascolare, come evidenziato in grandi *trial* clinici che riporto in maniera riassuntiva nelle righe seguenti.

Nell'EMPA-REG OUTCOME sono stati valutati 7.020 pazienti ad alto rischio cardiovascolare per un periodo di circa 3 anni, trattati con empagliflozin 10 o 25 mg (o placebo) in aggiunta alla terapia già in atto. Non sono risultate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi nei tassi di infarto miocardico o ictus; nel gruppo in empagliflozin però erano significativamente inferiori i tassi di mortalità per cause cardiovascolari (riduzione del rischio relativo del 38%), di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (riduzione del RR del 35%), e di morte per qualunque causa (riduzione del RR del 32%). Questi risultati sono stati confermati poi da un ulteriore studio (EMPEROR-Reduced) dove sono stati valutati circa 3.700 pazienti che però presentavano già una patologia cardiovascolare (scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta) ai quali era stato aggiunto, alla terapia cardiovascolare già in atto, empagliflozin 10 mg (o placebo). Tale

studio ha acquisito poi una valenza ancora più importante in quanto ha evidenziato che tali benefici si sono verificati indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. I risultati degli studi DECLARE-TIMI e DAPA-HF sono sostanzialmente sovrapponibili ai precedenti con l'utilizzo di un'altra gliflozina (dapagliflozin).

Nell'EMPA-KIDNEY sono stati arruolati circa 7.000 pazienti con malattia renale cronica e trattati con empagliflozin 10 mg o placebo; il trattamento con SGLT-2 ha determinato una riduzione della progressione della malattia renale (intesa come riduzione del GFR >50%, ingresso in dialisi o morte per cause renali) del 37% con risultati simili in pazienti diabetici e non e indipendenti dal tipo di malattia renale; un risultato sostanzialmente speculare si è avuto nello studio DAPA Kidney in cui è stato utilizzato il dapagliflozin. Questi ultimi lavori sono risultati fondamentali nel comportare una revisione delle indicazioni prescrittive delle gliflozine che a oggi non sono più una esclusività di noi diabetologi, ma possono essere prescritti, in assenza di diabete mellito, ma sempre comunque tramite Piano Terapeutico, anche dagli specialisti nefrologi (in presenza di malattia renale cronica) e dagli specialisti cardiologi (in presenza di malattia cardiovascolare).

Bibliografia di riferimento

- PACKER M, ANKER SD, BUTLER J, ET AL.; for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators *Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure*. N Engl J Med 2020;383:1413-24.
- VALLON V, VERNA S. *Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function*. Annu Rev Physiol 2021;83:503-28.
- ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J, ET AL.; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Caratteristiche DRS nelle malattie neuromuscolari

Giorgio Emanuele Polistina

Le malattie neuromuscolari (NMD) rappresentano un ampio gruppo di disturbi, con differente prognosi, caratterizzati da una progressiva compromissione della funzione muscolare.

La debolezza muscolare è uno degli aspetti clinici principali, caratterizzandosi per una diversa progressione e per un graduale coinvolgimento dell'apparato muscolare respiratorio.

Con il progressivo *deficit* funzionale dei muscoli respiratori e la compromissione della pervietà delle vie aeree e dei riflessi protettivi, i pazienti con NMD risultano maggiormente predisposti a infezioni respiratorie, con conseguente ospedalizzazione e aumentato rischio di mortalità. Inoltre, a seguito del deterioramento della forza muscolare e conseguente progressivo scempenso dell'equilibrio forza/carico, le patologie neuromuscolari rappresentano una delle più frequenti cause di insufficienza respiratoria cronica, con necessità di ricorrere a ventilazione meccanica non invasiva (NIV).

Nelle NMD il danno a livello dell'unità

U.O.C. Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria,
Ospedale Monaldi, AORN Ospedali dei Colli, Napoli,
giorgiopolistina@gmail.com

motoria (cellule del corno anteriore, radice motoria, nervo periferico, giunzione neuromuscolare, fibra muscolare), coinvolgendo differenti gruppi muscolari dell'apparato respiratorio (toracico, diaframmatico e orofaringeo), può determinare l'insorgenza di disturbi respiratori del sonno (DRS).

Risulta pertanto indispensabile identificare i sintomi della disfunzione del sonno poiché un trattamento precoce comporta un miglioramento della qualità della vita e un aumento della sopravvivenza.

Le alterazioni fisiopatologiche durante il sonno nei pazienti con NMD possono interessare:

- ▶ *drive* respiratorio – riduzione *drive* respiratorio centrale, riduzione sensibilità chemorecettoriale;
- ▶ muscoli respiratori – ridotta funzione diaframmatica, alterazioni dei muscoli intercostali, alterazione del tono muscolare delle vie aeree superiori;
- ▶ meccanica respiratoria – aumento delle resistenze delle vie aeree.

I DRS nei pazienti con malattie neuromuscolari possono essere determinati da alterazioni associate alla fisiopatologia della NMD o conseguenti al trattamento ventilatorio non invasivo notturno.

I disturbi associati alla fisiopatologia delle NMD possono essere classificati in:

- a) eventi patologici primari – fenomeni “pseudocentrali” o “ipopnee diaframmatiche”, ipoventilazione del sonno, apnee/ipopnee del sonno ostruttive o centrali e respiro periodico;
- b) meccanismi compensatori.

Ipopnee “pseudocentrali” o “diaframmatiche”: tali eventi compaiono durante il sonno REM fasico e possono rappresentare un precoce segnale del coinvolgimento dell’apparato muscolare respiratorio, comunemente associati a disfunzione diaframmatica. Questi eventi sono caratterizzati da una riduzione dell’escursione toracica preponderante rispetto a quella addominale, in un contesto di attività elettromiografica del diaframma fisiopatologicamente ridotta. La curva di segnale della SpO_2 può mostrare un caratteristico segnale “a dente di sega”.

Ipoventilazione notturna: manifestazione più importante dei DRS nei pazienti con NMD, che si presenta inizialmente durante il sonno REM per poi progredire gradual-

mente nel sonno NREM.

L’ipoventilazione si verifica come risultato dello squilibrio tra l’aumentato carico respiratorio (resistenze delle vie aeree superiori, microatelettasie, rigidità muscolare della parete toracica o alterazione della colonna vertebrale) e la ridotta attività dei muscoli delle vie respiratorie.

La diagnosi di ipoventilazione notturna viene posta dal riscontro di incremento della PCO_2 (arteriosa, *end-tidal* o transcutaneo) rispetto a quello previsto durante il sonno.

Un picco notturno $tcPCO_2 \geq 49$ mmHg è stato associato a un rischio più elevato di ricorso a NIV nei pazienti con NMD.

Nei pazienti con grave coinvolgimento diaframmatico, l’ipoventilazione notturna è generalmente accompagnata da una profonda e prolungata riduzione della SpO_2 nel segnale ossimetrico¹. Tuttavia, quando la funzione diaframmatica è risparmiata, come nell’atrofia muscolare spinale (SMA), l’ipossiemia durante il sonno è generalmente lieve e i valori di PCO_2 sono marginalmente aumentati.

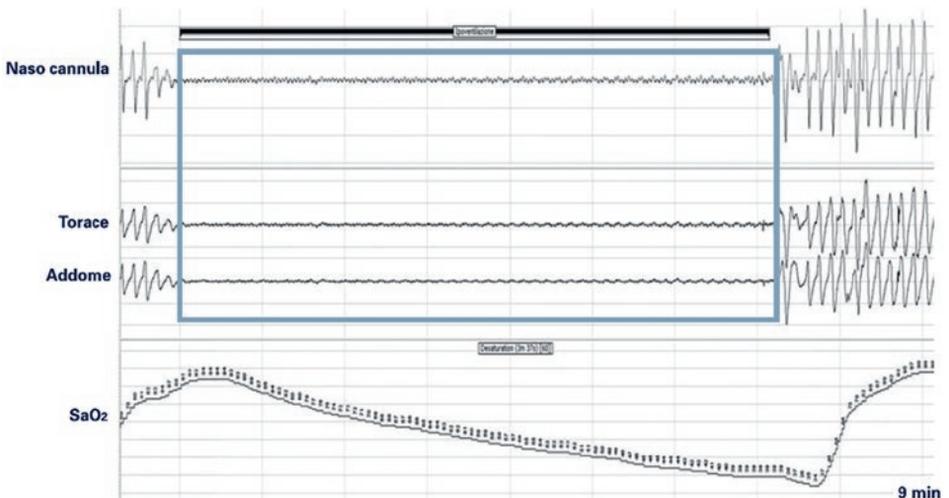


Figura 1. Ipoventilazione (immagine tratta da Insalaco G et al.)²

Eventi ostruttivi: i pazienti con NMD condividono gli stessi fattori di rischio per le apnee ostruttive nel sonno (OSA) con la popolazione generale: alterazioni anatomofunzionali delle prime vie aeree superiori, obesità, tabagismo, età e sesso.

Tuttavia, altre caratteristiche fisiopatologiche direttamente correlate alle NMD come la macroglossia, volumi polmonari ridotti (distrofie muscolari), l'ipotonia muscolare delle vie aeree superiori (miopatia da deficit maltasi acida) e la neuropatia faringea (malattia di Charcot-Marie-Tooth) possono aumentare la suscettibilità al collasso delle vie aeree superiori, aumentando la predisposizione all'OSA.

I pazienti con disfunzione bulbare affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA),

SMA, sindrome post-polio e sindrome di Guillain-Barré possono essere maggiormente predisposti allo sviluppo di OSA per la correlata perdita accelerata di peso e atrofia della lingua, nonché l'incapacità dei muscoli respiratori di generare lavoro respiratorio negli stadi avanzati della malattia³.

Gli eventi ostruttivi nei pazienti con NMD sono associati a russamento, limitazione del flusso inspiratorio, opposizione di fase toraco-addominale e generalmente terminano con risvegli notturni.

Tali eventi si osservano durante le varie fasi del sonno, sebbene risultino peggiori durante il sonno REM e in posizione supina con un caratteristico profilo di desaturazione a "dente di sega".

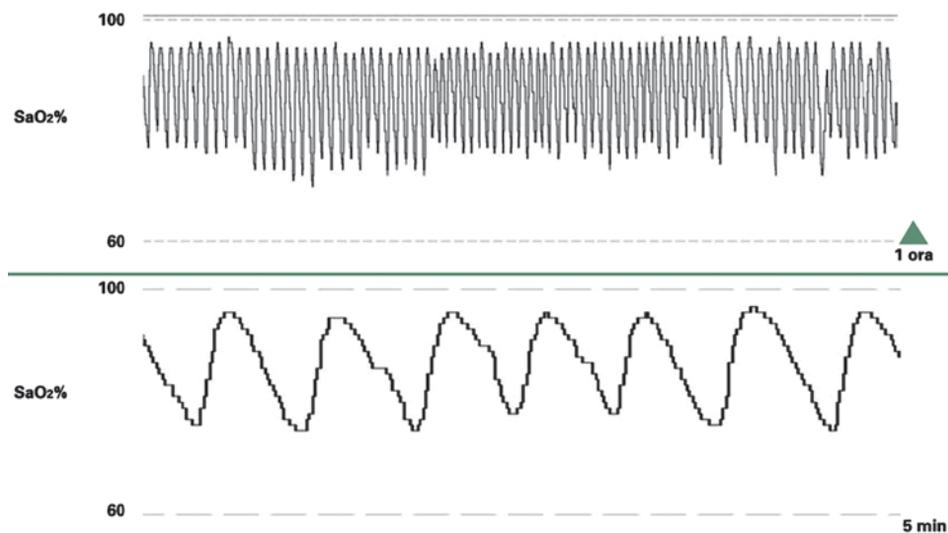


Figura 2. Desaturazione ossiemoglobinica di tipo fasico (immagine tratta da Insalaco G et al.)²

Eventi centrali o periodici: la presenza di eventi centrali o periodici, come il respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSR), sono da attribuire prevalentemente alla presenza di cardiomiopatie nei pazienti con distrofie muscolari, mentre in alcune NMD

(lesione del midollo spinale o distrofia miotonica di tipo 1) sono attribuiti alla debolezza muscolare diaframmatica⁴.

Con l'addormentamento si assiste a una fisiologica riduzione di *drive* respiratorio, frequenza respiratoria e volume cor-

rente. Durante il sonno NREM si osserva un incremento dell'attività dei muscoli intercostali e una progressiva riduzione di attività della muscolatura delle alte vie. Viceversa, durante il sonno REM vi è una progressiva riduzione dell'attività musco-

lare (atonìa REM) a eccezione del diaframma, con una riduzione del volume corrente al 19% rispetto al 40% nella veglia e nel sonno tranquillo.

Pertanto, l'escursione della parete toracica nel sonno REM dipende principal-

NMD	Genetica	Fisiopatologia	DRS	Fase del sonno
Sclerosi laterale amiotrofica idiopatica ed ereditaria	AD o XD	Debolezza diaframma e muscoli respiratori Ipotonia vie aeree superiori	Apnee e ipopnee ostruttive Ipoventilazione	REM
Distrofia muscolare di Duchenne	Mutazione gene X codificante la distrofina	Debolezza muscolatura respiratoria Deformità scheletriche, macroglossia Cardiomiopatia Alterazione chemio-sensibilità respiratoria	Apnee e ipopnee ostruttive nella prima fase di malattia Ipoventilazione e apnee centrali nella seconda fase di malattia Frammentazione del sonno Disorganizzazione del sonno Ipersonnia diurna	REM
Distrofia miotonica di Steinert	AD	Debolezza e miotonia delle vie aeree superiori e dei muscoli respiratori Degenerazione delle cellule nervose nei nuclei dorsomediali del talamo	Apnee ostruttive Ipoventilazione Ipersonnia diurna	NREM1 REM
Miastenia grave	Forma acquisita	Trasmissione degli impulsi nervosi alla giunzione neuromuscolare assente Debolezza muscoli respiratori	Apnee, Ipoventilazione <i>Restless Legs Syndrome (RLS)</i>	REM
Sindrome di Guillain-Barré	Forma acquisita	Polineuropatia con disabilità sensoriale e motoria	Ipoventilazione notturna Frammentazione del sonno Riduzione della durata del sonno Assenza di atonia Sogni vividi Episodi di vocalizzazione Attività motoria complessa	REM
Malattia di Charcot-Marie-Tooth	AD, AR, XD, XR Mutazione gene della mielina	Disfunzione del nervo frenico Debolezza diaframmatica Neuropatia faringea con debolezza delle corde vocali	Apnee e ipopnee ostruttive Movimenti periodici degli arti nel sonno (PLMS)	REM

Tabella 1. Tipologia di disturbo respiratorio nel sonno per tipo di malattia e meccanismo fisiopatologico.

mente dalla conservata funzione del diaframma. L'impatto dell'atonia REM è più evidente durante il sonno REM fasico, con riscontri di marcata riduzione dell'attività muscolare intercostale e diminuzione dei volumi correnti rispetto a tutti gli altri stadi del sonno, incluso il sonno REM tonico. Questi cambiamenti fisiologici durante il sonno diventano vulnerabilità critiche nel contesto delle NMD⁵.

Meccanismi compensatori: eventuali meccanismi compensativi-protettivi dalle ipoventilazioni notturne includono inizialmente il reclutamento dei muscoli accessori inspiratori. La progressiva disfunzione diaframmatica e mancata compensazione da parte della muscolatura accessoria, presenti nei soggetti affetti da SLA con avanzata disfunzione diaframmatica, possono determinare la riduzione o la completa abolizione della fase REM nel sonno⁶.

Durante la fase di sonno NREM la funzione ventilatoria può essere supportata dall'attivazione dei muscoli genioglossa, intercostali e sternocleidomastoidei, mentre la contrazione dei muscoli addominali spinge cranialmente il diaframma per favorire la sua discesa passiva durante l'inspirazione.

Alterazioni conseguenti al trattamento ventilatorio non invasivo notturno

Le attuali raccomandazioni indicano il trattamento domiciliare con NIV come caposaldo nel supporto respiratorio delle NMD laddove si riscontrino: DRS, alterazione dei test funzionali respiratori o ipercapnia diurna.

A seguito dell'inizio della terapia in NIV, possono manifestarsi alterazioni conseguenti al trattamento ventilatorio. L'utilizzo di elevati valori di pressioni di supporto o la presenza di auto-triggering

possono comportare un'eccessiva riduzione della PCO₂, determinando la comparsa di apnee centrali o respiro periodico nonché la chiusura della glottide.

L'efficacia della NIV e la qualità del sonno in questi pazienti possono essere inoltre inficiate dalla presenza di asincronie. In particolare, il *trigger* inefficace rappresenta una delle maggiori cause di asincronie nei pazienti in trattamento ventilatorio determinando, generalmente, iperinsufflazione e scarso adattamento.

Infine, le possibili perdite dovute a un mal posizionamento dell'interfaccia rappresentano la più comune causa di scarso adattamento alla NIV, comportando insufflazione prolungata, persistente ipercapnia e alterazione della qualità del sonno.

Bibliografia

- 1) VOULGARIS A, ANTONIADOU M, AGRAFIOTIS M, STEIROPOULOS P. *Respiratory involvement in patients with neuromuscular diseases: a narrative review*. Pulm Med 2019;2019:2734054.
- 2) INSALACO G, FANFULLA F, BENASSI F, ET AL. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni, 2011.
- 3) ABOUSSOUAN LS, MIRELES-CABODEVILA E. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges*. Chest 2017;152:880-92.
- 4) BERRY RB, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB DJ, ET AL. *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med 2012;8:597-619.
- 5) ABOUSSOUAN LS, MIRELES-CABODEVILA E. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease*. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:979-89.
- 6) ARNULF I, SIMILOWSKI T, SALACHAS F, ET AL. *Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(3 Pt 1):849-56.

Ipertensione polmonare associata a interstiziopatie polmonari: quali novità?

**Nicolò Foti¹, Antonella Caminati²,
Roberto Cassandro², Francesca Luisi²,
Davide Elia²**

Le patologie interstiziali polmonari (ILD), in particolar modo la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e le interstiziopatie associate a connettivopatie, possono essere complicate da ipertensione polmonare (PH-ILD), di gravità generalmente compresa tra lieve e moderata, e riscontrabile, secondo alcune stime, nell'86% dei pazienti affetti da ILD. Secondo la classificazione del *World Symposium on Pulmonary Hypertension* (WSPH), sono incluse nel gruppo 3, insieme alle altre forme di PH secondaria a patologie croniche del polmone e/o iposia (Figura 1)¹.

Lo spettro delle ILD è ampio, inclusivo di forme idiopatiche, immunologiche e da inalazione. Le prime sono le più frequenti, e tra queste l'IPF rappresenta il sottotipo più comune, le *nonspecific interstitial pneumonitis* (NSIP), le *desquamative interstitial pneumonitis* e le *usual interstitial pneumonitis*. Tra le forme immunologiche si riconoscono patologie multisistemiche, come la

sarcoidosi e le connettivopatie, mentre tra le forme da inalazione si annoverano patologie ambientali e occupazionali, come le polmoniti croniche da ipersensibilità. Forme atipiche di ILD, infine, sono l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH) e la linfoangiomielomatosi (LAM).

Emodinamicamente, l'ipertensione polmonare secondaria a patologie respiratorie croniche è definita da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) > 20 mmHg, una pressione arteriosa polmonare di incuneamento (PAWP) ≤ 15 mmHg e una resistenza vascolare polmonare (PVR) > 2 *Wood units*.

Il valore di mPAP indicativo di ipertensione polmonare è di recente stato oggetto modifica: nel febbraio 2018, gli esperti riuniti per il sesto WSPH hanno suggerito un abbassamento del *cutoff* dai 25 mmHg agli attuali 20. Tale cambiamento nasce dalla considerazione che la precedente soglia non fosse rappresentativa del limite superiore di norma della mPAP nella popolazione sana. Diversi studi condotti negli ultimi anni dimostrano, infatti, come gli individui con valori di mPAP compresi tra 21 e 24 mmHg abbiano una prognosi peg-

¹ Dipartimento di scienze cliniche e sanità pubblica, Università degli Studi di Milano, Milano

² Unità di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, MultiMedica IRCCS, Milano
davide.elia@multimedica.it

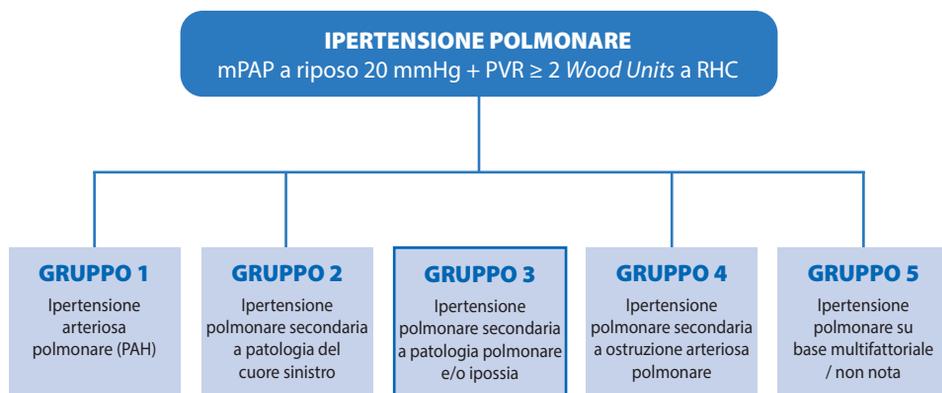


Figura 1. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare. mPAP= *mean pulmonary artery pressure*; PVR= *pulmonary vascular resistance*; RHC= cateterismo cardiaco destro.

giore, oltre che un rischio di progressione a franca ipertensione polmonare significativamente maggiore rispetto ai soggetti con una mPAP di 20 mmHg o inferiore. Ancorché parziali, inoltre, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che il trattamento di pazienti con mPAP compresa tra 15 e 25 mmHg possa migliorarne sensibilmente l'*outcome*².

La severità della prognosi della PH-ILD rende conto del fatto che la diagnosi debba essere il più possibile puntuale e posta in fase precoce.

Diversi elementi devono far sospettare la presenza di ipertensione polmonare, tra questi: un peggioramento della sintomatologia dispnoica e/o dei valori di DL_{CO} di entità incongrua rispetto ai reperti radiologici, l'insorgenza di segni e sintomi riferibili a uno scompenso cardiaco destro e/o una riduzione della tolleranza all'esercizio fisico. Naturalmente, occorre valutare ed escludere cause più comuni di peggioramento clinico/funzionale, quali infezioni respiratorie, esacerbazioni della ILD sottostante, tromboembolismo e patologie del cuore sinistro.

Al sospetto clinico segue l'indagine ecocardiografica, la quale, al netto della variabilità operatore-dipendente, fornisce diversi utili indicatori di ipertensione polmonare e, più in generale, della funzione cardiaca. È stata dimostrata una solida correlazione tra i valori di *regurgitant peak flow velocity* (TRV) e i parametri ottenibili con il cateterismo cardiaco destro; un incremento significativo delle sPAP, inoltre, è relativamente sensibile e specifico per la presenza di ipertensione polmonare. I valori di TRV raccomandati da ESC/ERS come soglia per stabilire la probabilità di ipertensione polmonare, tuttavia, hanno, anche a fronte di un elevato valore predittivo positivo, una scarsa capacità di escludere l'ipertensione polmonare; la correlazione tra sPAP e mPAP (misurate rispettivamente con ecocardiografia e cateterismo destro), inoltre, è solo modesta, con una generale sovrastima della misura ecocardiografica. Un ulteriore limite è costituito dal fatto che tanto la sPAP quanto il TRV possano essere misurati solo in presenza di un individuabile rigurgito tricuspido; se quest'ultimo è di facile osserva-

zione nei casi di ipertensione polmonare severa, ciò non è altrettanto vero nelle forme lievi o moderate. È possibile però migliorare sensibilità e specificità dell'esame utilizzando in combinazione con altri reperti (quali pressione sistolica e diametro del tratto di efflusso del ventricolo destro, TAPSE e appiattimento sistolico del setto interventricolare) i precedenti valori.

Benché l'ecocardiogramma sia un'importante metodica di *screening* per la PH-ILD, ai fini della diagnosi resta necessaria la conferma con il cateterismo cardiaco, che, a oggi, rappresenta il *gold standard* diagnostico, permettendo la misurazione

diretta di mPAP, PVR e PAWP. Secondo le raccomandazioni del WSPH, andrebbe effettuato in tutti i casi in cui il riscontro di ipertensione polmonare può influenzare la gestione clinica (determinando, per esempio, l'inclusione in *trial*/registri clinici, ponendo indicazione al trapianto o permettendo il trattamento di una disfunzione cardiaca sinistra misconosciuta)³. La Figura 2 riassume l'algoritmo diagnostico per la diagnosi della PH-ILD.

Altre indagini possono svolgere un ruolo di supporto nell'*iter* diagnostico. Una TC del torace può essere utile nel porre il sospetto di PH-ILD, mostrando

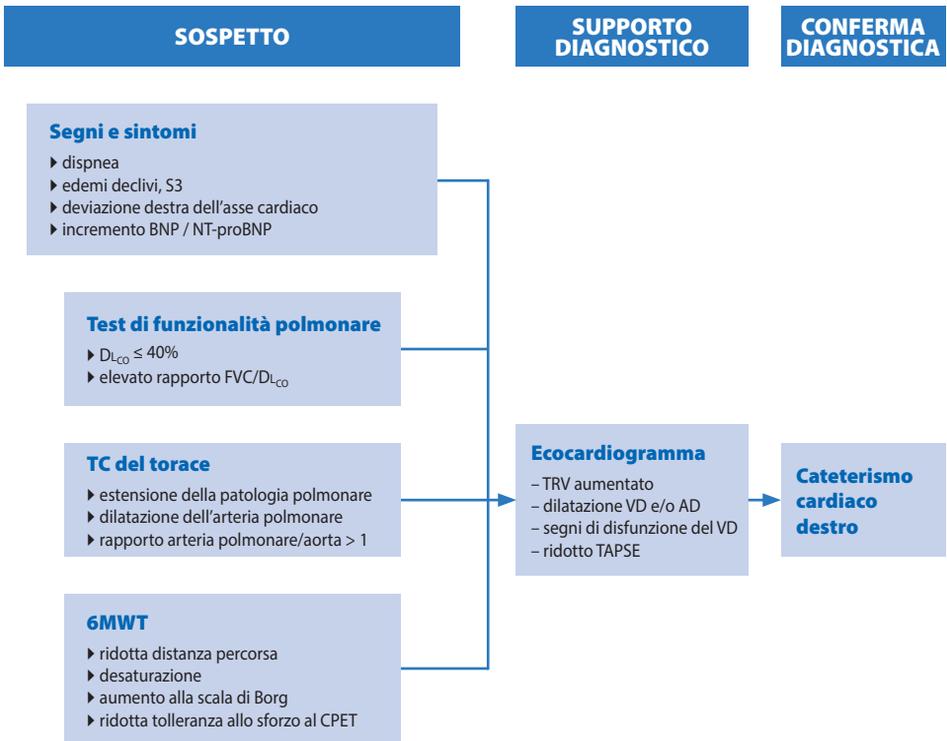


Figura 2. Algoritmo diagnostico dell'ipertensione polmonare. BNP= *brain natriuretic peptide*; NT-proBNP= *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; D_{LCO} = *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*; FVC= *forced vital capacity*; 6MWT= *six minutes walking test*; CPET= *cardiopulmonary exercise testing*; TRV= *tricuspid regurgitant velocity*; VD= *ventricolo destro*; AD= *atrio destro*; TAPSE= *tricuspid annular plane systolic excursion*.

segni diretti e/o indiretti di dilatazione del ventricolo destro e dell'arteria polmonare. Sottoporre i pazienti nel tempo a prove di funzionalità seriate è utile per valutare la severità della patologia e determinarne la progressione; trovare dei valori funzionali di riferimento per l'ipertensione polmonare è tuttavia complesso, e allo stato attuale sono necessari studi ulteriori per comprendere la rilevanza dei parametri spirometrici nella valutazione routinaria dei suddetti pazienti; la FVC, per esempio, utilizzata per valutare la severità delleILD, è di utilità limitata nelle patologie polmonari vascolari, e una riduzione della DL_{CO} si osserva tanto nelle patologie vascolari quanto nelle patologie fibrotiche. Anche il 6-minutes walk test (6MWT) può essere utile, viste le caratteristiche di facile esecuzione, riproducibilità e correlazione con le attività della vita quotidiana, nel definire i cambiamenti in termini di tolleranza allo sforzo. Benché di uso comune nello studio di nuovi trattamenti per la PAH, i risultati del 6MWT riflettono, oltre alla componente vascolare, anche il coinvolgimento parenchimale: quale delle due sia maggiormente responsabile non è estrapolabile dai dati ottenibili con il test, che quindi non è sempre di semplice interpretazione. Il test da sforzo cardio-polmonare (CPET), infine, può essere utile nell'identificare i pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare ipertensione polmonare, ma spesso la presenza di insufficienza respiratoria da sforzo in questo gruppo di pazienti ne rende difficoltosa l'esecuzione routinaria.

Al momento in Europa non esistono trattamenti specifici approvati. Le linee guida consigliano di ottimizzare la terapia specifica (per esempio, antifibrotica o immunosoppressiva) della patologia polmonare sottostante. Nei pazienti che presentano

un'insufficienza respiratoria parziale, come intuitivo, l'ossigenoterapia a lungo termine è utile, anche se la capacità di rallentare il progressivo incremento della mPAP è stata studiata nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e da qui solo inferita per leILD; studi disegnati specificamente per esaminare dell'impatto in termini di tolleranza allo sforzo, qualità di vita e sopravvivenza dell'ossigeno nelleILD sono risultati, fino ad ora, inconcludenti.

La maggior parte dei *trial* clinici che hanno valutato l'utilizzo di farmaci vasodilatatori polmonari, attualmente approvati per l'ipertensione polmonare arteriosa, ha dato risultati deludenti. Gli studi che hanno valutato l'uso dell'ambrisentan in IPF e del riociguat in diverse forme diILD fibrosanti sono stati interrotti per un incremento della mortalità nel braccio trattato rispetto al placebo.

Anche se è lecito supporre che, almeno in parte, questi possano essere dovuti più ai limiti del disegno sperimentale che non a un'effettiva scarsa efficacia dei farmaci. In molti degli studi, per esempio, i pazienti sono stati reclutati sulla base di soli criteri diagnostici non invasivi, con la possibilità che la popolazione selezionata per il trattamento non fosse quella corretta; in altri, il *focus* era esclusivamente su forme di PH-ILD severa.

In passato considerato promettente, l'impiego degli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) non è, oggi, raccomandato. Non del tutto conclusive, inoltre, sono le evidenze sull'effetto benefico del sildenafil, inibitore della 5 fosfodiesterasi.

Recentemente l'utilizzo di farmaci antipertensivi polmonari per via inalatoria rappresenta una strategia promettente. La somministrazione per via inalatoria, inoltre, riduce il rischio di un peggioramento

del *mismatch* tra ventilazione e perfusione, favorendo la distribuzione del farmaco nelle zone ventilate e indirizzando così verso di esse il flusso ematico con il suo effetto.

Il *trial* INCREASE ha valutato l'efficacia del treprostinil inalatorio in PH-ILD. Il farmaco ha dimostrato un miglioramento significativo della distanza percorsa al 6MWT rispetto al placebo (*end-point* primario), ma è stato anche osservato un miglioramento nella FVC, soprattutto nei pazienti affetti da IPF, e una significativa riduzione delle riesacerbazioni⁴.

Il fatto che l'incremento di FVC fosse maggiore nei pazienti con IPF che non con ILD e *Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema* (CPFE) fa supporre che il treprostinil possa avere un effetto di rallentamento sulla progressione della fibrosi. Il meccanismo sottostante non è del tutto compreso, e sarà necessario in futuro investigare se possa essere da correlare agli effetti antifibrotici e sulla *compliance* dei vasi polmonari già osservati *in vitro* e in modelli di studio murini. *Trial* attualmente in corso, inoltre, stanno valutando l'impiego del treprostinil in forme di ipertensione correlate a sarcoidosi e BPCO.

Vi sono evidenze crescenti che la presenza di ipertensione polmonare nelle ILD si associ a un peggioramento della qualità di vita e della prognosi. In pazienti affetti da ILD, peggioramenti funzionali di entità non giustificata o di carattere progressivo a valutazioni seriate, così come modifiche all'esame ecocardiografico, possono essere suggestivi dello sviluppo di ipertensione polmonare. Il *timing* e l'appropriatezza, nello *screening* e nella valutazione emodinamica, sono fondamentali, vista la prognosi severa. L'ecocardiogramma, ancorché rappresenti la metodica di uso più comune, manca di specificità e sensibilità,

e il cateterismo cardiaco destro rimane il *gold standard* diagnostico. Mentre l'uso di vasodilatatori del circolo polmonare è ancora oggetto di dibattito, i risultati promettenti del *trial* INCREASE suggeriscono un potenziale ruolo del treprostinil inalatorio nel trattamento di questi pazienti.

Bibliografia

- 1) WAXMAN AB, ELIA D, ADIR Y, ET AL. *Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease*. Eur Respir Rev 2022; 31:210220.
- 2) SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMAJER DS, ET AL. *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2019;53:1801913.
- 3) HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER MM, ET AL. *2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2023; 61:2200879.
- 4) WAXMAN A, RESTREPO-JARAMILLO R, THENAPPAN T, ET AL. *Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease*. N Engl J Med 2021;384:325-34.

Coinvolgimento respiratorio nella malattia di Pompe a esordio tardivo

Angelo Canora
Antonio Starace

La malattia di Pompe, o malattia da accumulo di glicogeno di tipo II (GSDII), è una rara forma autosomica recessiva di malattia causata da un *deficit* dell'enzima lisosomiale acidalfa-glucosidasi (GAA). Questo porta a un accumulo di glicogeno nei muscoli lisci, scheletrici e respiratori, e nei miociti cardiaci. A seconda dell'attività residua della GAA la malattia può manifestarsi in due forme: quella a esordio infantile (*Infantile Onset Pompe Disease - IOPD*), causata dall'assenza di GAA con presenza di cardiomiopatie, insufficienza respiratoria e/o ipotonia muscolare entro il primo anno di vita, in cui la sopravvivenza dei pazienti solitamente non supera i 18 mesi; la forma a esordio tardivo (*Late Onset Pompe Disease - LOPD*), causata da ridotta attività della GAA, che si presenta con una forma più lieve sebbene presenti caratteristiche progressive e possa portare a grave disabilità e insufficienza respiratoria.

La diagnosi della malattia di Pompe, in particolare la forma a insorgenza tardiva, è spesso difficile perché essa può assomigliare clinicamente ad altri disturbi neuromuscolari. La determinazione del livello di attività dell'enzima GAA nel sangue tramite

l'analisi della goccia di sangue secco (*Dried Bloods Spot - DBS*) e l'eventuale successiva analisi genetica del gene GAA può fornire una diagnosi definitiva.

Si stima che la LOPD abbia una prevalenza di circa 3,9 casi per milione. La maggior parte dei pazienti presenta un esordio con debolezza muscolare. In circa un terzo dei pazienti la prima manifestazione di malattia si presenta con sintomi respiratori; circa la metà avrà coinvolgimento respiratorio durante il corso della malattia e il 30-40% dei pazienti richiederà un trattamento ventilatorio, la maggior parte ventilazione non invasiva (NIV). È importante sottolineare che la causa più comune di decesso nella LOPD non trattata è la severa insufficienza respiratoria.

Il ruolo dello pneumologo nel paziente con LOPD è mirato a ritardare il deterioramento della funzione respiratoria e prevenire il decesso a causa di infezioni del tratto respiratorio inferiore. Il periodo di *follow-up* dovrebbe variare in base alla gravità e al tasso di deterioramento della funzione polmonare. Negli ultimi anni il *follow-up* è stato standardizzato da raccomandazioni e linee guida per ogni specifica patologia neuromuscolare. Sulla base di queste

linee guida alcuni autori hanno proposto un modello di *follow-up* che individua tre differenti categorie di pazienti:

- 1) pazienti con malattia rapidamente progressiva che necessitano di uno stretto *follow-up* a tre mesi;
- 2) pazienti con malattia lentamente progressiva per i quali possono essere sufficienti valutazioni ogni 6-12 mesi;
- 3) pazienti con NIV a lungo termine dove il *follow-up* dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi.

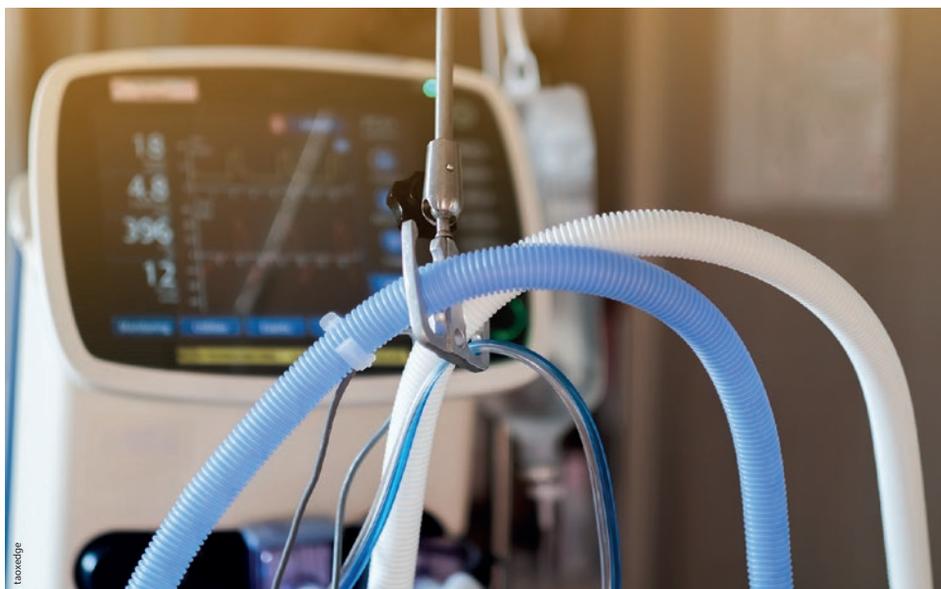
L'insufficienza respiratoria nella LOPD è attribuita all'accumulo di glicogeno nella muscolatura scheletrica del sistema respiratorio; il diaframma sembra essere colpito più gravemente. La ridotta capacità muscolare respiratoria contemporaneamente a un ridotto *drive* respiratorio centrale e a un aumento delle resistenze delle vie respiratorie si tradurrà in ipoventilazione.

I test di funzionalità respiratoria sono fondamentali nella valutazione di un pa-

ziente con LOPD, e possono essere utilizzati per prevedere la necessità di ventilazione notturna o di 24 ore. Il rapporto tra capacità vitale (VC) e debolezza dei muscoli respiratori è importante da considerare nell'interpretazione dei test di funzionalità polmonare nella LOPD. È quindi importante misurare sia la forza dei muscoli respiratori che la volumetria polmonare. La spirometria tende a dimostrare un difetto restrittivo. Una metanalisi dei dati ha dimostrato che il progressivo peggioramento della FVC è associato a cambiamenti nella tolleranza all'esercizio, forza muscolare periferica e qualità della vita. La forza muscolare respiratoria, valutata dalla massima pressione inspiratoria (MIP) e dalla massima pressione espiratoria (MEP), è ridotta. MIP e MEP possono essere ridotti oltre il 50% dei valori predetti e questa riduzione è progressiva, con un 3-4% di calo annuo.

La debolezza diaframmatica viene solitamente valutata mediante il cambiamento





dei valori spirometrici da seduto a supino. In individui sani, la differenza di FVC o VC lenta dalla posizione seduta a quella supina è solitamente del 5-10%, mentre un calo maggiore del 30% è un indicatore di debolezza/paralisi diaframmatica. Nella LOPD la FVC si riduce da seduto a supino di oltre il 25%.

La debolezza del diaframma può portare a ipoventilazione notturna, che può provocare alterazioni dell'architettura del sonno e eccessiva sonnolenza diurna che determinano un significativo impatto negativo sulla qualità di vita di questi pazienti. I disturbi respiratori del sonno (DRS) possono essere presenti in circa il 48% dei pazienti indipendentemente dalla debolezza del diaframma. Solitamente i DRS si verificano quasi esclusivamente durante la fase REM. La progressione da apnee/ipopnee del sonno REM a fenomeni di vera e propria ipoventilazione notturna sembra essere significativamente associata al declino del VC. Se in questi pazienti i DRS sono caratterizzati solo da apnee ostruttive il trattamento indicato è la CPAP notturna con valutazioni

della saturimetria notturna periodica (ogni 6-12 mesi) per escludere la progressione verso l'ipoventilazione notturna.

Il fondamento della gestione dell'insufficienza respiratoria nella LOPD è la NIV, usata per trattare l'ipoventilazione notturna ed eventualmente l'ipercapnia diurna. Le ipotesi relative al meccanismo d'azione della NIV in pazienti con LOPD si basano su tre meccanismi d'azione principali:

- 1) sulla chemio-sensibilità del centro respiratorio, se applicata durante la notte la NIV. In questo caso previene l'ipoventilazione durante il sonno e consente un *reset* del centro respiratorio. La sensibilità del centro respiratorio, infatti, sarebbe altrimenti ridotta a causa dell'esposizione cronica all'ipercapnia;
- 2) un altro meccanismo sembrerebbe agire sull'affaticamento dei muscoli respiratori. Infatti la notte il supporto ventilatorio può aiutare a ripristinare la forza e la resistenza dei muscoli respiratori;
- 3) infine, la ventilazione meccanica può avere un effetto sull'espansione della

gabbia toracica attraverso l'applicazione di un volume tidalico superiore a quello ottenuto tramite la ventilazione spontanea.

Le principali indicazioni a iniziare cicli di NIV sono legate a sintomi attribuibili a ipoventilazione (affaticamento, dispnea, cefalea mattutina) e a uno dei seguenti criteri fisiologici: significativo incremento di CO_2 ($\text{PaCO}_2 > 50\text{mm Hg}$); comparsa di desaturazione notturna ($\text{SaO}_2 < 88\%$ per almeno cinque minuti consecutivi); evidenza di $\text{FVC} < 50\%$ del previsto o pressione inspiratoria massima $< 60\text{ cmH}_2\text{O}$.

Possono presentarsi alcune condizioni che riducono significativamente l'efficacia della NIV come gravi disturbi della deglutizione con rischio di inalazione cronica e polmonite *ab ingestis*, insufficiente mobilizzazione delle secrezioni bronchiali nonostante l'uso di assistenza per la tosse manuale/meccanica, necessità continua di supporto ventilatorio ($>20\text{ h/giorno}$); queste sono condizioni che spesso richiedono un trattamento ventilatorio invasivo. La combinazione di NIV domiciliare con tecniche di assistenza della tosse o "mini-tracheostomia" cricotiroidea può talvolta evitare la tracheostomia in soggetti con grave difficoltà nel mobilizzare le secrezioni. La principale tecnica di ventilazione meccanica utilizzata in questi pazienti è la *Pressure Support Ventilation* (PSV). Tuttavia, non ci sono sufficienti dati che suggeriscano quale modalità di ventilazione sia la migliore.

Un elemento importante nella gestione della LOPD, quindi, è garantire un'efficace *clearance* delle secrezioni. È disponibile un'ampia gamma di tecniche di rimozione delle secrezioni che possono andare dalla fisiokinesiterapia con ausilio di assistenti della tosse a tracheo-aspirazioni, a seconda che il paziente abbia bisogno di supporto

mobilitando le secrezioni dalle vie aeree distali o prossimali. Altre misure importanti nella gestione respiratoria di un paziente con LOPD sono: assicurarsi che il paziente pratichi le consuete vaccinazioni contro l'influenza e lo pneumococco e porre particolare attenzione e trattare quanto più precocemente possibile le infezioni del tratto respiratorio inferiore.

In conclusione, la LOPD è una rara malattia da accumulo di glicogeno che può portare, oltre a *deficit* neuromuscolari, a DRS e insufficienza respiratoria. I pazienti possono presentarsi tipicamente con progressiva debolezza muscolare, ma questo può essere insidioso e possono essere necessari molti anni per una diagnosi di LOPD. La pietra angolare del trattamento per l'insufficienza respiratoria e i DRS nella LOPD è la NIV domiciliare. Alla luce di questi dati risulta quindi evidente come sia indispensabile in questi pazienti un'accurata valutazione funzionale respiratoria avvalendosi sia di prove di funzionalità respiratoria globale che di un esame poligrafico notturno.

Bibliografia di riferimento

- AMBROSINO N, CONFALONIERI M, CRESCIMANNO G, ET AL. *The role of respiratory management of Pompe disease*. *Respir Med* 2013;107:1124-32.
- BERGER KI, KANTERS S, JANSSEN JP, ET AL. *Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis*. *J Neurol* 2019;266:2312-21.
- JOHNSON EM, ROBERTS M, MOZAFFAR T, ET AL. *Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease*. *Neuromuscul Disord* 2016;26:136-45.
- MELLIES U, RAGEITE R, SCHWAKE C, ET AL. *Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency*. *Neurology* 2001;57:1290-5.
- SHAH NM, SHARMA L, GANESHAMOORTHY S, KALTSAKAS G. *Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review*. *J Thorac Dis* 2020;12(Suppl 2):S235-47.

Poliposi nasale e asma: l'approccio multidisciplinare nella cura di patologie complesse

Giulia Gramellini

La poliposi nasale è una patologia multifattoriale che presenta alla sua base meccanismi patogenetici complessi e associazioni con malattie sistemiche importanti. In particolare, il 60% dei pazienti con poliposi nasale presenta asma e circa il 45% dei pazienti con asma grave mostra un quadro di poliposi nasale.

Data la complessità di questi quadri si è resa necessaria la collaborazione fra diversi specialisti per studiare a fondo ciascun caso al fine di tipizzare ogni paziente per proporre terapie sempre più personalizzate, precise ed efficaci. Da qui nasce la necessità di creare gruppi di lavoro multidisciplinari che facciano della Medicina di precisione un caposaldo per la gestione di queste complesse patologie. All'Ospedale Niguarda dal 2018 questi casi vengono seguiti con un approccio integrato che vede la collaborazione tra otorinolaringoiatri, allergologi, pneumologi, specialisti dell'anatomia patologica, endoscopisti digestivi, pediatri, dermatologi e altri.

I polipi nasali sono formazioni iperplastiche traslucide che si sviluppano all'interno delle cavità nasali e paranasali.

Spesso, specie se associati ad allergie o dermatite, possono essere un importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale.

Tra i sintomi manifestati da chi soffre di rinosinusite con poliposi nasale ci sono la perdita dell'olfatto, difficoltà respiratoria, rinorrea, senso di pressione al viso. Si tratta di una patologia complessa, e molte volte sottovalutata, con un'elevata incidenza, che può avere un impatto molto negativo sulla qualità di vita di chi ne soffre, anche perché frequentemente correlata all'asma. Tanto maggiore è la gravità della poliposi nasale tanto maggiore sarà la gravità dei sintomi asmatici, indipendentemente se il paziente è allergico o meno.

Ma cosa rende possibile una malattia associata in due aree anatomiche così distanti tra loro? Numerosi studi hanno accertato che il tratto respiratorio (inteso dalle cavità nasali fino ai bronchi più piccoli) è caratterizzato da similitudini anatomiche e funzionali che lo rendono in un certo senso un organo "unico". Questo concetto di "patologia delle vie aeree unificate" è supportato dal fatto che il processo infiammatorio alla base di tali malattie è molto simile sia che colpisca le vie aeree superiori (poliposi/

rinite/sinusite) sia che colpisca quelle inferiori (asma bronchiale o condizioni equivalenti come per esempio la tosse cronica). È stato accertato che, più frequentemente, l'infiammazione inizia a livello nasale per poi arrivare a coinvolgere le vie bronchiali. Nei casi più gravi si arriva ad avere un coinvolgimento di tutto l'organismo, come nei pazienti affetti da granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA).

Il meccanismo patogenetico che sottende queste malattie è quello determinati dall'infiammazione di tipo 2.

Sia a livello della mucosa nasale che a livello bronchiale il *trigger* iniziale è dato da un danno a livello della barriera epiteliale determinato dal contatto con sostanze esogene (allergeni, fumo, inquinanti) o endogene (interleuchine, citochine, etc.).

Questo determina l'attivazione della ri-

sposta immunitaria nella quale le cellule immunitarie producono una serie di sostanze chimiche chiamate citochine, che innescano e mantengono l'infiammazione stessa.

A livello della mucosa nasale le cellule immunitarie, come i linfociti T *helper* di tipo 2 (Th2), sono attivate e rilasciano citochine come l'interleuchina-4 (IL-4), l'interleuchina-5 (IL-5) e l'interleuchina-13 (IL-13). Queste citochine promuovono l'accumulo di eosinofili nella mucosa nasale, causando un importante *remodeling* tissutale che porta alla formazione della poliposi nasale vera e propria.

A livello delle basse vie aeree il meccanismo è il medesimo. Il danno di barriera determina l'attivazione principalmente di tipo eosinofilo che induce il rilascio di IL-4, IL-5 e IL-13 che portano al *remodelling* bronchiale con conseguente restringimen-



to delle vie respiratorie, ispessimento delle pareti dei bronchi ed eccessiva produzione di muco. Ciò porta a sintomi come respiro sibilante, tosse e difficoltà respiratoria tipici dell'asma.

L'infiammazione di tipo 2 è spesso associata a un'ipersensibilità allergica, ma può anche verificarsi in assenza di allergeni noti. Alcuni fattori genetici e ambientali possono predisporre una persona allo sviluppo di questo tipo di infiammazione.

Il trattamento della poliposi nasale e dell'asma di tipo 2 mira a ridurre l'infiammazione e i sintomi associati. Ciò può essere raggiunto mediante l'uso di farmaci anti-infiammatori come i corticosteroidi, che riducono l'attività delle cellule immunitarie e la produzione di citochine. Altri farmaci possono essere utilizzati per controllare i sintomi e migliorare la funzione respiratoria. Importante nella gestione della poliposi nasale è l'adeguata terapia chirurgica che mira a rimuovere le formazioni polipoidi e a ripristinare un'anatomia endoscopica il più funzionale possibile.

In conclusione, l'infiammazione di tipo 2 è un meccanismo immunologico coinvolto nella poliposi nasale e nell'asma. Coinvolge il rilascio di citochine che promuovono l'accumulo di eosinofili e l'infiammazione delle vie aeree e della mucosa nasale.

È importante sottolineare che l'infiammazione alla base di queste patologie delle "vie aeree unificate" può essere di origine allergica, ma più frequentemente e nei casi più gravi, si basa su fattori extra-allergici (per esempio, genetici, inquinamento, fumo, etc.). Naturalmente non tutti i pazienti hanno necessariamente entrambe le patologie e, soprattutto, con la stessa intensità.

Una diagnosi precoce è fondamentale. Numerosi studi, infatti, hanno dimostra-



to che il corretto trattamento (chirurgico, medico o in combinazione) della poliposi nasale può ritardare l'esordio dell'asma o migliorare il decorso di quest'ultimo nel caso fosse già in atto. Il controllo della poliposi nasale rende più fisiologica la respirazione, col naso "chiuso" infatti il paziente introduce l'aria esterna direttamente nei polmoni senza l'azione di riscaldamento, umidificazione e purificazione svolta normalmente dalle cavità nasali.

È dunque fondamentale lavorare insieme fra specialisti afferenti alle varie branche per la gestione di questi casi complicati. La Multidisciplinare Respiratoria di Niguarda sotto questo aspetto è un punto di eccellenza a livello nazionale.

COVID-19: presentazione e decorso in base all'età

Chukwuma Okoye^{1,2}
Maria Cristina Ferrara²

Introduzione

La pandemia da COVID-19, causata dalla rapida diffusione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2, si è diffusa velocemente nel mondo da dicembre 2019. Circa 7 milioni di persone sono decedute durante la pandemia da COVID-19, e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che la maggioranza di casi di anziani deceduti durante la pandemia non sia stata conteggiata. Sebbene il SARS-CoV-2 possa colpire persone indipendentemente dall'età, gli anziani rappresentano la popolazione maggiormente colpita dalle forme gravi. Nel marzo 2020, il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) ha riportato che gli adulti di età superiore a 65 anni rappresentavano l'80% dei decessi da COVID-19. L'aumentata frequenza di *outcome* negativi in questa popolazione risulta dalla combinazione di fattori di rischio spesso coesistenti in età avanzata quali diabete, ipertensione, malattie respiratorie e cardiovascolari. A questi noti predittori di eventi avversi è opportuno aggiungere un'altra condizione clinica spesso sottostimata, di fondamentale importanza quale la sindrome da fragilità. La sindrome da fragi-

lità è una condizione clinica caratterizzata da una maggiore vulnerabilità dell'organismo a eventi stressanti, dovuta a una ridotta riserva fisiologica e funzione degli organi sistemici, che si associa a *outcome* avversi. È verosimile che il ruolo svolto dalla fragilità nella mortalità da COVID-19 sia stato sottostimato, come evidenziato in uno studio di Fernandez et al. calcolando una prevalenza di fragilità pari al 51% tra gli anziani ricoverati, associata a un elevato rischio morte¹. Oltre alla fragilità e alla comorbilità, l'immunosenescenza e l'*inflammation* sono da ritenersi concause della severa presentazione del COVID-19 nell'anziano, rappresentando potenziali *target* di immuno-modulazione e trattamento.

Immunosenescenza e *inflammation*

In condizioni normali, le cellule presentanti l'antigene (APC) riconoscono i modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP) tramite i recettori simili al Toll (TLRs). A causa di alterazioni età-correlate dell'immunità innata e adattativa, con l'avanzare dell'età si assiste all'instaurarsi di immunosenescenza, ossia una crescente incapacità dell'organismo di produrre una appropriata risposta contro i patogeni. L'altro meccanismo immunitario patologico del paziente anziano, l'*inflammation*, si contraddistingue per un aumento cronico e dis-regolato dei livelli di

¹ S.C. Geriatria, Fondazione IRCCS San Gerardo De Tintori, Monza (MB), chuma@hotmail.it

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

infiammazione sistemica. Nel caso del SARS-CoV-2, si ipotizza che vi sia un ambiente più idoneo per l'attivazione dell'inflammasoma rispetto agli adulti più giovani, per un aumentato passaggio del virus attraverso le viroporine, canali ionici creati dal SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti che rilasciano K^+ nel fluido extracellulare, modificando l'equilibrio ionico e attivando l'inflammasoma². Negli adulti più anziani, alcune condizioni come l'invecchiamento, le malattie renali, lo squilibrio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e l'iperproduzione di citochine (*storm* citochinico) facilitano questo squilibrio elettrolitico, portando a quadri clinici più severi.

Presentazione clinica nel paziente anziano

Sebbene l'avvento della campagna vaccinale abbia notevolmente diminuito l'incidenza di forme sintomatiche gravi da SARS-CoV-2, una percentuale non trascurabile di individui immunizzati di età anziana presenta ancora forme moderate e talvolta severe di COVID-19. L'età rappresenta infatti

un fattore di rischio per una ridotta immunizzazione post-vaccinale, insieme ad altri fattori quali l'utilizzo cronico di cortisonici o di farmaci immunosoppressivi.

Quando presente, la sintomatologia COVID-19 nel paziente anziano è caratterizzata dal classico corteo di sintomi riconosciuti nel paziente giovane-adulto (tosse, dispnea, febbre) ai quali si aggiungono frequentemente sintomi aspecifici come anoressia, diarrea, vomito e in particolare il *delirium*. La prevalenza di sintomi aspecifici aumenta con l'avanzare dell'età per effetto dell'incremento della presenza di disturbi cognitivi, polifarmacoterapia e fragilità, fattori condizionanti la presentazione acuta di diverse condizioni cliniche. A tale riguardo, uno studio multicentrico di Trevisan et al.³ condotto su una coorte di oltre 900 pazienti anziani ospedalizzati per COVID-19 ha riconosciuto 4 *cluster* di presentazione clinica. Il *cluster* 1, caratterizzato da sintomi aspecifici, il *cluster* 2 da sintomi respiratori lievi, il *cluster* 3 da un severo deterioramento clinico e il *cluster* 4 dagli asintomatici. Sebbene non emergesse



Figura 1. COVID-19: prognosi e decorso in base all'età.

sero differenze in termini di comorbidità, il *cluster* 3 presentava una significativa prevalenza di pregressi fumatori. Da sottolineare inoltre che, il *cluster* 4, ovvero dei pazienti asintomatici, era contraddistinto da individui maggiormente anziani, di sesso femminile, istituzionalizzati e con *deficit* di mobilità.

Il concetto che la presentazione di patologia possa sostanzialmente discostarsi dalla prognosi nel paziente molto anziano e fragile è stato confermato in un precedente studio di ecografia polmonare e TC, dove a fronte di una clinica muta, i pazienti asintomatici e fragili, presentavano segni di interessamento interstiziale acuto sovrapponibile a quadri eclatanti sintomatici del giovane con polmonite da COVID-19. Lo studio concludeva che i pazienti asintomatici fragili con maggiore gravità di patologia polmonare presentavano un rischio elevato di *outcome* avversi anche a distanza di tre mesi dalla positività del tampone naso-faringeo configurandosi come quadri severi di *Long COVID*⁴.

Long COVID nell'anziano

È ormai noto che un considerevole numero di pazienti lamenta sintomi legati al COVID-19 anche settimane dopo l'inizio della malattia, in una condizione descritta come "sindrome post-acuta da COVID-19" o "*Long COVID*". Nei pazienti anziani, il *Long COVID*-19 può manifestarsi attraverso un peggioramento dello stato cognitivo e un declino funzionale, aumentando così il rischio di re-ospedalizzazione⁵. In epoca pre-vaccinale, diversi studi hanno riportato un aumento dell'eccesso di mortalità a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dalla gravità della malattia e strettamente correlata ai livelli di fragilità pre-morbosi. I dati del registro GeroCovid hanno mostrato come a distanza dalla dimissione per COVID-19, un paziente su quattro

lamentasse dispnea, un paziente su cinque stanchezza, seguiti da disgeusia, dolore muscolare e declino cognitivo⁵. L'avvento della campagna di vaccinazione ha avuto un effetto positivo sulla durata di *Long COVID*; tuttavia, una percentuale non trascurabile di pazienti lamenta anche a distanza di un anno sintomi riconducibili a questa sindrome.

Conclusione

Gli anziani sono stati fortemente colpiti dalla pandemia di COVID-19, rappresentando la maggioranza dei decessi. I meccanismi biologici come l'immunosenescenza e l'*inflammaging* influenzano la risposta immunitaria degli anziani al virus, contribuendo al peggioramento della malattia e all'insorgenza di complicanze. La sindrome da fragilità, caratterizzata da maggiore vulnerabilità e ridotta riserva fisiologica, è stata identificata come un fattore chiave che contribuisce al peggioramento delle condizioni di salute degli anziani durante l'infezione da SARS-CoV-2 e nell'instaurarsi della sindrome *Long COVID*.

Bibliografia

- 1) FERNANDES AL, PEREIRA RMR. *Frailty in the context of COVID-19 pandemic: a life-threatening condition*. Front Med (Lausanne) 2022;9:965562.
- 2) ZINATZADEH MR, ZARANDI PK, GHIASI M, ET AL. *Immunosenescence and inflamm-ageing in COVID-19*. Ageing Res Rev 2023;84:101818.
- 3) TREVISAN C, REMELLI F, FUMAGALLI S, ET AL.; GeroCovid Acute Ward Working Group. *COVID-19 as a paradigmatic model of the heterogeneous disease presentation in older people: data from the GeroCovid observational study*. Rejuvenation Res 2022;25:129-40.
- 4) OKOYE C, CALSOLARO V, FABBRI A, ET AL. *Usefulness of lung ultrasound for selecting asymptomatic older patients with COVID 19 pneumonia*. Sci Rep 2021;11:22892.
- 5) OKOYE C, CALSOLARO V, CALABRESE AM, ET AL.; GeroCovid Working Group. *Determinants of cause-specific mortality and loss of independence in older patients following hospitalization for COVID-19: the GeroCovid outcomes study*. J Clin Med 2022;11:5578.

Il Terzo Settore in Italia e la scelta di farne parte

Carlo Zerbino

Il decreto legislativo 3 luglio 2017, n. 117, noto come “Codice del Terzo Settore” (ETS), disciplina il riconoscimento della personalità giuridica alle organizzazioni del terzo settore in Italia.

Tale normativa stabilisce le procedure e i requisiti per l’ottenimento dello *status* giuridico delle organizzazioni *non profit*, consentendo loro di operare in modo autonomo e riconosciuto legalmente. Il D.Lgs. ha come obiettivo quello di favorire lo sviluppo e la regolamentazione delle attività svolte dalle organizzazioni del Terzo Settore, promuovendo la trasparenza e la responsabilità nelle loro azioni.

Un “Ente del Terzo Settore” (ETS) è un’organizzazione che rientrando nella categoria del Terzo Settore opera nel campo della solidarietà sociale, della promozione del bene comune e del perseguimento di finalità di utilità sociale pur operando in settori diversi, come l’assistenza sociale, la tutela dell’ambiente, la cultura, la solidarietà internazionale, la promozione dei diritti umani, l’educazione e altri ancora.

Gli ETS possono assumere diverse forme giuridiche, come associazioni, fondazioni, comitati, cooperative sociali e altre

Editore per caso, azienda@sintexservizi.it



organizzazioni *non profit*.

L’obiettivo principale degli enti è quello di svolgere attività a beneficio della collettività, senza finalità di lucro.

Al D.Lgs. n. 117 del 3 luglio del 2017 sul riordino del Terzo Settore viene riconosciuto un valore con una funzione sociale degli ETS e dell’associazionismo per le attività di volontariato finalizzate a promuovere lo sviluppo per il perseguimento di obiettivi civilistici e solidaristici e di utilità sociale anche mediante forme di collaborazione con lo Stato, le Regioni e le Province autonome e gli Enti locali, purché si salvaguardi la spontaneità e l’autonomia a favore dell’apporto originale.

Il Rapporto 2021 sul Terzo Settore e sugli obiettivi di sviluppo sostenibile fornisce

un quadro di riferimento capace di rendere strutturato e operativo il rapporto tra SDGs (*Sustainable Development Goals*), obiettivi adottati dalle Nazioni Unite, noti anche come obiettivi globali e universali alle azioni da porre per indurre la fine della povertà, proteggere l'ambiente, ridurre le disuguaglianze economiche e garantire pace e giustizia per tutti. I SDGs costituiscono nel loro complesso l'Agenda 2030, votata il 25 settembre 2015 dai 193 Paesi dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite, e sono monitorati dall'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) nonché dal Forum del Terzo Settore. Tale quadro di riferimento permette di porre in relazione diretta l'attività del Terzo Settore con l'obiettivo di uno sviluppo sostenibile prioritario che rappresenta, secondo quanto prescritto negli specifici *target* di riferimento, il perimetro principale d'impatto dell'ente che opera in quel determinato settore o eroga quel determinato servizio.

AIPO-ITS, che ha scelto la vocazione di Ente del Terzo Settore, di cui parleremo più avanti, si pone negli obiettivi di "Assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età" (obiettivo 3) e "Fornire un'educazione di qualità, equa e inclusiva e promuovere opportunità di apprendimento continuo dei SDGs" (obiettivo 4).

L'espansione dell'attività del Terzo Settore verso l'obiettivo 3 sopra descritto è una risposta della società civile da porre in relazione alla disponibilità di posti letto e più in generale alla possibilità da parte degli utenti più fragili di disporre di un'adeguata assistenza sanitaria. Il Terzo Settore contribuisce in misura importante all'obiettivo 3 non solo in termini di potenziamento del *welfare*, ma anche in termini di prevenzione non solo "teorica" (lato formazione, campagne di sensibilizzazione,

etc.) e "pratica" (attività sportive, attività sociali, etc.). Con questa duplice funzione l'impegno del Terzo Settore concorre decisamente da un lato ad assicurare la salute e dall'altro a promuovere il benessere fisico con un approccio inclusivo e partecipativo.

Nel prossimo futuro il Terzo Settore, se da un lato vedrà inevitabilmente crescere il suo impegno sul fronte dell'assistenza, anche per gli effetti devastanti della crisi sanitaria, dall'altro, e proprio a causa di quest'ultima, almeno per il perdurare dell'emergenza, dovrà trovare modalità alternative di promozione delle pratiche sportive e campagne di sensibilizzazione alla popolazione.

Anche AIPO-ITS, da giugno 2023 Ente del Terzo Settore, entra in questa grande comunità, con l'obiettivo strategico di valorizzare il ruolo delle reti e potenziare il partenariato che da sempre l'hanno contraddistinta. Le grandi sfide legate agli obiettivi di sviluppo sostenibile e in modo particolare agli obiettivi 3 e 4, a cui sopra ci riferiamo, si affrontano solo grazie alla combinazione di competenze e di storie diverse, ma anche alla capacità di con-dividere e co-creare insieme ad altri, in modo da svolgere attività e servizi complementari. Emerge quindi l'importanza della rete come sostegno all'attività per la cura delle malattie respiratorie insieme alle Associazioni dei pazienti, per valorizzare le realtà di cui nella legge di riforma del Terzo Settore sono stati giustamente evidenziati gli ambiti di ruolo, in un modo che ha precorso i tempi. È chiaro che le reti devono comprendere questo loro valore, responsabilizzarsi e attuare i conseguenti aspetti operativi. Possiamo definirla una contaminazione positiva, un'attitudine al partenariato e al lavoro di squadra, che va oltre l'appartenenza al proprio ente, per poter crescere insieme. Questa sarà una delle

sfide da affrontare nel futuro, sicuramente non facile perché ogni ente ritiene di avere competenze sufficienti e tende a lavorare in solitudine, ma siamo certi che i risultati saranno sicuramente migliori utilizzando un approccio basato su collaborazione e condivisione.

L'importanza di fare rete è un elemento centrale nel nostro contesto se vogliamo guardare veramente alla centralità del paziente e alla cura del paziente respiratorio. Spesso situazioni contrastanti, situazioni altamente assimilabili alla competizione non giovano a una concreta realizzazione dei processi di cura ai pazienti e non determinano nessun risultato. La confusione negli indirizzi e negli obiettivi non è vincente per fare rete. Elementi aggregativi che fanno rete, come la Consulta promossa da AIPO-ITS, devono definire indirizzi e strategie sinergiche per giungere a risultati tangibili. La rete, come la Consulta, non è un luogo dove si sta insieme per incontrarsi e raccontare ciò che ognuno fa, ma dovrebbe essere un luogo dove ognuno contribuisce con il proprio peso ad attuare le strategie migliori per giungere ai risultati più idonei. Nel concetto di rete è insito il concetto della con-divisione, di cui abbiamo già parlato in questa rivista¹. È nella condivisione che risiede la capacità di far progredire i programmi e gli obiettivi con grande sensibilità e con l'umiltà degli ultimi.

In ambito respiratorio la Consulta deve portare gli interessi di tutti e di tutte le patologie respiratorie, ma deve guardare alla centralità del paziente per restituire l'universalità della persona e il valore della cura, alternativamente nessun risultato potrà emergere. Il Terzo Settore in questa direzione gioca un ruolo fondamentale.

Già nel luglio del 2022, AIPO-ITS venne chiamata a partecipare al grande cen-

simento delle Organizzazioni *non profit* promosso da Istat e nelle analisi che ne seguirono la società fece uno sforzo produttivo e riorganizzativo fondamentale, che diede vita poi al nuovo Statuto.

Il nuovo Statuto di AIPO-ITS, Ente del Terzo Settore, promosso attraverso il programma presidenziale di Mauro Carone, nasce da due esigenze di base:

- ▶ la prima relativa alle indicazioni ricevute della Prefettura di Milano nel maggio del 2021 a seguito della richiesta di personalità giuridica da parte di AIPO-ITS. Richiesta resasi necessaria per la persistenza della società nell'Elenco delle Società Scientifiche presso il Ministero della Salute in base al regolamento emesso dall'allora ministra Beatrice Lorenzin in risposta numero 24 dell'8 marzo del 2017 nota come legge Bianco-Gelli sulla responsabilità in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni;
- ▶ la seconda era quella di dotare AIPO-ITS di un nuovo Statuto moderno, frutto dell'evoluzione dei tempi, nonché in applicazione della legge del Terzo Settore.

Era chiara la scelta a cui si puntava, bisognava lavorare in quella direzione e pensare assolutamente in come attuarla. Le revisioni vennero affidate alla Commissione Statuto costituita da uomini (purtroppo non vi erano donne) di grande peso e lungimiranza, oltre che di conoscenza della materia: Bruno Balbi, Antonio Corrado, Marco Dottorini, Alessandro Zanforlin e il sottoscritto.

Agli obiettivi generali prima espressi era necessario integrare modifiche statutarie, che attuassero una revisione della categoria degli associati o di come ri-formulare un

nuovo organo di amministrazione, anche alla luce della storia di AIPO-ITS, di come riorganizzare internamente la società, senza sminuirne il suo percorso e il suo valore intrinseco, ma garantendo al tempo stesso una modernizzazione della Società Scientifica.

Tra gli obiettivi previsti dalla legge del Terzo Settore troviamo l'educazione e l'istruzione, la formazione professionale, la ricerca scientifica, l'organizzazione e la gestione di attività culturali, artistiche, ricreative di interesse sociale comprese anche quelle editoriali. Questi obiettivi sono dichiaratamente sovrapponibili a quelli di AIPO-ITS che consistono nel promuovere la salute respiratoria dei cittadini, stimolando programmi di prevenzione primaria e secondaria e contribuendo all'assistenza delle persone con patologie respiratorie, nonché promuovere l'attività scientifica, didattica e culturale nel campo delle malattie dell'apparato respiratorio mediante iniziative quali la pubblicazione di libri e riviste, la progettazione di convegni e corsi, la progettazione di attività di aggiornamento e programmi annuali di attività formative ECM, compresa la promozione di documenti e linee guida in collaborazione con il Ministero della Salute, l'Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (AgeNaS), le Regioni e le Aziende sanitarie e tutti gli altri organismi e Istituzioni sanitarie pubbliche e private.

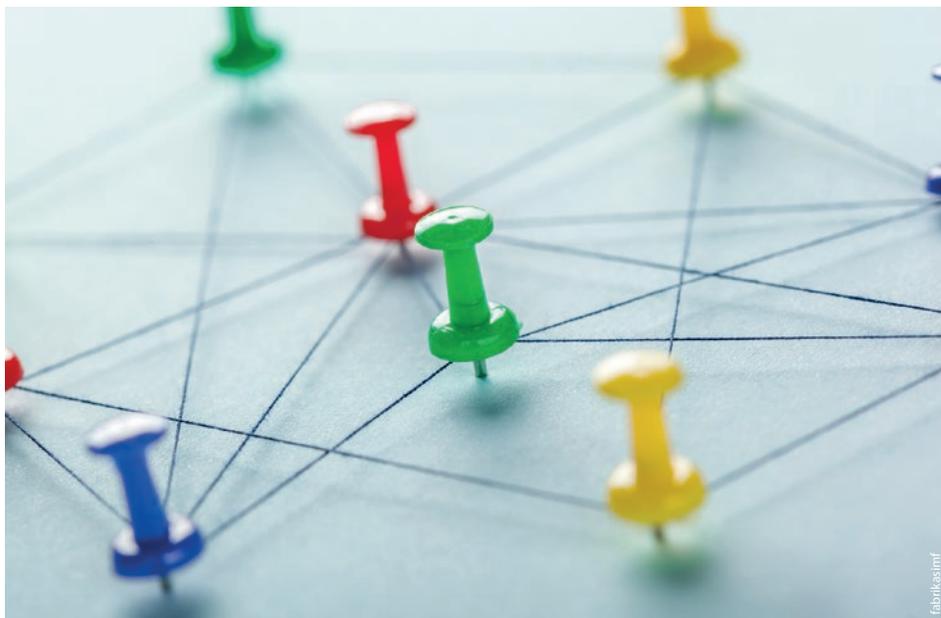
Il ruolo strategico di AIPO-ITS attraverso le priorità dichiarate dallo Statuto, come la proposizione nell'ambito dei piani di programmazione sanitaria nazionale e regionale di modelli e percorsi, la promozione di studi clinici e ricerche scientifiche anche in collaborazione con altre Società e organismi scientifici nazionali e internazionali o la verifica della qualità delle attività ECM (ricordando che AIPO-ITS è una delle prime Società Scientifiche a essere

certificata ISO 9001:2015 per la progettazione ed erogazione di corsi e congressi in ambito ECM) diventa centrale per la creazione della rete con le associazioni del Terzo Settore al fine di migliorare la salute respiratoria in senso globale.

Il riordino delle categorie degli associati ha portato al riconoscimento di tutti i soci in un'unica realtà, con eguali diritti di elettorato attivo e passivo, mentre si è identificato come organo di amministrazione della Associazione il Comitato Esecutivo eletto direttamente e unicamente dall'assemblea generale dei soci. La riorganizzazione interna, con la revisione degli organi e con il potere decisionale affidato unicamente al Comitato Esecutivo, diventa un elemento centrale della revisione dello Statuto.

Le categorie degli associati (Art. 6 dello Statuto) e le caratteristiche dei soci ordinari integrati ai soci onorari e ai soci sostenitori, offrono spunti interessanti di modernizzazione di una Società Scientifica, senza timori di sorta.

I soci ordinari AIPO-ITS sono medici-chirurghi in possesso della specialità in malattie dell'apparato respiratorio o di titoli normativamente equiparati, medici-chirurghi non in possesso della specialità prima citata ma che operano in strutture pneumologiche semplici e complesse pubbliche convenzionate accreditate e/o private, medici-chirurghi specializzandi in malattie dell'apparato respiratorio, medici-chirurghi in possesso di altre specialità con interesse professionale nell'ambito delle malattie respiratorie o altre professioni sanitarie non mediche che operano nelle aree pneumologiche, come la Fisiopatologia Respiratoria, la Pneumologia Interventistica o Riabilitativa, la Terapia Intensiva e/o Semintensiva Respiratoria, i Disturbi Respiratori nel Sonno, sia in luoghi di de-



genza sia negli ambulatori ma con attestazione del servizio effettivo da parte dell'ente di appartenenza. Ne deriva una apertura di AIPO-ITS alla cultura pneumologica e a quanto può contribuirvi, attraverso l'unica categoria che mette assieme i precedenti soci aggregati e affiliati nei soci ordinari, ma anche i medici specializzandi che hanno la necessità continua di formazione e sviluppo, offrendo con la propria forza, valore a quanti sono interessati alla cura delle malattie respiratorie: uno splendido esempio di come fare rete.

Questi soci esprimono all'interno della società elettorato passivo ed elettorato attivo, quindi stessi diritti e stessi doveri, elemento principale della legge del Terzo Settore. Sono integrati anche i soci onorari e sostenitori, nominati dal Comitato Esecutivo tra coloro che abbiano particolare merito o abbiano in passato ricoperto cariche interne all'Associazione, o ancora i soci sostenitori, persone fisiche, enti società con o senza personalità giuridica che,

ovviamente in assenza di conflitto di interesse nei confronti del Servizio Sanitario Nazionale, sostengono l'attività dell'Associazione con particolari contributi. Anche per questi soci non vi è alcuna differenza di trattamento in merito ai loro diritti e doveri nei confronti dell'Associazione, quindi oltre ai soci ordinari, i sostenitori e i soci onorari possono partecipare alla vita attiva dell'Associazione.

Altro punto del riordino dello Statuto è l'organo di amministrazione e la legge del Terzo Settore identifica riferimenti ben precisi per tale organo, che di fatto andrà a governarla. Questo passaggio doveva tenere conto dei rilievi esposti dalla Prefettura di Milano che chiariva la non perfetta democraticità dell'organo di gestione con poteri che nel precedente Statuto erano assegnati al Consiglio Direttivo Nazionale. Le modifiche forti che rispondono ai due obiettivi strategici sono state la collocazione dei poteri all'organo di amministrazione centrale, definito nel nome del Comi-

tato Esecutivo, e la ricollocazione di tutte le responsabilità esterne al suo interno. Affidare all'organo collegiale – Comitato Esecutivo – la gestione e il coordinamento strategico dell'Associazione, sarà una sfida per il prossimo futuro.

Oggi il Comitato Esecutivo è composto da nove membri di cui otto eletti, con una gestione diretta e senza delega del Centro Studi AIPO, della Scuola di Formazione Permanente in Pneumologia (SFPP), della Direzione Editoriale, della Direzione del Dipartimento dei Rapporti Istituzionali per le Politiche Sanitarie, del Coordinamento dei Gruppi di Studio e dei Presidenti Regionali. Tutti questi ruoli attivi nei processi associativi, ma spesso non efficacemente in linea alle strategie associative, sono ricondotti all'organo di amministrazione e il suo coordinamento è affidato al Presidente. Ciò non solo determina l'attuazione della rete (anche se interna, come in questo caso), ma se sarà efficacemente applicato potrà aumentare la potenza delle azioni e delle interazioni con le istituzioni determinando un percorso unitario omogeneo da parte della società composto da tutti i suoi *asset* scientifici atti al raggiungimento degli scopi sociali.

È la logica democratica che determina la rappresentanza è non una banale regola che lo impedisce in senso temporale. Nei consessi del Terzo Settore bisogna saper fare bene e chi fa bene deve contribuire alla crescita e se utile può e deve continuare a farlo attraverso le elezioni. Gli enti del Terzo Settore non sono apparati di partito dove può valere lo stop alle candidature, sono organismi che si nutrono del tempo e della dedizione dei volontari che ne fanno parte e come tale non possono essere esclusi a priori. È la base democratica a esprimere il consenso, non il contrario.

Evidentemente l'assemblea generale dei soci è chiamata a vegliare con le competenze che in democrazia affidiamo per il controllo e indirizzo delle scelte programmatiche. Qui l'intervento dei soci diventa fondamentale, nelle forme di espressività democratica che si manifestano con l'elezione biennale di tutte le cariche associative. L'effetto più clamoroso di questo cambiamento è la scomparsa del Presidente Eletto.

L'assemblea generale dei soci, massimo organo deliberativo dell'Associazione di cui fanno parte tutti i soci ordinari in regola con il pagamento delle quote annuali (altro elemento centrale introdotto, con cadenza obbligatoria annuale, pena la decadenza del ruolo di socio) si svolgerà, oltre che nel rispetto dei principi di democraticità di pari opportunità e di uguaglianza fra tutti gli associati, con cadenza annuale e in quell'occasione saranno determinati gli orientamenti generali dell'Associazione e assunte le decisioni fondamentali di indirizzo a cui poi dovranno attenersi tutti gli organi sociali, in particolar modo appunto l'organo di amministrazione.

L'assemblea generale dei soci viene convocata almeno una volta all'anno entro il quarto mese dell'anno per la chiusura dell'esercizio contabile. In questa riorganizzazione interna ovviamente, complice la legge del Terzo Settore, si pone il quesito importante della presenza. La rappresentanza dei soci può essere espressa fino a un massimo di cinque deleghe per socio, in modo da rendere deliberativa l'assemblea stessa. Le assemblee potranno svolgersi anche mediante intervento in audio e/o video dei soci e quindi anche in remoto.

Sono state reintrodotte in AIPO-ITS le deleghe, nella fattispecie anche in funzione di quanto previsto dalla legge e in virtù della necessità di rappresentare o in presenza

o per delega la metà più uno degli associati, considerato che la numerosità dei soci appartenenti ad AIPO-ITS è 1.627, alla data di redazione dello Statuto.

In questa riorganizzazione interna il Comitato Esecutivo avrà un ruolo e un indirizzo estremamente rilevanti di governo della società oltre al rapporto con gli enti terzi, e in questa direzione vi sono delle precauzioni rilevate dalle incompatibilità delle cariche, oltre alla dichiarazione dei conflitti di interesse o per ragioni economiche o per altre motivazioni in base anche all'articolo 2475 ter del codice civile. Il Terzo Settore, come abbiamo visto, determina cambiamenti anche legati alle logiche di rapporto con terzi; l'opportunità di collaborare con le Istituzioni è un elemento vitale e centrale e le attività di interesse consentono lo sviluppo sostenibile dichiarato dall'ONU e in particolar modo assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età, favorendo un'educazione di qualità inclusiva e promuovendo attività di apprendimento continuo. Tali elementi sono rinvenibili nel nuovo Statuto di AIPO-ITS, che senza scopo di lucro persegue.

In ultimo un elemento legato alla modifica statutaria è anche l'impatto sul bilancio sociale della società che, come notificato in sede di approvazione dello Statuto, ha un patrimonio dichiarato al 30 aprile 2023 di oltre 1.300.000,00 euro a garanzia degli associati e delle azioni societarie. Questo valore economico è un dato estremamente importante perché mette gli amministratori in assoluto assetto di garanzia rispetto alle scelte della società. Il rapporto che la società ha in maniera univoca con la sua controllata società di servizi AIPO Ricerche Srl, soggetta al controllo e alla direzione da parte di AIPO-ITS, le consente di promuovere le proprie attività con un

modello organizzativo all'avanguardia e funzionale, con evidenti soddisfazioni per la realizzazione di programmi di cura per le patologie respiratorie.

Con queste modalità AIPO-ITS, oggi Ente del Terzo Settore, si colloca nell'alveo di quelle che, prima dell'introduzione della legge del Terzo Settore, venivano chiamate semplicemente ONLUS, godendo di tutti i benefici degli enti del Terzo Settore.

Questo valore aggiunto e propulsivo verso nuovi traguardi porta a un modello innovativo di collaborazione con altri elementi del Terzo Settore del contesto sanitario e in genere ingaggia un nuovo percorso con le Istituzioni pubbliche e private, al quale si aggiunge, come ultimo elemento di cambiamento, l'iscrizione al Registro Unico del Terzo Settore (RUNTS) che ne valida il valore.

L'iscrizione al RUNTS porterà con il 2024 tutti quei benefici legati alla donazione da parte di tutti, anche attraverso le forme note a tutti cittadini come il 5 × 1000.

A questo punto l'impegno di AIPO-ITS, la rete e co-produzione comune di proposte indirizzate ai goal 3 e 4 dell'ONU, potrebbe determinare vittorie soddisfacenti per tutti quei cittadini affetti da malattie dell'apparato respiratorio.

Bibliografia

- 1) ZERBINO C. *Collegare risorse diverse*. Pneumorama 2018;XXIV:6.

Alterazioni respiratorie negli adolescenti con scoliosi idiopatica

Chiara Di Maria¹
Fabrizio Di Maria²

La scoliosi idiopatica degli adolescenti (SIA) è una deviazione patologica del tratto dorsale, lombare o dorso-lombare della colonna vertebrale caratterizzata da incurvamento laterale (angolo di Cobb $>10^\circ$) e rotazione intorno al suo asse longitudinale (Figura 1)¹. Nelle forme di gravità da lieve a moderata i pazienti, nonostante la deformità toracica, mantengono livelli di ventilazione polmonare adeguati. Ciò avviene grazie a una varietà di meccanismi compensatori regolati dalle proprietà di forza-lunghezza e forza-velocità dei muscoli inspiratori che includono l'aumento del comando neuromuscolare del sistema nervoso centrale (SNC), il prolungamento dell'inspirazione da innalzamento della soglia del riflesso inspirazione-inibitore e espirazione-attivatore di Hering-Breuer, e l'incremento della velocità del flusso nelle vie aeree secondario all'aumento della conduttanza specifica derivante a sua volta dalla maggiore forza di richiamo elastico polmonare sulle vie aeree. L'intensità del compenso che si oppone all'aumento delle

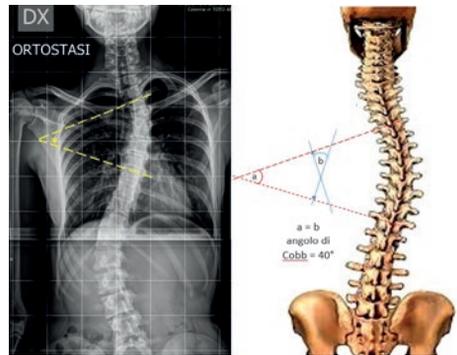


Figura 1. L'angolo formato dalle due linee tratteggiate gialle (*) è l'angolo di Cobb che misura il grado di curvatura della colonna dorso-lombare; per ragioni pratiche è più agevole misurare l'angolo b, uguale all'angolo a. Il valore dell'angolo definisce la soglia diagnostica ($>10^\circ$) della scoliosi idiopatica e serve a descrivere la sua gravità. In genere valori angolari di Cobb inferiori a 50° non sono associati a difetti della funzione polmonare clinicamente significativi.

resistenze elastiche della gabbia toracica è simile a quello dei soggetti normali. Inoltre, l'efficienza dei meccanismi compensatori è facilitata dal fatto che gli adolescenti hanno una distensibilità (*compliance*) della gabbia toracica relativamente maggiore e un più favorevole comportamento viscoelastico dei tessuti molli e osteocartilaginei del torace. Tuttavia, con l'accrescimento

¹ Scuola di specializzazione di Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Catania, chiaradima@hotmail.com

² Scuola di specializzazione di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Catania

le forze meccaniche asimmetriche che agiscono sulle vertebre fanno progredire la deviazione scoliotica col rischio che essa giunga a forme più gravi (angolo di Cobb $> 50^{\circ}$ - 60°) in cui i meccanismi di compenso possono non essere più sufficienti, fino al manifestarsi di alterazioni della funzione polmonare di tipo per lo più restrittivo e allo sviluppo di importanti limitazioni nel portare a termine un esercizio fisico massimale anche nei pazienti che a riposo sono paucisintomatici. Va inoltre tenuto presente che quando l'angolo supera i 70° , specialmente in presenza di compromissione neuromuscolare, il paziente può sviluppare insufficienza respiratoria e ipertensione polmonare secondaria. Da ciò deriva la necessità di agire precocemente, prima che i processi di ossificazione siano completi, al fine di arrestare o rallentare il progressivo incurvamento.

Nel corso degli ultimi pochi decenni, diversi studi hanno mostrato che la progressione della SIA è positivamente influenzata dal trattamento che consiste nell'indossare per molte ore al giorno un corsetto ortotico toraco-lombare rigido che, agendo sul tronco del o della paziente mediante forze compressive esterne, arresta o riduce il progressivo incurvamento della colonna vertebrale e il deterioramento della funzione respiratoria. I benefici del corsetto sono tanto più evidenti quanto più sono le ore in cui viene indossato^{2,3}.

Molti adolescenti sono per vari motivi insofferenti o riluttanti a questo tipo di trattamento. Inoltre, tra le diverse cause che possono ostacolare l'aderenza al trattamento con corsetto, va annoverato che esso influisce negativamente sui volumi polmonari e può determinare la comparsa di difficoltà o disagio respiratorio sia a riposo che durante esercizio fisico.

Questo breve articolo intende:

- 1) passare in rassegna i complessi effetti della scoliosi sulla meccanica toraco-polmonare e su come essi si riflettono sui test funzionali respiratori;
- 2) esaminare i benefici e gli inconvenienti del trattamento ortotico.

I cambiamenti del volume polmonare durante la ventilazione dipendono da due meccanismi principali:

- 1) contrazione-rilasciamento del muscolo diaframma che agisce sui polmoni e sul loro contenuto gassoso come un pistone;
- 2) il ciclico movimento di innalzamento-abbassamento delle coste.

Nella scoliosi la curvatura del tratto dorsale si riflette sull'orientamento delle coste e determina asimmetria della gabbia toracica e dei suoi muscoli. Al pari dell'asimmetria anatomica e/o funzionale che nei soggetti con dismetria degli arti inferiori o coxartrosi altera la deambulazione, la perdita di simmetria della gabbia toracica produce alterazioni della meccanica e della cinetica respiratorie che possono convergere nello sviluppo di quadri disfunzionali più o meno gravi della ventilazione polmonare e dell'adattamento allo sforzo. La scoliosi, la più frequente causa di deformità del torace in bambini e adolescenti, distorce la configurazione tridimensionale della gabbia toracica e si traduce in complessi cambiamenti della meccanica toracica e in un aumento della resistenza elastica o elastanza (E) del sistema respiratorio in toto – che riflette l'aumentata elastanza della gabbia toracica – da cui dipende la riduzione pressoché uniforme dei volumi polmonari giungendo complessivamente a configurare un'alterazione funzionale di tipo restrittivo alla quale contribuisce una sostanziale riduzione di forza dei mu-

scoli inspiratori. Molti e complessi, come accennato sopra, sono i meccanismi compensatori che entrano in gioco per limitare gli effetti negativi dell'aumentata elasticità della gabbia toracica. Tra questi, i meccanismi di tipo neurale meritano di essere ricordati: uno è l'innalzamento della soglia del riflesso di apnea (riflesso di Hering-Breuer) determinato dalla distensione polmonare durante l'inspirazione, l'altro è l'aumento della pressione di occlusione nei primi 100 msec (P0,1) dell'inspirazione – espressione del *drive* neuro-muscolare respiratorio – che risulta essere correlato alla gravità della scoliosi stimata attraverso la grandezza dell'angolo di Cobb⁴.

In uno studio multicentrico in pazienti ad alto rischio di aggravamento il corsetto ortotico si è dimostrato una valida opzione nel prevenire la progressione della curvatura spinale verso l'insorgenza dei disturbi respiratori e la soglia dell'intervento chirurgico. Pertanto, in base a questa e altre evidenze esso è stato incorporato nelle linee guida e raccomandato come trattamento di prima scelta dei pazienti con SIA che hanno un angolo di Cobb compreso tra 20° e 40°.

Altri studi hanno però dimostrato che il corsetto, come la "fasciatura stretta" (*strapping*) del torace applicata ai soggetti normali, a scopo di studio, per limitare la distensibilità toracica e indurli a respirare a volumi polmonari più bassi, quando indossato dai pazienti scoliotici altera la meccanica respiratoria conducendo a una riduzione della funzione respiratoria e alla percezione di disagio respiratorio che sotto esercizio fisico può trasformarsi in dispnea. La percezione della restrizione toracica e della respirazione disagiata possono a loro volta contribuire a limitare l'aderenza del paziente all'uso del corsetto

riducendo così l'efficacia del trattamento a lungo termine.

In uno studio recente è stato osservato che negli adolescenti con scoliosi idiopatica moderata la ventilazione in condizioni basali non è alterata, ma l'applicazione del corsetto causa una significativa riduzione dei volumi polmonari (Figura 2) che in alcuni pazienti si associa a un incremento della percezione di sforzo respiratorio. Inoltre, il confronto tra i valori spirometrici misurati indossando il corsetto e quelli osservati in condizioni basali correlano linearmente in modo altamente significativo⁵. Questo significa che utilizzando

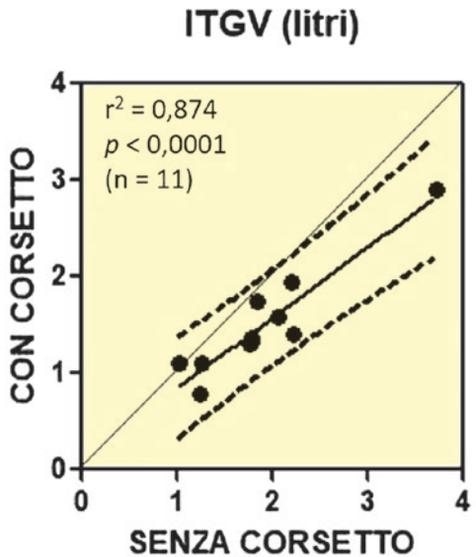


Figura 2. Il corsetto, usato dagli adolescenti con scoliosi idiopatica per limitare il progressivo incurvamento della colonna vertebrale, quando indossato causa una restrizione dei volumi polmonari qui documentata dalla significativa ($p < 0,0001$) riduzione del volume gassoso intratoracico (ITGV) pletismografico. Ciascun punto rappresenta un singolo paziente, la linea continua e le linee tratteggiate rappresentano, rispettivamente, la retta di regressione e i limiti di confidenza. La diagonale a 45 gradi passante per l'origine degli assi cartesiani rappresenta la linea di identità (mod. da Di Maria F⁵).

equazioni di predizione opportunamente calcolate è possibile prevedere la riduzione immediata dei parametri ventilatori osservata indossando il corsetto.

La scoliosi idiopatica è una deformità della colonna vertebrale comune nei bambini e negli adolescenti con una frequenza compresa tra 1 e 5%. Essa consiste nella curvatura della colonna vertebrale rispetto ai tre piani dello spazio con un angolo di curvatura spinale sul piano coronale (angolo di Cobb) > 10°. La scoliosi con piccola curvatura è equamente distribuita tra maschi e femmine, ma queste ultime, rispetto ai maschi, hanno un rischio relativo 6-7 volte più grande di sviluppare una curvatura superiore a 40°. A parte le sue implicazioni estetiche e psicofisiche, la scoliosi idiopatica ha conseguenze sulle potenzialità di crescita e può determinare ipoplasia polmonare quando insorge nei bambini con meno di 10 anni.

L'impatto della scoliosi lieve-moderata sulla funzione respiratoria è assente o poco evidente e i pazienti sono praticamente asintomatici; i disturbi respiratori iniziano quando l'angolo di Cobb supera il valore di 50°. Le alterazioni funzionali più evidenti e note consistono nella riduzione dei volumi polmonari riconducibile all'aumento della resistenza elastica della gabbia toracica e del sistema respiratorio in toto. Altre alterazioni funzionali che includono la forza dei muscoli respiratori, l'adattamento allo sforzo fisico e i meccanismi neurali, centrali e periferici, che possono influenzare l'omeostasi respiratoria e metabolica meriterebbero di essere meglio studiate.

Nonostante l'efficacia a lungo termine del trattamento ortotico mediante corsetto rigido rappresenti una solida evidenza scientifica, alcuni suoi possibili svantaggi, quali la transitoria riduzione dei volumi

polmonari, la percezione del disagio respiratorio e la conseguente limitazione delle prestazioni fisiche, non devono essere sottovalutati perché possono contribuire a ridurre l'aderenza del paziente al trattamento e aumentare il rischio di progressione della malattia⁶.

Bibliografia

- 1) WEINSTEIN SL, DOLAN LA, CHENG JC, ET AL. *Adolescent idiopathic scoliosis*. Lancet 2008;371:1527-37.
- 2) NEGRINI S, DONZELLI S, AULISA AG, ET AL. *2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth*. Scoliosis Spinal Disord 2018;13:3-48.
- 3) WEINSTEIN SL, DOLAN L, WRIGHT JG, DOBBS MB. *Effect of bracing adolescent idiopathic scoliosis*. N Engl J Med 2013;369:1512-21.
- 4) RAMONATXO M, MILIC-EMILI J, PREFAUT C. *Breathing pattern and load compensatory responses in young scoliotic patients*. Eur Respir J 1988;1:421-7.
- 5) DI MARIA F, VESCIO A, CALDACI A, ET AL. *Immediate effects of Sforzesco® bracing on respiratory function in adolescents with idiopathic scoliosis*. Healthcare 2021;9:1372-9.
- 6) DI MARIA F, TESTA G, CARNAZZA M, ET AL. *Longer brace duration is associated with lower stress levels and better quality of life in adolescents with idiopathic scoliosis*. Children 2023;10:1120-7.

L'allenamento dei muscoli inspiratori: nuove metanalisi

Maddalena Genco

L'allenamento dei muscoli inspiratori (IMT) mira a migliorare la forza e la resistenza dei muscoli respiratori. Gli studi clinici hanno utilizzato vari protocolli di allenamento, dispositivi e misurazioni respiratorie per verificare l'efficacia di questo intervento. Le attuali linee guida hanno riportato un possibile vantaggio dell'IMT, in particolare nelle persone con debolezza muscolare respiratoria. Tuttavia, non è chiaro fino a che punto l'IMT sia clinicamente benefica, specialmente se associata alla riabilitazione polmonare (PR).

È stata pubblicata di recente una *review* Cochrane¹ con l'obiettivo di valutare l'effetto dell'allenamento dei muscoli inspiratori (IMT) sulla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), come intervento autonomo e come combinato con la riabilitazione polmonare (PR).

Sono stati ricercati studi in: Cochrane Airways, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) EBSCO, Physiotherapy Evidence

Database (PEDro) ClinicalTrials.gov e sulla piattaforma del registro internazionale degli studi clinici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

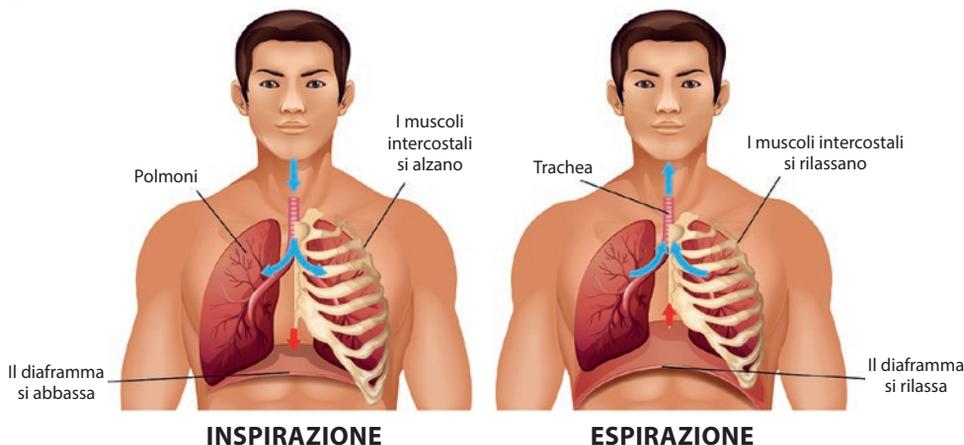
Sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCT) che hanno confrontato IMT in combinazione con PR, PR senza IMT e IMT contro controllo/placebo. Sono stati esclusi gli studi che utilizzavano dispositivi resistivi senza controllare il modello di respirazione o un carico di allenamento inferiore al 30% della pressione inspiratoria massima (P_Imax), o entrambi. Sono stati inseriti 55 RCT nella *review*.

Entrambi i protocolli IMT e PR variavano significativamente tra le prove, specialmente nella durata dell'allenamento, nei carichi, nei dispositivi, nel numero/frequenza delle sessioni e nei programmi PR.

Per quanto riguarda gli studi che hanno confrontato la riabilitazione respiratoria con e senza IMT sono stati analizzati 22 studi con 1.446 partecipanti. Sulla base di una differenza minima clinicamente significativa (MCID) di -1 unità, non è stato trovato un miglioramento nella dispnea valutata con la scala di Borg a capacità di esercizio submassimale. Inoltre, non è stato rison-

¹Coordinatrice fisioterapisti palestra cardio-respiratoria, Istituti Clinici Scientifici Maugeri S.p.a. Società Benefit, IRCCS, Bari, maddalena.genco@icsmaugeri.it

LE FUNZIONI DEL DIAFRAMMA NELLA RESPIRAZIONE



INSPIRAZIONE

ESPIRAZIONE

trato alcun miglioramento nella dispnea valutata con la scala di dispnea modificata del *Medical Research Council* (mMRC) secondo un MCID tra -0,5 e -1 unità. La distanza percorsa al 6MWT pre e post-allenamento ha mostrato un aumento di 5,95 metri non raggiungendo la MCID di 26 metri ca. I risultati del *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) hanno rivelato un punteggio totale complessivo inferiore al MCID di 4 unità, mentre quelli del *COPD Assessment Test* (CAT) non hanno mostrato un miglioramento della qualità della vita (HRQoL), secondo un MCID di -1,6 unità. Nell'analisi dei sottogruppi, non abbiamo trovato una differenza tra diverse durate di allenamento e tra studi giudicati con e senza debolezza muscolare respiratoria.

Per quanto riguarda l'IMT contro controllo/placebo sono stati analizzati 37 RCT con 1.021 partecipanti. C'è stata una tendenza verso un miglioramento quando il punteggio della Borg è stato calcolato con capacità di esercizio submassimale. Otto studi hanno utilizzato l'indice di dispnea basale-indice di dispnea di transizione (BDI-TDI). Sulla base di un MCID di +1 unità, hanno mostrato un miglioramento solo nel

“punteggio totale” del TDI. Non è stata rilevata una differenza tra gli studi classificati come con e senza debolezza muscolare respiratoria. Quattro studi hanno riportato l'mMRC, rivelando un possibile miglioramento della dispnea nel gruppo IMT. Rispetto al controllo/placebo, la distanza percorsa al 6MWT dopo IMT era 35,71.

Nell'analisi dei sottogruppi, non è stata trovata una differenza tra diverse durate di allenamento e tra studi giudicati con e senza debolezza muscolare respiratoria. Sei studi hanno riportato il punteggio totale SGRQ, mostrando un effetto maggiore nel gruppo IMT. Il limite inferiore dell'IC al 95% superava l'MCID di -4 unità. C'è stato un miglioramento della qualità della vita al CAT. Trentadue RCT hanno riportato P_{Imax}, mostrando un miglioramento senza raggiungere l'MCID. Nell'analisi dei sottogruppi, non è stata trovata una differenza tra diverse durate di allenamento e tra studi giudicati con e senza debolezza muscolare respiratoria.

L'IMT potrebbe non migliorare la dispnea, la capacità di esercizio funzionale e la qualità della vita quando associata a PR. Tuttavia, è probabile che l'IMT migliori

questi risultati se fornito da solo. Per entrambi gli interventi, un miglior effetto è stato notato nei partecipanti con debolezza muscolare respiratoria mentre nell'allenamento di maggiore durata deve ancora essere confermato.

Un'altra revisione sistematica mira a esaminare gli effetti dell'IMT sulla forza muscolare inspiratoria, sulla qualità del sonno, sulla sonnolenza diurna, sulla funzione polmonare e sulla capacità di esercizio [test da sforzo cardiopolmonare, (CPET), test del cammino di 6 minuti, (6MWT)] nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSA)². Tra i 953 articoli recuperati da vari database (PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane), 7 articoli sono risultati idonei per la revisione. La valutazione della qualità è stata condotta utilizzando lo strumento Cochrane *risk-of-bias* per studi randomizzati. Tutti e 7 gli studi sono stati meta-analizzati. L'IMT può essere considerato una strategia di trattamento efficace nell'OSA da lieve a grave, con conseguente miglioramento della forza muscolare inspiratoria, della qualità del sonno, della sonnolenza diurna e della funzione polmonare. Tuttavia, ci sono ancora prove carenti sulle ripercussioni dell'IMT sulla funzione polmonare e sulla capacità di esercizio e giustificano prove di alta qualità per raggiungere conclusioni definitive.

Una revisione sistematica sull'IMT nelle persone con asma³ è stata recentemente pubblicata recuperando gli studi da PubMed/MEDLINE, PEDro, Scopus, Web of Science, CINAHL, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials e ClinicalTrials.gov. Sono studi randomizzati controllati che valutano l'effetto dell'IMT sulla funzione muscolare respiratoria, sui farmaci di salvataggio, sui sintomi correlati all'asma, sulla funzione polmonare, sul-

la capacità di esercizio, sull'uso sanitario, sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). La metanalisi è stata eseguita quando possibile; per il resto è stato seguito un approccio qualitativo. Sono stati inclusi 11 studi (270 partecipanti). L'IMT ha avuto effetti benefici sulla pressione inspiratoria massima (PImax: differenza media [MD] 21,95 cmH₂O), senza variazioni della pressione espiratoria massima, della funzione polmonare e capacità di esercizio. L'analisi dei sottogruppi ha rivelato che il carico IMT > 50% PImax e la durata > 6 settimane sono stati utili per la capacità di esercizio. L'analisi qualitativa ha suggerito che l'IMT può avere benefici sulla resistenza dei muscoli respiratori, sui farmaci di salvataggio e sulla dispnea da sforzo, senza effetti avversi. Questa revisione sistematica e metanalisi ha mostrato un aumento significativo di PImax dopo IMT negli adulti con asma e ha rafforzato la rilevanza del principio dose-risposta dell'allenamento. Sono necessarie ulteriori prove per chiarire l'effetto dell'IMT nella resistenza dei muscoli respiratori, nei farmaci di salvataggio, nella capacità di esercizio, nell'uso sanitario e nella HRQoL.

Bibliografia

- 1) AMMOUS O, FEKI W, LOTFI T, ET AL. *Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Cochrane Database Syst Rev 2023;1:CD013778.
- 2) DAR JA, MUJADDADI A, MOIZ JA. *Effects of inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Sci 2022;15:480-9.
- 3) LISTA-PAZ A, BOUZA COUSILLAS L, JÁCOMÉ C, ET AL. *Effect of respiratory muscle training in asthma: a systematic review and meta-analysis*. Ann Phys Rehabil Med 2023;66:101691.

Uno sguardo inusuale su morte, suicidio assistito ed eutanasia

(Terza parte)

Franco M. Zambotto

La tesi della sacralità della vita oggi è soggetta a due destini: viene “denaturata” dalle varie prospettive sviluppatesi nel volgere del tempo da parte del pensiero filosofico oppure viene soppiantata da un nuovo principio guida nelle scelte etiche: il principio della qualità della vita. Nella letteratura inglese *Quality of Life*, in acronimo QoL¹.

La tesi della QoL si fonda su una idea molto semplice: la vita non è un bene in sé stessa (*per se ipsa* come direbbero i romani) ma è un bene strumentale volto al raggiungimento di altri beni. In altri termini la vita è una pre-condizione per ottenere i beni che sono tali di per sé.

Ciò che è bene di per sé è relativo a ciò che il soggetto umano ritiene tale. In parole povere è relativo, ossia è determinato dagli interessi e dalle preferenze soggettive. La nozione di QoL assume così la natura di soggettivismo etico.

È questa situazione alla portata di tutti? Tutti possono usufruire consapevolmente di questo privilegio intellettuale e culturale?

Tutti sono dotati di piena autocoscienza, perfetto autocontrollo, completo senso

lineare del loro tempo frammentato in presente passato futuro, pura razionalità ossia pieno possesso di facoltà cognitive, ampia autonomia ossia pieno possesso di facoltà decisionali incondizionate?

Se la risposta fosse affermativa potremmo concludere che solo tutti coloro che sono in grado di vivere una vita piena, ciascheduno secondo la propria natura, avrebbero riconosciuto il diritto di vivere.

Ma se la risposta fosse negativa avrebbero tutti il “diritto alla vita”?²

Se noi facciamo dipendere il diritto alla vita dalle variabili anzidette dobbiamo conseguentemente distinguere due tipologie di vita.

La vita di coloro che sono in grado di esprimere interessi e preferenze e la vita di coloro che non sono in grado di esprimere interessi e preferenze.

In assenza di queste proprietà la immoralità della uccisione viene svuotata, diventa un “insieme vuoto”, nozione che i matematici esprimono con la notazione “zero”. Tali vite sarebbero considerate uno zero, un nulla³.

Secondo la visione della teoria QoL non si danno norme aventi valore assoluto

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



come i numeri naturali ma solo norme di valore relativo come i numeri relativi positivi o negativi separati dallo zero. Lo zero di riferimento per separare i due insiemi positivo e negativo coincide con la protezione e la promozione della vita dei soli soggetti coscienti e dotati della proprietà di autodeterminarsi. Se la loro cifra ha un segno positivo merita tutela, se la loro cifra ha un segno negativo non merita tutela.

Il caposcuola di questa nuova visione etica risponde al nome di Peter Singer⁴.

L'etica tradizionale fondata sulla nozione di sacralità impone di trattare tutte le vite come aventi lo stesso valore; al contrario l'etica della QoL impone di attribuire a ogni vita il suo individuale valore.

L'etica tradizionale fondata sulla nozione di sacralità vieta di uccidere esseri umani innocenti; al contrario l'etica della QoL impone un giudizio di scelta circa vita e morte.

L'etica tradizionale fondata sulla nozione di sacralità della vita vieta incondizionatamente il suicidio; al contrario l'eti-

ca della QoL impone il rispetto dei desideri e delle preferenze circa il vivere e il morire.

L'etica tradizionale fondata sulla nozione di sacralità della vita dava alla vita umana la precedenza su ogni altra forma di vita; al contrario l'etica della QoL vieta di operare scelte in base alla specie biologica di appartenenza. La vita umana non è più preziosa di ogni altra forma di vita. Tutte le vite hanno lo stesso valore.

Il principio di riferimento di ogni decisione morale è dunque la nozione di QoL.

Una conseguenza pratica di questa visione filosofica si è avuta nella certificazione di morte in relazione al prelievo di organi. Se un paziente ha un cervello definitivamente e irreversibilmente privo di attività elettrica e un cuore che batte significa che è e sarà per sempre privo di coscienza e pertanto è da considerare cerebralmente morto.

Ergo se è morto si possono prelevare organi per il trapianto perché la prosecuzione della vita non costituisce per lui un beneficio.

Per analogia in caso di disproporzione fra risorse sanitarie e bisogni sanitari le scelte verranno fatte in base a valutazioni combinate di vita attesa e QoL. Da questa matrice filosofica è emersa la teoria economico-sanitaria dei QALY che si legge *Quality Adjusted Life Years* ossia “anni di vita aggiustati in base alla loro qualità”.

Le teorie non restano senza conseguenze anche se sono dibattute elegantemente negli ambienti accademici. La teoria QALY sta portando alla discriminazione dei vecchi rispetto ai giovani, alla discriminazione dei cronici rispetto agli acuti, a trattare preferenzialmente i normodotati rispetto a coloro coi quali la sorte è stata meno benevola.

Una voce critica volta a correggere in parte questi effetti indesiderati involontari di una teoria piena di rigidità e dunque fragile come è la teoria QoL si è levata nel 1985 da parte di John Harris, bioeticista a Manchester e Oxford⁵.

Gli esseri umani hanno lo stesso valore perché sono persone e dunque per il fatto di essere tutti uguali in quanto persone meritano tutti lo stesso rispetto. Essere persone significa avere un *minimum* di razionalità e autocoscienza tali da consentirci di considerare la vita come un valore. Il valore della vita è funzione della capacità personale di dar valore alla propria vita.

Uccidere tali persone significa privarle della capacità anzidetta e ciò è immorale.

Ancora una volta però, se dovesse venir meno questa capacità di dar valore alla propria vita nonché di progettare una qualche forma di futuro, anche il divieto di uccidere verrebbe annullato.

Coerentemente con i teorici della QoL, significa che una volta accertata la irreversibile perdita della capacità di dare valore alla propria vita si perde la qualifica di per-

sona. E la perdita di qualifica come persona rende giustificata anche la eutanasia involontaria *alias* uccisione prematura.

In tal modo il prof. Harris mitiga la teoria della QoL come elemento univoco di giudizio perché introduce nella matrice decisionale anche l'elemento aggiuntivo del “desiderio di continuare a vivere” ossia dice che si devono considerare anche i desideri e le credenze del paziente competente. Se non fosse competente si dovrebbe tener conto dei desideri e delle credenze precedentemente espresse.

In questi casi si trovano a confluire in una stessa valle due torrenti di pensiero: la teoria della autodeterminazione e la teoria della QoL.

Le teorie dei filosofi non sono rimaste senza conseguenze pratiche anche a lungo termine. Prova ne sia il caso Eluana Englaro laddove si è fatto delle volontà e dei desideri da lei precedentemente espressi il fulcro della vicenda giudiziaria.

Prova ne sia l'attuale dibattito sul diritto al suicidio medicalmente assistito.

Bibliografia

- 1) CHIODI M, REICHLIN M. *Nuovo Corso di Teologia Morale. Morale della vita. Bioetica in prospettiva filosofica e teologica*. Brescia: Queriniana Ed., 2017.
- 2) FLETCHER J. *Indicators of humanhood: a tentative profile of man*. Hasting Center Report 1972;2:1-4.
- 3) KUHSE H. *The sanctity of life doctrine in medicine. A critique*. Oxford: Clarendon Press, 1987, pp. 209-220.
- 4) SINGER P. *Rethinking life and death. The collapse of our traditional ethics*. Melbourne: Text Publishing, 1994.
- 5) HARRIS J. *The value of life: an introduction to medical ethics*. London: Routledge & Kegan Paul, 1985.

Savitri e la vittoria dell'amore sulla morte

Una storia raccontata nel *Mahabharata*, il libro sacro dell'Induismo

Salvatore Lo Bue

Credo che la storia di Savitri, contenuta come una perla nel *Mahabharata*, sia la più bella storia mai raccontata. Racconta per noi tutti, oggi, in così gravi tempi di odio e di disamore, la vittoria dell'amore sulla morte. Ho deciso di presentarla, nella mia traduzione che rispetta i versi dell'originale, ai lettori di *Pneumorama* come primo momento della poetica del respiro. Perché abbiamo oggi più che mai bisogno di credere che non è il male il respiro del mondo, ma al contrario l'invincibile legge che lega ciascuno di noi a tutte le anime che ci salvano con l'energia del loro bene.

Ma a questi versi ora un breve antefatto. La principessa Savitri, dopo aver girovagato per ogni luogo in cerca dell'uomo cui unire per sempre la propria anima, ritorna a casa e rivela al padre che è Satiavati, sommo asceta, lo sposo prescelto. Rabbrivisce il dio Narada, ospite del padre, a queste parole e rivela che su Satiavati pesa un destino crudele: morirà entro un anno. Savitri non cede dinanzi a questa profezia. Sposerà comunque l'uomo che ha scelto. Si celebrano

le nozze, trascorrono i mesi. Nel giorno destinato, mentre gli sposi raccolgono frutti in campagna, Satiavati muore tra le braccia di Savitri. Giunge allora Yama, il dio della morte, a prendere l'anima di Satiavati. Ma Savitri non cede, seguirà la morte fin dove vorrà portare l'anima dello sposo. E mentre lo segue, sempre più prossima a morire lei stessa, gli parla. Il *logos* dell'amore contro il silenzio della morte. Cinque sono i discorsi che pronuncia Savitri. Essi fondano, in una struggente storia, le leggi del *Dharma*. Chi vincerà nella eterna lotta tra l'amore e la morte?

Così comincia Savitri a parlare...

SAVITRI

Dal tuo aspetto, che va oltre l'umano, io riconosco un Dio. E mai invano un Dio viene. Sei qui per mio conforto o danno? Il mio respiro si fa corto mentre ti guardo. Rivelami chi sei, e se finiti ora sono i giorni miei.

YAMA

Tra noi, Savitri, il tuo nome richiama Purezza, amore, un animo pietoso. A te mi svelo! Sappi, sono Yama.

Sono finiti i giorni del tuo sposo.
 Sono venuto a prenderlo e ai miei regni
 Ora lo porto. I miei ministri degni
 Non erano di lui. Io volli di persona
 Compiere il suo destino e dargli morte.
 L'anima sua pietosa, forte, buona
 Dal suo corpo estrarrò che la imprigiona.
 Su questa terra mai farà ritorno.

(“Disse ed avvolsse il laccio alle membra risoluto, poi estrasse con un dito l'anima dalla bocca. Abbandonato dall'anima, il corpo giacque rigido, livido, inanimato, disfatto”. Yama riprende il cammino trascinando l'anima e dolente Savitri lo segue, un passo dopo l'altro. Yama se ne accorge, si ferma, la guarda e le dice:)

Perché mi segui figlia? Non tentare
 La mia potenza! Torna alle tue case.
 A questo corpo che tra voi rimane
 Dai giusta sepoltura. Sono vane
 Le tue speranze. Tu non puoi seguirmi

Oltre. Era il tuo sposo a me dovuto.
 Mai più ritornerà chi hai perduto.

SAVITRI

Io non lo lascerò, io la sua sorte,
 Dovunque tratto sia o il passo volga
 Alla mia leggerò. Divideremo
 Come la vita, noi anche la morte.
 Questa la sola legge, in me scolpita
 Eterna e salda. Perché è l'Amore
 Il principio al mio vivere prescritto:
 Devota sempre ad opere di fede
 Venerando i maestri, sempre amando
 Pura lo sposo mio. Sai tu che è scritto
 Che sette passi gli innamorati
 Tenendosi per mano, fanno insieme
 Per essere, in eterno, poi sposati.
 Io seguirò i tuoi passi fino al regno
 Di cui sei invincibile sovrano.
 Vuole il cuore il suo sposo e nulla teme.
 Ho dimorato nelle selve, amato
 La Virtù e la legge del Dovere
 Con l'esempio e lo studio ho proclamato.



Da questa legge tutto ha fondamento,
di ogni Verità è la sorgente.
Questo soltanto so. Del resto, niente
Niente altro chiedo, Yama, che morire.

YAMA

La tua parola onesta ed armoniosa
Scende giù, nel profondo del mio cuore!
Ma è tempo che ritorni, o dolce sposa,
senza più indugio, alle tue dimore.
Ma chiedi un dono prima, e tu lo avrai,
ma non chiedermi che ritorni in vita
l'innocente, il perfetto Satiavati.

SAVITRI

Tra le selve, del regno derubati,
come eremiti vivono i parenti.
Il mio infelice suocero privo
È della vista! Questa grazia chiedo:
che il suo sguardo torni a esser vivo,
che lui veda come adesso io vedo,
tomi con la sua luce la pupilla.

YAMA

Savitri, è ritornata la scintilla
Nei suoi occhi! Non altro ti concedo.
Ora ritorna, chè ti vedo stanca
Del lungo cammino. Le mie orme tu
Più non seguire, se non vuoi morire.

(Yama trascina il corpo senza vita di
Satanati per sette passi. Savitri, sempre più
affannata, lo segue. Yama si volta più volte.
Ma implacabile prosegue il suo cammino)

SAVITRI

Se resto accanto a lui, niente mi manca,
ma io ti seguirò, sempre più giù,
né mai accadrà che vinca la stanchezza.
Signore degli eroi, le mie parole
Benigno ascolta.
Al mondo è sommo bene
La compagnia dei buoni, perché suole

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

YAMA

È bello, è sapiente ogni tuo detto,
Savitri, volto al bene dei mortali.
Un'altra grazia chiedimi, e l'avrai.
Ma mai di Satiavati avrai la vita.

SAVITRI

Che ritorni padrone del suo regno
Il mio suocero amato! Questo chiedo.
Senza che sia la sacra legge infranta
Dei suoi pietosi voti. Questo il segno
Sia della tua grazia...

YAMA

Riavrà il suo trono Diumatsena,
Della pietà la luce conservando.
Ma ora torna, Savitri, tu ritorna
Alle tue case. Se non ora, quando?
Ti vedo sempre più impallidire..
Più non seguirmi, se non vuoi morire!
Riavrà il suo regno.

(Yama trascina il corpo senza vita di
Satiavati per sette passi. Savitri, sempre più
stanca, lo segue. Yama si volta più volte. Ma
implacabile prosegue il suo cammino)

SAVITRI

Io so, Yama, che tutto tu governi,
che le anime tutte, ai lacci avvinte,
trascini giù, e tutte sono spinte
senza pietà in una notte oscura.
La tua potenza a tutti fa paura.
Ma, se pur stanca, accetta che io ti parli!
Impone una legge eterna e santa
Che con cuore benevolo e sincero

Sempre disposto a dare, ogni vivente
 Dal pensiero proceda alle sue opere.
 D'ire funeste il mondo si alimenta
 Ma anche ai nemici i buoni sanno dare
 Del loro amore l'impetuoso fuoco.

YAMA

La tua voce a me viene come onda
 Che fresca bagni le labbra riarse
 Di chi ha sete. Ora, anima gentile,
 ora che si fa sempre più sottile
 il filo che è trama al tuo destino,
 ritorna indietro. Un'altra grazia io
 per le sante parole ti concedo!
 Ma mai di Satiavati avrai la vita!

SAVITRI

È privo di altri figli il padre mio.
 Che dal suo sangue nasca numerosa
 Progenie, della casa gloria, onore.

YAMA

Donna regale tu, perfetta sposa,
 di cento figli il padre avrà l'amore,
 infinita sarà la discendenza.
 Ma torna indietro, presto sarai senza
 Respiro. Abbandona questa via.

(Yama trascina il corpo senza vita di
 Satiavati per sette passi. Savitri, sempre più
 priva di forze, lo segue. Yama si volta più volte
 ma implacabile prosegue il suo cammino)

SAVITRI

La stanchezza non so cosa mai sia
 Finchè io lo vedrò e sarò accanto.
 Seguirò i tuoi passi, ovunque vada,
 percorreremo insieme questa strada
 che mi consuma. E mentre camminiamo
 se mi concedi, questo detti ascolta.
 Il saggio non si affida alla sua mente
 Soltanto. Ma ai sapienti egli si affida
 Per conoscere cosa è la Verità.
 Soltanto allora l'anima si fida

Dei suoi pensieri: allora scoprirà
 Che di ogni cosa amore è fondamento:
 amore verso tutte le creature,
 amore prima luce, amore il vento
 che soffia sulla terra del tuo cuore.

YAMA

È sublime, Savitri, il sentimento
 Di che rivesti i tuoi sublimi detti.
 Simili verità mai ho udito.
 Mai pensieri più santi, più perfetti.
 Donna gentile, bella, il dio ti invita
 A chiedere per te un quarto dono.
 Ma mai di Satiavati avrai la vita!

SAVITRI

Ora che un anno intero è già passato
 Dal mio voluto, sacro sposalizio,
 da quel connubio il germe fortunato
 di tanti figli dia il nostro amore!
 Concedi che io diventi presto madre:
 questo soltanto, Yama, io ti chiedo.
 Questo soltanto: solo dei bambini.

YAMA

Fiorirà la tua casa di bambini,
 avrai cento nipoti belli e forti.
 Ora va via, perché troppo ti avvicini
 Alla terra dove hanno regno i morti.
 Ormai non hai più forze, ogni dolore
 Si insinua nelle pieghe della carne,
 il gelo già trascorre nelle vene.
 Niente della tua vita ti trattiene.
 Non hai paura, tu, dell'agonia?

(Yama trascina il corpo senza vita di
 Satiavati per sette passi. Savitri, morente,
 lo segue. Yama si volta più e più volte Ma
 implacabile prosegue il suo cammino)

SAVITRI

Non accadrà, mai accadrà che io sia
 Senza di lui. Ma lascia che io ti dica,



prima che io muoia, le ultime parole.
 La volontà del bene eterna regge
 L'anima e mai si muta e mai si stanca.
 Conversare con i buoni mai manca
 Di dare frutto: e contro ogni paura
 È l'anima dei buoni già formata.
 Forti di verità, muovono il sole,
 sono la via del tempo che è passato,
 sono la via del tempo che ora viene,
 il loro cuore la costanza tiene
 nell'amore che è la sola nobiltà.
 Questo modo di vivere seguendo,
 dalle più alte anime seguito,
 agiscono soltanto per il bene
 nessuna ricompensa mai chiedendo.
 Non sono cose vane onore e bene,
 mai la grazia dei buoni cade invano.
 Chi custodisce il bene nel suo cuore
 È dei buoni il più forte difensore!

YAMA

Devotissima sposa, le parole
 Sembra che tu le attinga ai sacri giri

Dei nostri regni. Sappi mi ispiri
 La più dolce, profonda riverenza.
 E sento intorno a te chiara presenza
 Di qualcosa più forte della morte.
 Ora tutto è finito, morirai:
 quel che voglio tu sai, sai chi io sono.
 Ma un'altra grazia chiedimi e l'avrai.
 Questa sarà per te l'ultimo dono.

SAVITRI

Ora che sono libera di scegliere
 Senza che tu imponga altro divieto
 Io ho già scelto, o Yama generoso:
 voglio che torni in vita Satiavati,
 voglio che torni a vivere il mio sposo!
 Perché senza il suo amore io morirei,
 senza di lui le gioie della terra
 non hanno voce, perché di lui priva
 ogni celeste gioia in cuore tace.
 Privato del mio sposo non mi piace
 Né una grande fortuna o lunga vita.
 Tu che lo sposo caro mi hai rapito
 E dono alto di figli benedetto,

fa che ritorni in vita Satiavati.
E mantieni tu fede ora al tuo detto.

(Yama stacca il laccio con cui ha trascinato Savitri, lo riavvolge, e le rivolge la parola. Guarda Savitri volgendosi a lei con le mani unite in segno di venerazione)

YAMA

O dolce figlia, con la gioia in cuore
Scioglio per te il laccio della morte.
Per molto tempo ancora la mia corte
Sarà priva di Lui. Torna il tuo sposo
Nuovamente alla luce, a te ritorna
Lui per virtù e per pietà famoso.
E saranno infiniti i vostri anni,
l'uno nell'altra voi vi perderete,
in un amore puro e senza affanni,
e vita a tanti figli infonderete.

Sono, Savitri, il dio della Giustizia,
Misericordia chiede la tua luce,
Nuova vita per te oggi si inizia,
perché amore è il nome che riduce
ogni felicità al mio delitto.
Il tuo nome sarà per sempre scritto
Finché questo universo la rovina
Sorprenderà. Tu l'amore hai reso
Più forte dell'amore che governa
Ogni cosa. Da te prendo commiato,
ora che di Satiavati hai la vita!
Fu, tra tutti i mortali, il più amato.
Sei, tra tutti i viventi, chi la vita
Amò molto di meno dell'amore.
Sollevalo da terra, tu sostieni
Il suo corpo assai debole e esangue.
La sua anima torna: il quinto dono
E questo. Poi sarà la vita eterna.

LA FIBROSI CISTICA DELL'ADULTO

a cura di Paolo Palange



sintex
EDITORIA

ACQUISTA
UNA COPIA

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

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

PAOLO PALANGE

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

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

sintex
EDITORIA

Via Vitruvio, 43 - 20124 Milano
+39 02 36590350 - editoria@sintexservizi.it
www.sintexservizi.it

SEGUICI SU   



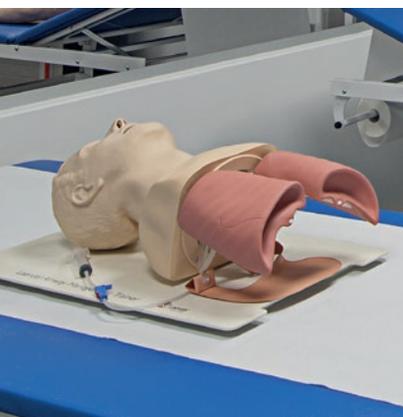
**UN CENTRO EVOLUTO
AL SERVIZIO DELLA FORMAZIONE**



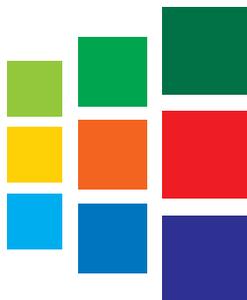
**UN CENTRO INTEGRATO
NEL CUORE DI MILANO**

La simulazione è una tecnica, non una tecnologia, per sostituire o amplificare esperienze reali con esperienze guidate che evocano o replicano aspetti sostanziali del mondo reale in un modo pienamente interattivo.*

* Gaba DM. The future of simulation in healthcare. Qual Saf Health Care 2004;13:Suppl 1(Suppl 1):2-10. doi: 10.1136/qhc.13.suppl_1.2



**CENTRO DI
FORMAZIONE
AVANZATA E
SIMULAZIONE**



CeFAeS

dall'esperienza... all'avanguardia

Il CeFAeS fornisce formazione a tutti i professionisti delle strutture sanitarie pubbliche e private del territorio nazionale e si inserisce nel settore dell'educazione, istruzione e formazione, ma anche in quello della salute pubblica, medicina preventiva e riabilitativa.

Centro di Formazione Avanzata e Simulazione (CeFAeS)
Via Antonio da Recanate, 2 - 6° piano - 20124 Milano - cefaes@cefaes.it
Informazioni su www.cefaes.it



*La rivoluzione digitale non riguarda solo la tecnologia,
ma la possibilità di creare un futuro migliore
per l'intera umanità.*

OpenAI - ChatGPT



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via Vitruvio, 43 - 20124 Milano

☎ +39 02 36590350 - ✉ editoria@sintexservizi.it

SEGUICI SU

