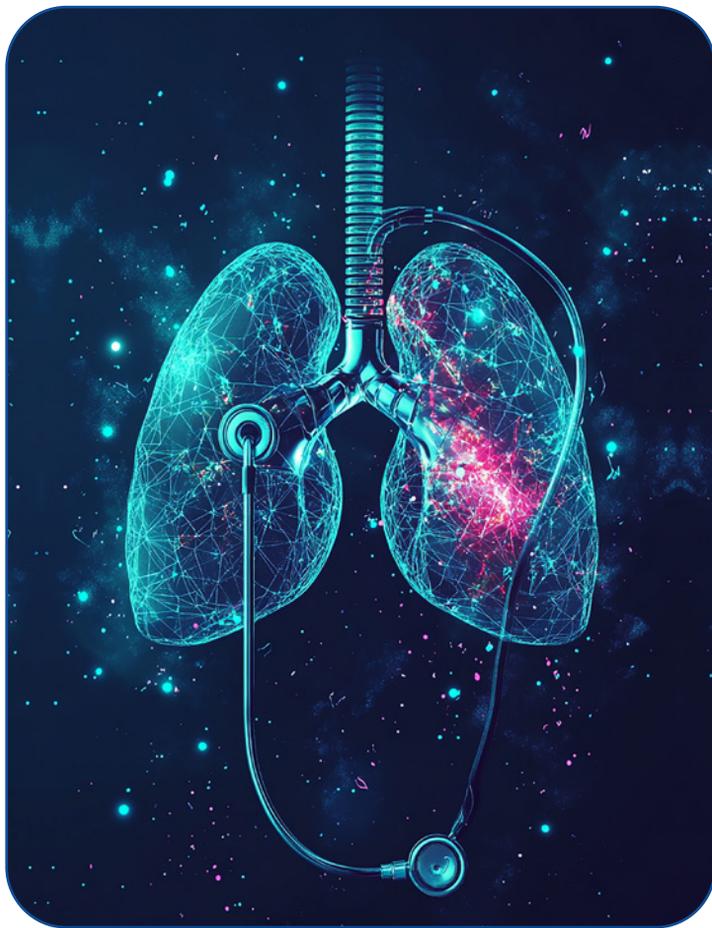


Pneumorama

Rivista trimestrale per professionisti della Sanità italiana – Anno XXX – Numero 114-115 | **Primavera-Estate 2024** | www.sintexservizi.it



ISSN 1970-4925

- 7 Guida pratica alla valutazione delle neoformazioni timiche**
M. Reda, N. Chres, S. Conforti, L. Pogliani, A. Astaneh, M.D. Torre
- 13 Spondiloartrite e fibromialgia: diagnosi differenziale difficile nella donna o associazione frequente?**
M. Biscaro
- 32 Difetti congeniti predisponenti i disturbi respiratori nel sonno**
A. Lo Bue, A. Salvaggio, G. Insalaco
- 41 La breathomica nelle patologie respiratorie croniche: alla ricerca di nuovi biomarcatori**
G. Scioscia, F. La Torre, P. Soccio
- 48 Intelligenza artificiale in Medicina: tra luci e ombre siamo davvero pronti?**
R. Prota



Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Abbiamo qualche notizia che ci riguarda e che ci fa piacere condividere con voi.

Abbiamo un nuovo assetto societario ed un nuovo Consiglio di amministrazione. All'interno dell'organico di Sintex Servizi nelle ultime settimane sono avvenuti importanti cambiamenti.

L'organico si è rafforzato, la compagine societaria si è rinnovata e ci sono stati nuovi inserimenti nell'assetto della Direzione Aziendale.

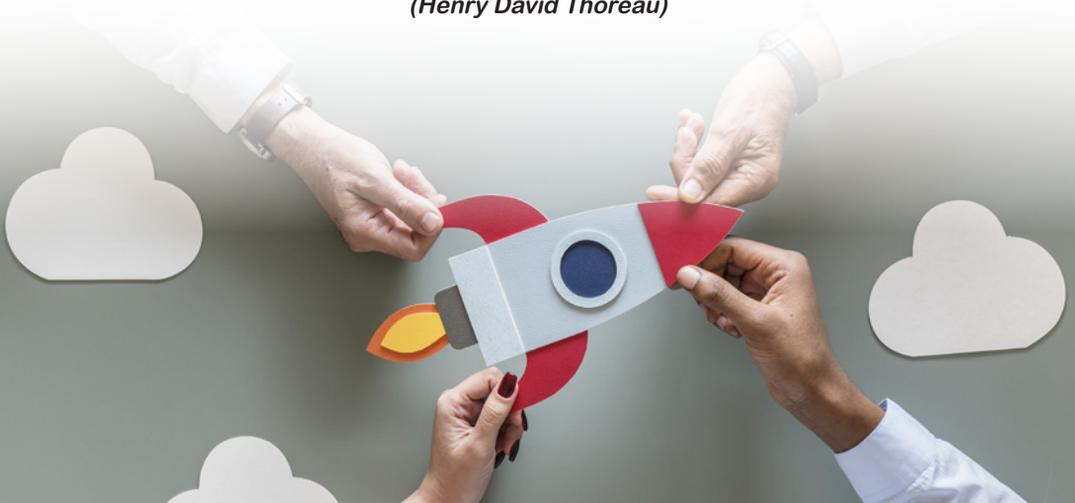
*Da gennaio 2025 il CDA di Sintex Servizi è composto dal Presidente: Carlo Zerbino e da 2 nuovi Consiglieri con funzione di Amministratori delegati; Francisco Figueredo e Federico Padula, nominati dal nuovo socio di Sintex Servizi:
In&Fo&Med srl.*

Auguriamo buon lavoro alla nuova squadra direttiva, ci teniamo a ringraziare tutte le risorse umane per l'importante lavoro svolto in questi anni e per le prospettive future della Società.

UNA COMUNICAZIONE DI SERVIZIO

Abbiamo una nuova sede legale: via San Gregorio 12 – Milano. Abbiamo dismesso il fax. Il nostro recapito telefonico rimane lo 02.36590350. Per contattarci, oltre agli indirizzi mail dedicati ai servizi, restano attivi info@sintexservizi.it.

Le cose non cambiano; cambiamo.
(Henry David Thoreau)



Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

✉ info@sintexservizi.it - 🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU   

Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 114-115 | Primavera-Estate 2024

Direttore Responsabile | Giuseppe Insalaco (PA)

Redazione | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Antonella Caminati (MI), Enrica Capelletto (Orbassano - TO), Maurizio Cortale (TS), Fabrizio Dal Farra (BZ), Jessica De Bortoli (TV), Giuseppe Di Maria (CT), Davide Elia (MI), Vito Antonio Falcone (BA), Paola Faverio (MB), GiovanniMaria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Enrico Gianfagna (VR), Maddalena Genco (BA), Cesare Gregoretti (Cefalù - PA), Amelia Licari (PV), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Francesco Paolo Lombardo (PA), Maria Majori (PR), Giandomenico Nollo (TN), Roberto Parrella (NA), Remo Poto (NA), Pierpaolo Prosperi (PE), Roberto Protta (TO), Danilo Rocco (NA), Alessandra Rozzi (MI), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Antonio Starace (NA), Mariaenrica Tinè (PD), Massimo Domenico Torre (MI), Corrado Viafora (PD), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zuccatosta (NA)

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 San Gregorio, 12 - 20124 Milano
Tel. +39 02 36590350
direzione@sintexservizi.it

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

© 2024-2025 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 San Gregorio, 12 - 20124 Milano
Tel. +39 02 36590350
editoria@sintexservizi.it

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

Chiuso in Redazione nel mese di gennaio 2025

www.sintexservizi.it





**INTERNATIONAL
RESPIRATORY
COALITION**



Consulta della Pneumologia

SIP/IRS e AIPO-ITS/ETS, insieme all'International Respiratory Coalition, chiede alle Istituzioni italiane di creare strategie nazionali chiare e misurabili per garantire l'assistenza respiratoria riducendo la mortalità per le malattie respiratorie, in linea con gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite.

SIP/IRS e AIPO-ITS/ETS si impegnano per questi Obiettivi in collaborazione con le Associazioni Pazienti ed altre Società Scientifiche riunite nella Consulta della Pneumologia, attraverso programmi comuni mirati ad aumentare il livello di sensibilizzazione della popolazione e degli Stakeholder Istituzionali sulle malattie respiratorie nel loro complesso.

La Consulta della Pneumologia rappresenta la voce dei pazienti affetti da patologie respiratorie

Associazioni Pazienti e Società Scientifiche coinvolte:

Associazioni Pazienti

A-MaReD - Associazione per la Prevenzione e lo Studio delle Malattie Respiratorie da Droga e del Disagio Giovanile

ACSI - Amici contro la Sarcoidosi Italia ETS

AIB APS - Associazione Italiana Bronchiectasie

AILC - Associazione Italiana Long COVID

AISLA APS - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica

ALIBERF - Associazione liberi dal fumo ODV

ALOR - Associazione Lodigiana di Ossigenoterapia Riabilitativa ODV

AMAR - Associazione di Volontariato per le Malattie Respiratorie ODV

AMMP - Associazione Morgagni Malattie Polmonari ODV

APACS-EGPA - Associazione Pazienti della Sindrome di Churg Strauss

Associazione Respiriamo Insieme APS

AS.MA.RA. - Associazione Malattie Rare Sclerodermia e altre Malattie Rare "Elisabetta Giuffrè" ONLUS

Associazione Nazionale Alfar-At ODV

Associazione Pazienti BPCO e altre patologie respiratorie

FIMARP ETS - Federazione Italiana IPF e Malattie Polmonari Rare

LISS - Lega Italiana Sclerosi Sistemica APS

Profondi Respiri APS

RespiRARE in Puglia - Malattie Rare Polmonari APS

UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Un soffio di speranza.

Il Sogno di Emanuela ONLUS

Società Scientifiche

AAIITO - Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri

ARIR - Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria

SICP - Società Italiana di Cure Palliative

SICT - Società Italiana di Chirurgia Toracica

SIMRI - Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

SITAB - Società Italiana di Tabaccologia

EDITORIALE	Tutto si crea, tutto si trasforma G. Insalaco	5
CHIRURGIA TORACICA	Guida pratica alla valutazione delle neoplasie timiche M. Reda, N. Chres, S. Conforti, L. Pogliani, A. Astaneh, M.D. Torre	7
MEDICINA INTERNA	Spondiloartrite e fibromialgia: diagnosi differenziale difficile nella donna o associazione frequente? M. Biscaro	13
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	<i>Quam artem exerceat?</i> Il contributo del medico competente nella diagnosi e <i>follow-up</i> dei lavoratori affetti da disturbi respiratori nel sonno P. Mason	18
MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE	Il ruolo dell'intelligenza artificiale nelle malattie ostruttive del polmone: un vero alleato? E. Gianfagna, M. Tinè	23
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	I supporti respiratori non invasivi nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta nelle polmoniti gravi S. Spina	27
PEDIATRIA	Difetti congeniti predisponenti i disturbi respiratori nel sonno A. Lo Bue, A. Salvaggio, G. Insalaco	32
GERIATRIA	COVID-19 nelle residenze sanitarie assistenziali: protezione ambientale e vaccinale F. Remelli, C. Trevisan, C. Okoye, A. Malara	36
NUOVE TECNOLOGIE	La breathomica nelle patologie respiratorie croniche: alla ricerca di nuovi biomarcatori G. Scioscia, F. La Torre, P. Soccio	41
LA VOCE DELL'INFERMIERE	L'assistenza al paziente in titolazione di CPAP: elemento chiave per il successo della terapia J. De Bortoli	45
POLITICA ED ECONOMIA SANITARIA	Intelligenza artificiale in Medicina: tra luci e ombre siamo davvero pronti? R. Prota	48
NOTE DI BIOETICA	La centralità del dialogo per ripensare il rapporto medico-paziente C. Viafora	52
OLTRE IL RESPIRO	Platone e i miti fondativi dell'Occidente 1. Il mito di Eros S. Lo Bue	57

XXVI

CONGRESSO
NAZIONALE DELLA
PNEUMOLOGIA
ITALIANA

XLVIII

AIPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



14-16
NOVEMBRE
2025

VERONA

Centro Congressi Veronafiere

WWW.PNEUMOLOGIA2025.IT

PNEUMOLOGIA E AMBIENTE

un respiro fuor di queste mura

Tutto si crea, tutto si trasforma

Giuseppe Insalaco

La tecnologia ha inevitabilmente influenzato anche il mondo dell'editoria: la digitalizzazione è un processo in atto in tutti i campi della divulgazione (televisione, musica, cinema, giornalismo, fotografia, editoria). L'informazione digitale è cresciuta esponenzialmente negli ultimi venti anni, la produzione cartacea delle riviste, e non solo, ha subito una frenata importante e l'oggetto materiale non è riuscito a confrontarsi con la controparte digitale. È stato necessario adattarsi all'innovazione delle forme di comunicazione e divulgazione *online*, ai tempi e ai mezzi di diffusione, alle nuove proposte editoriali, e alla necessità di un aggiornamento rapido e continuo.

Il 1° gennaio 2021 la Redazione di *Pneumorama* mi ha affidato la Direzione: a essa rivolgo, oggi, un ringraziamento particolare per la passione, la competenza e l'impegno in una fase cruciale della comunicazione scientifica, in questo passaggio complesso dal cartaceo al digitale, in cui la selezione delle informazioni e la costruzione e condivisione di nuovi modelli organizzativi e operativi, mantengono *Pneumorama* una Rivista con ampi orizzonti, di elevato valore socio-culturale, al passo con il progresso scientifico e tecnologico.

Vi invito a leggere il prossimo numero della Rivista dove potrete trovare argomenti di grande interesse, quali la guida alla valutazione delle neoformazioni timiche nell'ambito della Chirurgia Toracica, il rapporto tra spondiloartrite e fibromialgia nella Medicina di Genere, il contributo del medico competente nella diagnosi e *follow-up* dei lavoratori affetti da disturbi respiratori nel sonno. Innovativo il contributo sul ruolo dell'intelligenza artificiale in Medicina e nelle Malattie Ostruttive del Polmone. Interessante il contributo dedicato ai supporti respiratori non invasivi nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta nelle polmoniti gravi. Nell'ambito della Pediatria vengono trattati i difetti congeniti predisponenti i disturbi respiratori nel sonno. Viene approfondito il tema del COVID-19 nelle residenze sanitarie assistenziali. Nello spazio dedicato a *La voce dell'Infermiere* si riporta un contributo dedicato all'assistenza al paziente in titolazione della CPAP. Viene presentata la *breathomica* nelle patologie respiratorie croniche nell'ambito delle nuove tecnologie. Infine, i nostri affascinanti spazi *Note di bioetica* e *Oltre il respiro* ci conducono, rispettivamente, alla centralità del dialogo per ripensare il rapporto medico-paziente e a Platone e i miti fondativi dell'Occidente.

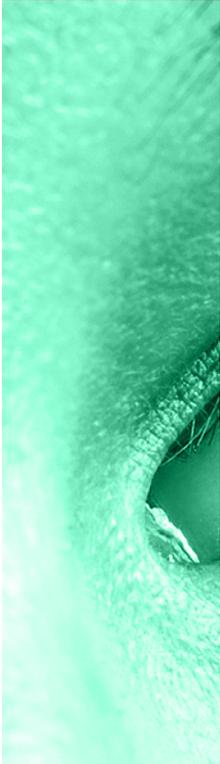
Buona lettura!

A I P O
ASSOCIAZIONE
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y

CERTIFICAZIONE DELLE COMPETENZE



**ESPERTI IN
DISTURBI
RESPIRATORI
NEL SONNO**



**ESPERTI IN
PNEUMOLOGIA
RIABILITATIVA**



**ESPERTI IN
SUPPORTI
RESPIRATORI
NON INVASIVI
NELL'INSUFFICIENZA
RESPIRATORIA
ACUTA (SIRENA)**



**ESPERTI IN
ECOGRAFIA
TORACICA**

**DIAMO VALORE ALLA
TUA PROFESSIONALITA'
ATTRAVERSO LA
CERTIFICAZIONE
DELLE COMPETENZE**

Per saperne di più visita
www.aiponet.it



Guida pratica alla valutazione delle neoformazioni timiche

Marco Reda, Nour Chres,
Serena Conforti, Luca Pogliani,
Arash Astaneh, Massimo D. Torre

Il timo è un organo linfoepiteliale, localizzato nel mediastino anteriore, che appare notevolmente sviluppato nel feto e nei primi anni della vita postnatale, mentre va incontro a involuzione dopo la pubertà, con un notevole grado di variabilità individuale.

Le lesioni del mediastino anteriore possono essere classificate in base alla loro natura (benigna o maligna) e alla loro origine (timica o non timica). Le neoformazioni del timo sono per la maggior parte neoplasie primitive e si classificano in benigne e maligne.

Rare sono le neoformazioni metastatiche che coinvolgono il timo con primitività da altre sedi.

Neoformazioni benigne del timo

- ▶ Iperplasia timica. L'iperplasia timica vera è definita come incremento dimensionale del timo in presenza di una normale architettura istologica che all'*imaging* si presenta come un ingrandimento simmetrico della ghiandola di forma triangolare (Figura 1).
- ▶ Timolipoma. Si presenta con ugual incidenza in entrambi i sessi e si può sviluppare a qualsiasi età, consiste in una

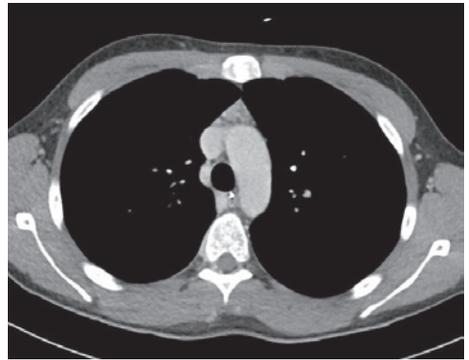


Figura 1. Iperplasia timica alla TC-Scan.

formazione capsulata, a margini lobulati, costituita da tessuto adiposo maturo e da tessuto timico linfoepiteliale.

- ▶ Cisti timiche. Sono lesioni benigne, ben circoscritte, a contenuto liquido che possono essere congenite, ossia derivanti dai residui del dotto timo-faringeo fetale, oppure acquisite, cioè dovute a infiammazione o associate a patologie neoplastiche quali il linfoma di Hodgkin, il seminoma o il carcinoma timico.

Patologia neoplastica maligna del timo

La patologia neoplastica maligna del timo è rappresentata dal timoma, dal carcinoma timico e dal carcinoide timico. Più rari sono il tumore a cellule germinali del

timo (seminoma e teratoma) e il linfoma timico primitivo (Hodgkin e non-Hodgkin).

I tumori epiteliali del timo (TET) sono delle neoplasie rare, con incidenza che varia tra 1,3 e 3,2 casi/milione di abitanti per i timomi e tra 0,2 e 0,4 casi/milione di abitanti per i carcinomi timici. La sopravvivenza globale attesa a 5 anni è intorno al 90% per i pazienti affetti da timoma e 55% per quelli affetti da carcinoma timico¹.

I pazienti con TET si presentano spesso asintomatici (30%) con riscontro occasionale durante accertamenti eseguiti per altra patologia, altri si presentano invece con sintomatologia da effetto massa e/o da sindromi paraneoplastiche associate.

Recentemente si è assistito a un incremento di diagnosi incidentali ai controlli strumentali, in parte correlata al monitoraggio dopo infezione polmonare da SARS-CoV-2.

I timomi sono spesso associati a malattie autoimmuni. La più comune è la miastenia gravis (30%) che si caratterizza per la presenza di autoanticorpi contro i recettori dell'acetilcolina (anti-AchR); questi sono in grado di alterare la normale trasmissione a livello della placca neuromuscolare e causare a livello della muscolatura volontaria la caratteristica ipostenia fluttuante di questa patologia.

Nonostante sia la patologia paraneoplastica più associata ai timomi solo il 30% circa dei pazienti affetti da timoma presenta la miastenia gravis e solo il 10-15% dei pazienti con timoma è affetta da miastenia.

Le neoplasie non di origine timica sono invece:

- ▶ i tumori a cellule germinali, che possono originarsi nel mediastino anteriore e includere teratomi e tumori embrionali;
- ▶ i linfomi, che possono coinvolgere il timo in contesti di malattia sistemica.

Iter diagnostico

1. Anamnesi ed esame obiettivo

Il primo passo nell'approccio diagnostico è una dettagliata anamnesi clinica, che dovrebbe includere la ricerca di sintomi respiratori, segni di patologie autoimmuni, storia di esposizione a radiazioni e precedenti neoplasie. Un esame obiettivo approfondito è fondamentale per identificare segni associati a patologie mediastiniche.

2. Imaging

La tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto è l'esame di *imaging* iniziale più utilizzato, permette di valutare la morfologia della lesione, la sua dimensione, la densità e le relazioni con le strutture circostanti². Alcuni aspetti da considerare includono:

- ▶ dimensione e contorni. Le lesioni benigne tendono ad avere contorni regolari e ben definiti, mentre le lesioni maligne possono presentare margini irregolari;
- ▶ composizione. Le cisti appaiono come aree ipodense, mentre i tumori solidi possono essere iso- o iperdensi. Nonostante i timomi siano composti da tessuto molle a bassa densità, in circa il 15% di essi, si possono rilevare delle calcificazioni; inoltre, una piccola percentuale di essi può presentarsi come cistico;
- ▶ infiltrazione. La presenza di invasione nelle strutture adiacenti può suggerire un comportamento maligno.

Negli ultimi anni diversi studi hanno messo in luce l'importanza diagnostica della PET con 18F-FDG. In particolare, è stato evidenziato un possibile ruolo nella diagnosi differenziale tra tumori timici e iperplasia timica. In questi casi, non è lo *standardized uptake value* (SUV) a guidare la diagnosi differenziale, quanto la distribuzione delle aree di captazione: i timomi

presentano aree di captazioni selezionate e limitate (Figura 2), mentre l'iperplasia timica presenta un *pattern* di captazione diffuso. Inoltre, questo esame risulta particolarmente utile per la stadiazione del timoma e in particolar modo per l'identificazione delle metastasi ematiche e soprattutto linfatiche³.

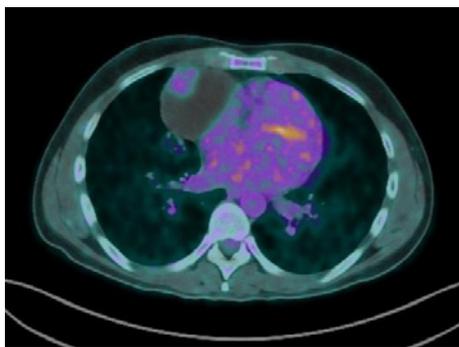


Figura 2. Timoma alla PET-TC.

3. Valutazione con risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) non è un'indagine di routine, ma può essere richiesta in situazioni in cui è necessaria una valutazione più dettagliata dei tessuti molli o per differenziare le lesioni mediastiniche da quelle polmonari. Può inoltre essere utile per la valutazione del coinvolgimento delle strutture vascolari e cardiache prima dell'intervento chirurgico.

4. Esami di laboratorio

Oltre alle indagini radiologiche l'inquadramento diagnostico viene completato con esami di laboratorio: esami ematici standard (anche per lo studio di eventuali sindromi paraneoplastiche, come l'aplasia della linea rossa), dosaggio di alcuni *marker* neoplastici quali la gonadotropina corionica (b-HCG) e l'alfafetoproteina (AFP), per l'esclusione delle patologie germinali.

Un ruolo fondamentale assume il do-

saggio quantitativo degli anticorpi anti recettore-acetilcolina e degli anticorpi anti-MUSK, nei casi di sospetta o accertata sindrome miastenica.

Generalmente la diagnosi di timoma è una diagnosi clinico-radiologica, anche in considerazione del fatto che l'esecuzione di una biopsia tissutale espone il paziente a un elevato rischio di insemenzamento e pertanto viene riservata ai casi in cui la lesione infilti gli organi circostanti e/o si presenti come chirurgicamente non reseccabile *d'emblée*.

In questi casi ove possibile è da preferire l'approccio mininvasivo con agobiopsia transparietale TC guidata, rispetto a quello chirurgico per via mediastinoscopica o mediastinotomica anteriore.

Risulta pertanto fondamentale un approccio multidisciplinare che coinvolga varie figure tra cui il chirurgo toracico, il radiologo e il neurologo per l'identificazione del miglior approccio diagnostico-terapeutico (Figura 3).

Trattamento

Il *gold standard* nel trattamento dei TET reseccabili a oggi è la timectomia radicale, intesa come rimozione del timoma, del timo fino ai corni timici e del grasso mediastinico (in cui possono essere presenti cellule timiche ectopiche).

L'approccio mininvasivo (videotoroscopia – VATS o toracosopia robot-assistita – RATS) è raccomandato, rispetto a quello *open* tradizionale (sternotomia mediana), anche nei timomi di dimensioni maggiori (5-6 cm).

La VATS ha il vantaggio di avere meno complicanze perioperatorie rispetto alla chirurgia *open* (ridotte perdite ematiche intraoperatorie, minor degenza ospedalie-

ra e ridotta incidenza di complicanze infettive quali polmonite) con mortalità a 30 giorni e *outcome* oncologici comparabili⁴.

La timecomia robotica presenta ulteriori vantaggi rispetto alla VATS in termini di riduzione del decorso postoperatorio e complicanze postoperatorie a parità di

tempo chirurgico effettivo⁵.

Per quanto riguarda i TET non resecabili *d'emblée* o con quadro d'esordio sistemico, la chemioterapia e la radioterapia hanno ruoli distinti e a volte complementari, a seconda delle caratteristiche del tumore e delle condizioni del paziente.

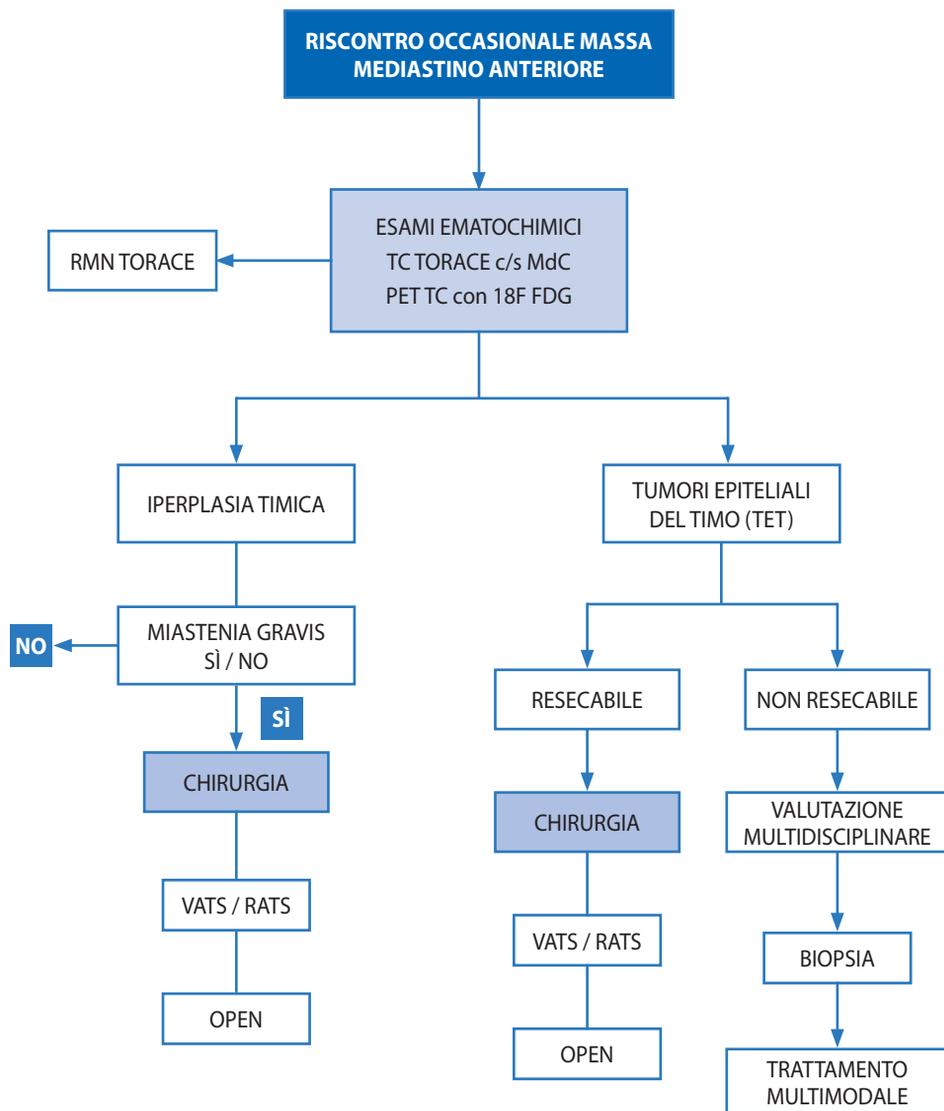


Figura 3. Flow-chart diagnostico-terapeutica delle lesioni del mediastino anteriore.

In molti casi, la chemioterapia e la radioterapia possono essere utilizzate in combinazione per massimizzare l'efficacia del trattamento. La scelta delle modalità terapeutiche deve sempre essere personalizzata, tenendo conto delle caratteristiche del tumore, della risposta del paziente e della presenza di eventuali comorbidità. Un *team* multidisciplinare di specialisti è fondamentale per ottimizzare il piano terapeutico.

Conclusioni

Le lesioni del mediastino anteriore possono rappresentare una sfida diagnostica significativa.

L'identificazione precoce e la diagnosi differenziale di queste lesioni è cruciale, poiché le neoplasie del mediastino anteriore possono variare notevolmente in termini di comportamento biologico e prognosi.

È importante riferire i pazienti con so-

spetta neoplasia timica a centri ad alto volume, che garantiscano la multidisciplinarietà della gestione dell'*iter* diagnostico-terapeutico e che offrano le più moderne tecniche e tecnologie chirurgiche.

Bibliografia

- 1) GIRARD N, RUFFINI E, MARX A, ET AL.; ESMO Guidelines Committee. *Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v40-55.
- 2) GENTILI F, PELINI V, LUCII G, ET AL. *Update in diagnostic imaging of the thymus and anterior mediastinal masses*. Gland Surg 2019;8(Suppl 3):S188-207.
- 3) LOCOCO F, CHIAPPETTA M, TRIUMBARI EKA, ET AL. *Current roles of PET/CT in thymic epithelial tumours: which evidences and which prospects? A pictorial review*. Carcers (Basel) 2021;13:6091.
- 4) XIE A, TIAHJONO R, PHAN K, YAN TD. *Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review*. Ann Cardiothorac Surg 2015;4:495-508.
- 5) SHEN C, LI J, LI J, CHE G. *Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for treatment of patients with thymoma: a systematic review and meta-analysis*. Thorac Cancer 2022;13:151-61.

MAYO CLINIC AND ROYAL BROMPTON

meet us on challenging case studies!

Endorsed by



Ancona
June
12th-13th
2025



SAVE
THE
DATE

Ancona, June 12th-13th 2025

Background and rationale

The meeting will be focused on Interstitial Lung Diseases, Pulmonary Vasculitis and Oncology, a field in rapid growth, where innovative emerging diagnostic techniques and several novel treatments on the research pipeline are rapidly changing the clinical horizon.

The Pulmonary Case Studies program will provide clinical, radiological and pathology cases that include a history, potential answers, rationale, and relevant references discussed with Brompton Hospital, London, UK and Mayo Clinic, Rochester, MN, USA physicians and scientists.

Scientific Committee

Prof.ssa Martina Bonifazi

Prof.ssa Sara Tomassetti

REGISTRATION

**Pre-registration
ECM course in
presence**



**Pre-registration
NO ECM
streaming course**



PROVIDER ECM 4921 e SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità
via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

✉ info@sintexservizi.it - 🌐 www.sintexservizi.it | SEGUICI SU   

Spondiloartrite e fibromialgia: diagnosi differenziale difficile nella donna o associazione frequente?

Marta Biscaro

Le spondiloartriti sono un gruppo di malattie reumatiche caratterizzate da dolori prevalenti al rachide soprattutto al bacino, localizzati ai glutei e irradiati alle cosce. Questa patologia negli ultimi decenni ha visto una importante modificazione del suo inquadramento.

Attualmente si riconoscono varie forme di spondiloartriti o meglio spondilointesoartriti in passato chiamate anche sieronegative per differenziarle dall'artrite reumatoide con positività del fattore reumatoide. L'aggiunta del termine "entesiti" deriva dal frequente, se non predominante, interessamento delle "entesi".

Le entesi sono i siti di inserzione dei tendini, dei legamenti e delle capsule articolari sulle ossa. Si trovano in prossimità delle articolazioni ma al di fuori della cavità articolare. Possono però essere all'interno delle articolazioni come nel caso dei legamenti crociati delle ginocchia o delle articolazioni sacro-iliache. Hanno una struttura fibro-cartilaginea. Quando si in-

fiammano, come nelle spondiloartriti, il fenomeno infiammatorio può estendersi alla vicina articolazione.

Negli anni Quaranta del secolo scorso si conosceva solo la spondilite anchilopoietica che colpiva soprattutto i maschi. In quel periodo il rapporto maschi/femmine era di 9-10:1. Negli anni Settanta la scoperta dell'associazione con HLA-B27, oltre che dare un chiarimento sulla predisposizione genetica alla malattia, ha consentito di allargare lo spettro delle spondiloartriti a forme non solo assiali ma anche periferiche. Mentre in passato si poneva diagnosi di spondilite basandosi sulla radiografia tradizionale soprattutto delle articolazioni sacro-iliache, lo studio delle strutture interessate dai sintomi dolorosi con risonanza magnetica (RMN) ha consentito diagnosi più precoci e ha evidenziato una frequenza della malattia nelle femmine molto maggiore di quanto ritenuto in passato, in pratica senza differenza di genere.

Una differenza di genere invece si rileva sulle manifestazioni cliniche per cui si è parlato di spondiloartrite femminile. Que-

sta forma è più frequentemente entesitica e nella forma assiale colpisce più spesso il rachide cervicale. L'astenia è più frequente nelle donne. Sia uomini che donne hanno spesso associata una psoriasi o una malattia infiammatoria intestinale, non necessariamente una franca IBD.

La moderna classificazione comprende:

- ▶ la classica spondilite anchilopoietica o spondiloentesoartrite assiale radiografica,

per distinguerla da

- ▶ spondiloentesoartrite non radiografica (perché non evidenziabile con la radiografia tradizionale ma eventualmente solo con la RMN del bacino),

e dalle forme di

- ▶ spondiloentesoartrite prevalentemente periferiche
 - ▷ artrite psoriasica;
 - ▷ spondiloentesoartrite enteropatica (collegata a IBD);
 - ▷ spondiloentesoartrite reattiva;
 - ▷ spondiloentesoartriti indifferenziate.

Le spondiloentesoartriti prevalentemente periferiche sono talora indistinguibili dall'artrite reumatoide sieronegativa. In genere la differenza viene fatta soprattutto per il prevalente interessamento entesitico delle spondiloartriti periferiche.

Le spondiloentesoartriti possono es-

sere riconosciute utilizzando alcuni criteri diagnostici.

Soprattutto la storia di lombalgia infiammatoria in particolare se suffragata dalla positività per l'HLA-B27.

Si parla di lombalgia infiammatoria nei soggetti giovani (15-45 anni) quando il dolore lombare ha un esordio insidioso, dura da almeno 3 mesi, tende a comparire di notte e ad attenuarsi durante l'attività fisica, spesso ha una buona risposta alla terapia con FANS.

Oltre alla lombalgia con caratteri infiammatori e alla positività dell'HLA-B27 concorrono alla diagnosi almeno 2 dei seguenti criteri:

- ▶ anamnesi familiare per spondiloartrite (le donne hanno il doppio della probabilità di trasmettere la malattia ai figli rispetto ai maschi indipendentemente dall'HLA-B27);
- ▶ artrite;
- ▶ psoriasi;
- ▶ malattia infiammatoria cronica intestinale;
- ▶ uveite;
- ▶ proteina C-reattiva (PCR) elevata;
- ▶ dattilite;
- ▶ infiammazione del tendine d'Achille;
- ▶ risposta ai FANS.

Importante il quadro radiologico con sacro-ileite alla radiografia tradizionale o alla RMN.



Il medico che affronta una paziente con sintomatologia dolorosa diffusa, in particolare a livello di glutei o di trocanteri, ma anche con cervicalgie, cefalea, disturbi intestinali, senza immagini radiologiche specifiche per una spondiloartrite (Rx-tradizionale ma anche RMN con aspetti dubbi per entesite), magari con PCR normale, si trova in difficoltà a escludere una diagnosi di fibromialgia. Anche la storia familiare spesso non è così chiara salvo il riscontro della positività per HLA-B27.

Quando si parla di fibromialgia si intende una patologia caratterizzata da dolore cronico diffuso (almeno da tre mesi) di una certa intensità senza patologia infiammatoria periferica che giustifichi i dolori. Il dolore non giustificato da una causa periferica di dolore (infiammatoria, traumatica, neoplastica), definito come dolore nocicettivo o da una causa neurologica, viene definito come dolore nociplastico, dovuto al malfunzionamento dei centri del sistema nervoso centrale deputati alla codifica delle sensazioni negative originate in periferia, sensazioni che normalmente non darebbero origine a disturbi significativi. Attualmente non si usano più i cosiddetti *tender point* ma si fa riferimento a una indagine anamnestica riguardante dolore, disturbi del sonno, astenia, turbe della capacità di concentrazione (“nebbia fibromialgica”) caratteristiche della sindrome da sensibilizzazione centrale che comprende anche sintomi come dismenorrea, emicrania o cefalea tensiva cronica, sindrome dell’intestino irritabile.

Quindi si pone la necessità di distinguere tra spondiloentesoartrite e fibromialgia. La polientesite è una caratteristica della spondiloentesoartrite e la diagnosi può riuscire facile se nella storia o all’esame obiettivo compaiono fenomeni artritici, te-



nosinovitici (sindrome del tunnel carpale e/o dita a scatto) o dattilici, se l’entesite riguarda il tendine d’Achille con gonfiore rilevabile (le altre numerose entesiti non danno segni clinici rilevabili). Naturalmente una PCR aumentata orienta verso una diagnosi di polientesite. La storia di psoriasi (personale o familiare) invece non è sufficiente e spesso complica la diagnosi. Le “entesopatie” possono avere cause diverse dalla malattia reumatica infiammatoria, come obesità (con sindrome metabolica), microtraumi ripetuti nel tempo (come l’epicondilite), particolari posture, o anche la sindrome da iperlassità familiare. Naturalmente, per complicare il procedimento diagnostico con conseguenti indicazioni terapeutiche, queste situazioni possono anche essere un fattore scatenante per entesiti infiammatorie in pazienti con spondiloentesoartrite.

Le tecniche di *imaging* possono essere di aiuto, ma fino a un certo punto. In particolare l’ecografia (*B-mode* e *power doppler* - PD) evidenzia disomogeneità strutturale (ipoecogenicità e ispessimento dell’entesi) ed erosioni inserzionali oltre che una ipervascolarità al PD. Si formano infine degli entesofiti o speroni (sono la conseguenza e non la causa del dolore entesitico). Alcuni

di questi aspetti possono essere evidenziati in soggetti con psoriasi anche se asintomatici e meno probabilmente nei soggetti sani: ne consegue una ridotta specificità di queste alterazioni delle “entesi”. Le borse circostanti possono essere infiammate (con versamento liquido).

La RMN può documentare un “edema osseo” (ipointenso in T1 e iperintenso in T2) nella sede di inserzione dell’entesi specie nelle fasi iniziali quando l’entesi non è ancora infiammata (l’infiammazione infatti spesso inizia nell’osso): se molto esteso e se l’entesi è di dimensioni normali è suggestivo per diagnosi di entesite infiammatoria. Purtroppo questo aspetto è descritto solo nel 50% dei casi di entesite.

In conclusione, la diagnosi differenziale tra polientesite nell’ambito di una spondiloentesoartrite e fibromialgia è spesso tutt’altro che agevole specie nella donna anche perché le due patologie talora coesistono. Questo rende più difficile il trattamento perché le polientesiti infiammatorie richiedono una terapia che agisca sul dolore nocicettivo (periferico), quindi con FANS, steroidi anche per via infiltrativa, fino a farmaci biologici, mentre la terapia della fibromialgia (spesso difficile) può beneficiare di farmaci che agiscano sul dolore nociplastico (centrale) come duloxetina, amipriptilina, pregabalin o anche fisioterapia e terapia cognitivo-comportamentale. Se le due patologie coesistono, come si

vede frequentemente, bisognerà associare farmaci che agiscano sul dolore nocicettivo a farmaci che agiscano sul dolore nociplastico, non dimenticando che il dolore nocicettivo può scatenare un dolore nociplastico in persone predisposte specie di sesso femminile.

Bibliografia di riferimento

- D’ANGELO S, BAJOCCHI GL, CAULI A, ET AL. *Malattie infiammatorie articolari e periarticolari*. Reumatismo 2019;71:11-3.
- FRAZIER-MIRONNER A, RICHETTE P. *Enthésite et rhumatisme psoriasique: de la physiopathologie au traitement*. In: KAHN MF, BARDIN T, ORCEL P, ET AL. *L’actualité rhumatologique*. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson, 2021.
- GIORGI V, BAZZICHI L, BATTICCIOTTO A, ET AL. *Fibromyalgia: one year in review 2023*. Clin Exp Rheumatol 2023;41:1205-13.
- KOSEK E, COHEN M, BARON R, ET AL. *Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?* Pain 2016;157:1382-6.
- MACCHIONI PL, SALVARANI C, POSSEMATO N, ET AL. *Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis in patients with psoriatic arthritis, psoriasis, and fibromyalgia syndrome: the ULISSE Study*. J Rheumatol 2019;46:904-12.
- MARCHESONI A, DE MARCO G, MERASHLI M, ET AL. *The problem in differentiation between psoriatic-related polyenthesitis and fibromyalgia*. Rheumatology (Oxford) 2017;57:32-40.
- ORA J, PERTUISSET F. *La spondyloarthrite féminine*. In KAHN MF, BARDIN T, MEYER O, ET AL. *L’actualité rhumatologique*. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson, 2015.
- ZEITOUN D, MAILLET J, LARÉDO JD. *L’échographie peut-elle différencier les enthesopathies dégénératives et rhumatismales?* In: KAHN MF, BARDIN T, ORCEL P, ET AL. *L’actualité rhumatologique*. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson, 2021.

DI PROSSIMA PUBBLICAZIONE

DISTURBI RESPIRATORI DURANTE IL SONNO

Dalla diagnosi
al trattamento

a cura di
Giuseppe Insalaco, Palermo



I **Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS)** e le apnee ostruttive nel sonno (OSA) hanno ottenuto l'attenzione non solo dei medici e dei pazienti, ma anche delle Istituzioni, per la loro elevata incidenza.

I **DRS** frequentemente si associano ad alterata qualità del sonno, ridotta qualità della vita e delle funzioni neurocognitive.

Il **Manuale**, rivolto al personale medico e non, tratta i principali aspetti riguardanti i **DRS**: dalla fisiologia e fisiopatologia alla respirazione nel sonno, approfondendo le diverse metodologie diagnostiche, i principali quadri clinici, nonché il loro impatto sociale, sia sotto il profilo terapeutico sia gestionale, con capitoli dedicati alla formulazione di un PDTA e alle esperienze dei pazienti.

Quam artem exerceat?

Il contributo del medico competente nella diagnosi e *follow-up* dei lavoratori affetti da disturbi respiratori nel sonno

Paola Mason

Che il contributo dell'attività di lavoro rispetto all'insorgenza di una malattia in un paziente fosse sempre meritevole di essere considerato ce lo insegnò Bernardino Ramazzini nel 1700. Egli, infatti, nel suo *De morbis artificum diatriba*, sollecitava i medici del tempo ad aggiungere alle domande anamnestiche ippocratiche anche quella relativa all'*ars* esercitata ritenendola una possibile fonte di alterazione della salute dei lavoratori.

Nel tempo, la figura del medico del lavoro si è evoluta profondamente, passando da "medico competente [...] certificatore del grado di resistenza dei lavoratori all'azione di agenti nocivi" (secondo quanto indicato dal Regio Decreto del 24 aprile del 1927) a "consulente globale" in tema di salute e sicurezza, sia per i lavoratori e le lavoratrici che per i datori di lavoro.

A partire dagli anni Novanta il concetto di "sorveglianza sanitaria dei lavoratori" ha iniziato a rappresentare uno strumento finalizzato al mantenimento della salute del lavoratore e alla sua protezione, anche

attraverso la valutazione dell'esposizione a specifici rischi (per esempio, agenti chimici, lavoro a turni, stress, etc.) e degli eventuali effetti biologici precoci.

Secondo il D.Lgs. 81/2008 (*alias* "Testo Unico") all'art. 25, il medico competente (ovvero il medico che coopera con il datore di lavoro ai fini della valutazione dei rischi ed è nominato dallo stesso per effettuare la sorveglianza sanitaria) "collabora con il datore di lavoro e con il servizio di prevenzione e protezione alla valutazione dei rischi, anche ai fini della programmazione, ove necessario, della sorveglianza sanitaria, alla predisposizione della attuazione delle misure per la tutela della salute e della integrità psico-fisica dei lavoratori, all'attività di formazione e informazione nei confronti dei lavoratori, per la parte di competenza [...] Collabora inoltre alla attuazione e valorizzazione di programmi volontari di promozione della salute, secondo i principi della responsabilità sociale".

In questa cornice normativa che cerca di valorizzare gli interventi di prevenzione primaria (per esempio, abolizione del rischio all'origine) e secondaria (per esempio, diagnosi precoce) si è inserito poi an-

che l'approccio del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) che nel 2011 ha lanciato la strategia "Total Worker Health", anch'essa basata sull'integrazione della prevenzione e della promozione della salute sul posto di lavoro.

È in tale contesto che si dirige verso una presa in carico, non solo in termini preventivi, ma anche di promozione della salute, che il medico competente risulta uno degli attori protagonisti, sia per supportare la diagnosi sia per garantire un buon *follow-up* dei pazienti con disturbi respiratori del sonno (DRS).

Il medico competente ha infatti l'opportunità di visitare, e i lavoratori esposti a rischi lavorativi non se ne possono esimere, non solo coloro che iniziano una nuova attività lavorativa, o hanno in previsione un cambio di mansione, ma anche, periodicamente, tutta la coorte di esposti a rischi di un'azienda, spesso essendo l'unico costante custode dell'evoluzione della loro salute nel tempo.

È noto che i DRS influenzano pressoché tutti gli aspetti della sfera sanitaria, mostrando una biunivocità con le condizioni di salute: essi contribuiscono allo sviluppo o all'aggravamento di molte patologie, così come molte malattie, in particolare neurologiche, metaboliche, cardiovascolari e respiratorie, causano DRS.

Le conseguenze della sottodiagnosi dei DRS impattano sulla persona, sulla società e, non da ultimo, sulle aziende, in termini di salute ma anche di costi sociali e produttività.

Per tale ragione è fondamentale venga garantita da un lato una diagnosi precoce da parte di chi svolge prevenzione secondaria (per esempio, il medico competente), ma siano dall'altro forniti ai lavoratori e alle lavoratrici gli strumenti necessari per



sharifmaksunov

gestire i DRS in relazione ai rischi presenti in ambiente di lavoro.

Le apnee ostruttive nel sonno (OSA) sono i DRS più noti e più comuni. Nei lavoratori affetti da OSA, come conseguenza dell'ipossiemia intermittente, delle variazioni di pressione intratoracica e dei ripetuti *arousal*, si manifestano un'attivazione del sistema simpatico e delle cascate infiammatorie, la comparsa di disfunzione endoteliale e di ipercoagulabilità, alterazioni del metabolismo lipidico, nonché l'amplificarsi dei meccanismi dello stress ossidativo e dell'insulino-resistenza. Per tali ragioni, questi soggetti presentano un rischio elevato di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e metaboliche, che vanno attentamente monitorate in termini di diagnosi precoce anche da parte del medico competente.

Peraltro, durante il giorno i lavoratori potranno lamentare una eccessiva sonnolenza, a causa della cattiva qualità del sonno che è frammentato dai continui micro-risvegli e privato degli stadi più profondi e quindi più ristoratori. Sia l'eccessiva sonnolenza diurna che i danni cerebrovascolari inducono a loro volta effetti negativi sulle funzioni neurocognitive, in particolare su quelle mnesiche e attentive, nonché

sulle capacità esecutive e sulle funzioni neuro-cognitive globali.

Mansioni a elevato rischio infortunistico sono di certo poco confacenti per pazienti affetti da OSA non diagnosticati e non adeguatamente trattati, in particolare quelle per le quali (mansioni) la componente attentiva e di responsabilità siano elevate, per esempio professioni sanitarie, attività in quota, mansioni che prevedano l'impiego di gas tossici o la guida di mezzi, per citare le più frequenti.

Lo *screening* dei DRS dovrebbe essere inserito nelle attività di sorveglianza sanitaria del medico competente per lavoratori a rischio, tanto più che non richiede un significativo impegno di tempo, a beneficio dei lavoratori e delle lavoratrici e dell'impresa, vista la stretta correlazione esistente fra sonnolenza e *performance* lavorativa e quindi rischio di incidenti e/o infortuni.

Pur riconoscendo che la valutazione della sonnolenza è una procedura complessa, in quanto coinvolge un fenomeno mul-

tidimensionale per il quale non esiste un *marker* specifico, durante la visita, tuttavia, il medico competente deve saper individuare quei lavoratori a rischio di alterazione del ciclo sonno-veglia, o che già presentano un quadro di eccessiva sonnolenza diurna (possibilmente valutata mediante scala Epworth), tenendo conto che il lavoratore spesso non è consapevole del suo grado di sonnolenza e che le caratteristiche dell'organizzazione del lavoro potrebbero favorire l'insorgenza. Da non trascurare, inoltre, il ruolo delle comorbilità nel promuovere l'insorgenza di OSA, nonché l'importanza degli stili di vita individuali nel causare sonnolenza patologica: il lavoratore potrebbe non dormire il numero di ore di cui avrebbe bisogno, in modo volontario e continuativo, per motivi diversi, quali attività sociali e aspetti ludici.

Un semplice strumento di *screening* atto a evidenziare disturbi della vigilanza è rappresentato dal questionario predisposto specificamente per il medico compe-



tente in collaborazione con l'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)¹.

Tale questionario considera sinteticamente le caratteristiche fisiologiche individuali riguardo al sonno (durata, qualità e caratteristiche del sonno attuale); segni e sintomi evocativi di un disturbo del respiro nel sonno; presenza di sonnolenza diurna o di colpi di sonno; presenza di patologie che possono causare disturbi della vigilanza; assunzione di farmaci e altre sostanze psicoattive; esposizione professionale a neurotossici; caratteristiche del lavoro a turni e notturno. Anche se un po' datato (2008) esso è uno strumento esplorativo e conoscitivo molto importante al fine di acquisire utili elementi per discriminare i lavoratori che non presentano disturbi della vigilanza da quelli che necessitano o di un controllo periodico più ravvicinato o di prescrizioni o limitazioni temporanee alla loro idoneità alla mansione, magari anche nell'attesa di un approfondimento specialistico presso i Centri con *expertise* riconosciuto nei DRS.

La terapia con pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) è il trattamento principale dell'OSA ed è nota migliorare significativamente la sonnolenza sia oggettiva che soggettiva nei pazienti affetti da OSA. Coerentemente con questi risultati, l'uso della CPAP sembra migliorare le prestazioni lavorative nei pazienti con OSA. Ulfberg e coll.² hanno valutato 152 pazienti con OSA (AHI > 20) che hanno risposto a quattro domande riguardanti le prestazioni lavorative auto-percepite prima e dopo l'uso della CPAP. Dopo la CPAP, i pazienti avevano significativamente meno probabilità di segnalare difficoltà a concentrarsi su nuovi compiti, ad apprendere nuovi compiti e a svolgere compiti monotoni ($p < 0,01$). Gli autori hanno concluso che "dato che i pazienti con OSA sono motiva-

ti nell'uso della CPAP, i risultati di questo studio in aperto indicano che il trattamento CPAP può essere efficace nel migliorare le prestazioni lavorative soggettive". Risultati simili sono stati ottenuti da Mulgrew e coll.³, che hanno esaminato 33 pazienti con OSA (AHI > 5) che utilizzavano CPAP. In questo studio, nei pazienti trattati con CPAP, ci sono stati miglioramenti significativi nella gestione del tempo (limitato il 26% delle volte vs 9%; $p = 0,001$), le relazioni interpersonali mentali (16% vs 11%, $p < 0,009$) e le dimensioni dell'*output* lavorativo sul questionario sulle limitazioni lavorative. Scharf e coll.⁴ hanno anche studiato 316 pazienti in Ohio, dove hanno visto l'uso della CPAP aumentare la produttività lavorativa soggettiva da 6,8 a 8,4 ($p < 0,001$) (misurata su una scala a 10 punti).

L'attività di sorveglianza sanitaria, che si svolge nella fascia di età in cui la prevalenza dell'OSA è più elevata ed è obbligatoria anche su coloro che non ritengono di avere motivi per recarsi dal medico di Medicina Generale, riveste pertanto un ruolo cardine nell'individuazione precoce della malattia, ma anche nello stimolare, nel corso delle visite mediche periodiche, l'aderenza al trattamento con CPAP.

Nel 2016 (D.M. 3 febbraio 2016), considerato non solo il recepimento dell'antecedente (2014) normativa europea ma in particolare la necessità di assicurare criteri di valutazione omogenea sul territorio nazionale nella valutazione dell'idoneità alla guida di soggetti affetti o sospettati di essere affetti da DRS con apnee ostruttive notturne, sono state emanate delle specifiche indicazioni operative (contenute nella G.U. n. 41 del 19-2-2016). Tali indicazioni, che vedono protagonista il medico monocratico e non il medico competente, sono però relative solo a uno specifico gruppo di

soggetti ovvero i richiedenti rilascio o rinnovo della patente.

Occorre inoltre ricordare che molti lavoratori autonomi a rischio per OSA non sono sottoposti a sorveglianza sanitaria ai sensi del D.Lgs. 81/08, e quindi sfuggono al medico competente con ricadute di salute individuale e pubblica non irrilevanti.

Sarebbe dunque necessario venissero proposte nel nostro Paese ulteriori linee guida e normative specifiche per la prevenzione dei DRS nei luoghi di lavoro e per la promozione dell'igiene del sonno, non solo per quanto riguarda le attività di guida, al fine di rimuovere o almeno ridurre tutti quei fattori di rischio ambientali che è noto possano concorrere all'insorgenza dei DRS e proteggere i lavoratori e la collettività.

Ambienti di lavoro non sufficientemente tutelati in termini di ergonomia delle postazioni di lavoro, microclima, illuminazione e organizzazione del lavoro (per esempio, di turnistica poco compatibile con sani stili di vita, alimentari e del sonno) possono promuovere l'insorgenza dei DRS o inficiare l'esito delle terapie e dei

trattamenti in corso.

In ragione di quanto fin qui sintetizzato, il medico competente è da ritenersi attore protagonista in una sapiente regia di cooperazione con il legislatore, al fine di ottimizzare non solo una diagnosi precoce dei DRS, ma anche di garantire una corretta presa in carico del lavoratore e di monitorare, per quanto di sua competenza, l'aderenza alle terapie e al trattamento ventilatorio.

Bibliografia

- 1) ROSCELLI F, SPAGGIARI MC. *Un questionario sui disturbi del sonno per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori*. G Ital Med Lav Erg 2008;30(Suppl 3):10-8.
- 2) ULFBERG J, JONSSON R, EDLING C. *Improvement of subjective work performance among obstructive sleep apnea patients after treatment with continuous positive airway pressure*. Psychiatry Clin Neurosci 1999; 53:677-9.
- 3) MULGREW AT, FOX N, AYAS NT, RYAN CF. *Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study*. Ann Intern Med 2007;146:157-66.
- 4) SCHARF MB, STOVER R, MCDANNOLD MD, ET AL. *Outcome evaluation of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea*. Am J Ther 1999;6:293-7.

Il ruolo dell'intelligenza artificiale nelle malattie ostruttive del polmone: un vero alleato?

Enrico Gianfagna¹
Mariaenrica Tinè²

Introduzione

Negli ultimi anni l'utilizzo della locuzione "intelligenza artificiale" (IA) è aumentato vertiginosamente. Trattasi di una disciplina recente che negli anni ha fornito un importante contributo al progresso dell'intero settore informatico¹. L'IA studia i fondamenti teorici, le metodologie e le tecniche che consentono di progettare sistemi *hardware* e *software* atti a consentire all'elaboratore elettronico prestazioni che, a un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana. Suo scopo non è quello di replicare tale intelligenza, bensì di riprodurre o emularne alcune funzioni.

Il desiderio di razionalizzare l'intelletto umano e applicarlo a "macchinari" utili allo svolgimento di svariate funzioni ha radici antiche. Negli anni Quaranta, i pionieri dell'IA Warren S. McCulloch e Walter Pitts proposero il primo modello di neuroni artificiali, attingendo alla conoscenza della fisiologia e delle funzioni di base dei neuroni, alla logica proposizionale e alla te-

oria della computabilità di Alan M. Turing. Solo nel 1956, anno del famoso seminario estivo tenutosi presso il Dartmouth College di Hanover nel New Hampshire, la nuova disciplina venne ufficialmente fondata. Da allora le sue applicazioni hanno coinvolto non solo il settore informatico ma anche quello politico, sociale e sanitario. Come in altri ambiti della Medicina vi è un crescente interesse negli strumenti di IA applicabili alla formulazione di modelli predittivi per la gestione delle più frequenti malattie dell'apparato respiratorio. Patologie come l'asma e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che, complessivamente, affliggono una persona su dieci, sono costellate da riacutizzazioni che compromettono significativamente il successivo andamento clinico del paziente e le risorse del sistema sanitario. A oggi, tali eventi restano difficilmente prevedibili, basti pensare che il miglior predittore di riacutizzazione per i pazienti con BPCO risulta l'aver avuto precedenti riacutizzazioni, quasi una tautologia. Nel tentativo di colmare tale esigenza sanitaria ci vengono in aiuto gli algoritmi di IA e, in particolare, del *machine learning*, il cui obiettivo è quello di ottenere modelli predittivi efficaci

¹U.O.C. di Pneumologia, A.O.U. Integrata di Verona
enrico.gianfagna@aovr.veneto.it

²Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova

partendo da un'ampia varietà di dati clinici (Figura 1)².

Intelligenza artificiale nell'asma

L'IA è stata applicata nello *screening*, nel *management*, nella classificazione e nel trattamento dell'asma. La maggior parte degli studi a oggi disponibili applica sistemi di analisi dei dati per la diagnosi e classificazione dei soggetti con asma bronchiale. Particolarmente efficace appare l'utilizzo di dispositivi elettronici indossabili che, addestrati a riconoscere i diversi *pattern* respiratori, consentono di identificare precocemente i sibili che, segnalati sul proprio *smartphone*, allertano il clinico e consentono il pronto intervento anche in pazienti che sottostimano i propri sintomi. Anche i dati derivanti dall'oscillometria e dalla capnografia, applicate su larga scala, sono stati utilizzati per integrare algoritmi di *screening* per i soggetti con asma bronchiale. L'elaborazione di dati clinico/funzionali standard e di dati genetici/metabolici sembra aiutare nella fenotipizzazione.

Davvero impressionanti sono i risultati di uno studio che, integrando le informazioni relative alle ricerche *online* effettuate dai soggetti, ai *topic* discussi sui *social net-*

work e alle condizioni ambientali ha predetto il 70% degli accessi in Pronto Soccorso per riacutizzazione di asma bronchiale.

L'applicazione di strategie generative potrebbe rivelarsi preziosa nel *management* del paziente con asma grave e con comorbidità *Th2 relate*. Un recente studio ha analizzato i dati derivanti dall'efficacia dei principali biologici nel trattamento della rinosinusite cronica con poliposi e, attraverso la definizione di algoritmi decisionali e *flow-chart* piramidali, si è dimostrato efficace nell'identificazione dei pazienti potenzialmente refrattari. Modelli predittivi ottenuti da metodi di *machine learning* sono risultati in grado di individuare i pazienti con elevata probabilità di allergia a FANS, esofagite eosinofila e dermatite atopica. Nei bambini in età prescolare, per i quali è particolarmente complesso classificare la malattia, l'integrazione di 9 *item* – dati anagrafici, clinici ed ematochimici – tramite un algoritmo di *support vector machine* consente di distinguere bambini con asma allergico e non allergico³.

Intelligenza artificiale in BPCO

Diaz e coll., in un'analisi secondaria della coorte prospettica multicentrica del

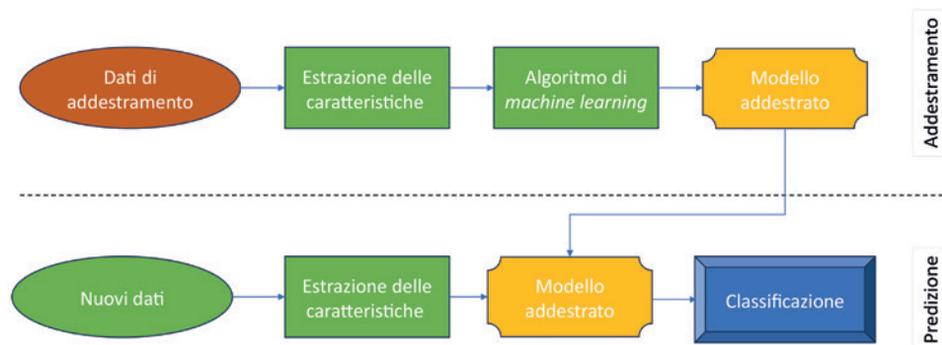
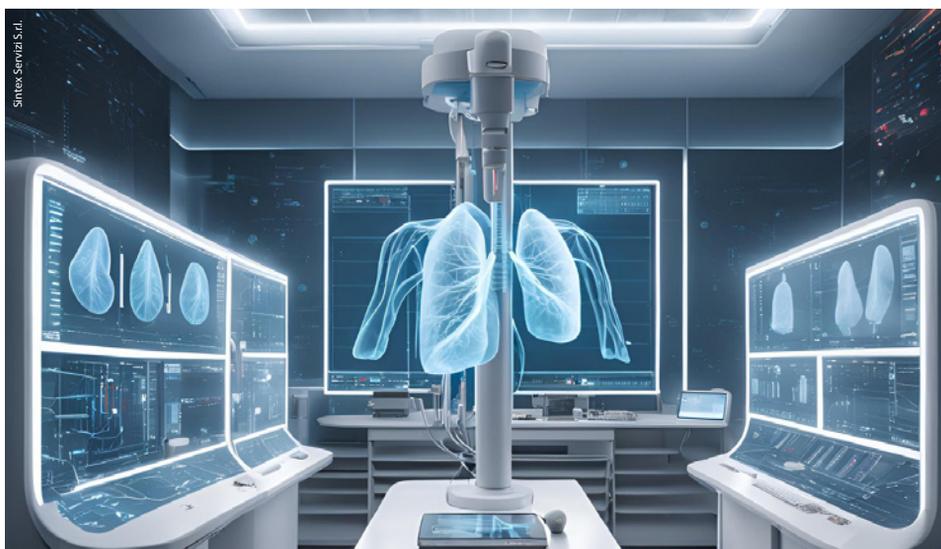


Figura 1. Processo di *data mining* ovvero di estrazione complessa di informazioni implicite dai dati (mod. da Exarchos KP et al.)².



COPDgene study, hanno applicato l'IA alle tomografie computerizzate (TC) per valutare la presenza e l'estensione di bronchiectasie, intese come aumentato rapporto via aerea/bronco. L'analisi condotta ha rivelato una forte associazione tra le bronchiectasie così identificate e il rischio di riacutizzazione a 2 anni nei 1.834 pazienti con BPCO oggetto di studio⁴. Nell'ambito delle bronchiectasie, inoltre, l'IA si è rivelata in grado di distinguere, sulla base del quadro TC, malattia da micobatteri tubercolari e non, con un'accuratezza dell'85% e potrebbe supportare lo sviluppo di nuovi farmaci contro ceppi particolarmente complessi da eradicare, come *Mycobacterium abscessus*.

Scandagliando i dati dei registri sanitari elettronici, metodi di *deep learning* possono aiutarci a definire il rischio di riospedalizzazione in pazienti ricoverati per riacutizzazione di asma e BPCO. L'applicazione di diversi algoritmi può predire anche mortalità e rapidità di declino funzionale in questi pazienti. Tuttavia, se confrontati con progressi *score* di gravità di malattia, quali

l'indice BODE, questi algoritmi non mostrano vantaggi specifici, né in termini di sensibilità né in termini di specificità. Gli studi condotti, inoltre, considerano molteplici variabili con conseguente notevole eterogeneità e comprendono un numero incontrollabile di *missing data*, il cui peso è difficilmente valutabile ma potrebbe spiegare il fatto che, laddove si è tentata una validazione esterna, non è stato possibile generalizzare gli algoritmi sviluppati dall'IA⁵.

Discussione

“Intelligenza artificiale utile, il vero rischio è pensare che possa risolvere tutto”, così esordiva Fabio Carducci in un articolo de *Il Sole 24 Ore*⁶.

In letteratura emergono, da una parte, molteplici spunti di applicazione degli strumenti di IA, potenzialmente risolutivi nella prevenzione primaria e secondaria delle riacutizzazioni nei pazienti con patologie ostruttive, dall'altra parte appare chiaro il limite, del tutto “artificiale”, di tali strumenti. Questo limite dipende dalla qualità del dato che viene immesso, ovve-

ro dalla sistematicità e ripetitività con cui medici e ricercatori inseriscono gli *input* nell'elaboratore.

Gli *output* derivati da dati scadenti possono produrre modelli predittivi fuorvianti e inapplicabili, la cui valutazione fortunatamente dipende ancora dal clinico. Risulta auspicabile, alla luce dell'eterogeneità dei dati forniti dagli studi sopracitati, che le tecnologie intelligenti siano applicate secondo regole concordate a livello multicentrico e, possibilmente, delineate da *team* multidisciplinari.

D'altro canto, le innumerevoli potenzialità dell'"intelligenza clinica artificiale", priva di umane distrazioni quali emotività e stanchezza e quindi sostanzialmente scevra da "errore" oltre che costantemente aggiornata, sono senz'altro stimolanti in ambito medico. Così come sta accadendo in molti altri settori, appare ogni giorno più netta l'intenzione di incorporare modelli e algoritmi predittivi anche alla quotidiana pratica clinica. Risulterebbe anacronistico e controproducente tentare di contrastare questa tendenza ma è bene ricordare che l'IA può fornire utili strumenti diagnostici

ma resta al medico il compito di formulare il giudizio finale.

D'altra parte, quale paziente si affiderebbe a un computer?

Bibliografia

- 1) AMIGONI F, SCHIAFFONATI V, SOMALVICO M. *Intelligenza artificiale*. [https://www.treccani.it/enciclopedia/intelligenza-artificiale_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/intelligenza-artificiale_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)
- 2) EXARCHOS KP, BELTSIOU M, VOTTI CA, KOSTIKAS K. *Artificial intelligence techniques in asthma: a systematic review and critical appraisal of the existing literature*. *Eur Respir J* 2020;56:2000521.
- 3) MANIACI A, SAIBENE AM, CALVO-HENRIQUEZ C, ET AL. *Is generative pre-trained transformer artificial intelligence (Chat-GPT) a reliable tool for guidelines synthesis? A preliminary evaluation for biologic CRSwNP therapy*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024; 281:2167-73.
- 4) DÍAZ AA, NARDELLI P, WANG W, ET AL. *Artificial intelligence-based CT assessment of bronchiectasis: the COPD Gene study*. *Radiology* 2023;307:e221109.
- 5) SMITH LA, OAKDEN-RAYNER L, BIRD A, ET AL. *Machine learning and deep learning predictive models for long-term prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Digit Health* 2023;5:e872-8.
- 6) CARDUCCI F. *Intelligenza artificiale utile, il vero rischio è pensare che possa risolvere tutto*. *IlSole24ore.com* 3 aprile 2023. <https://www.ilsole24ore.com/art/intelligenza-artificiale-utile-vero-rischio-e-pensare-che-possa-risolvere-tutto-AEG2OcCD>

I supporti respiratori non invasivi nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta nelle polmoniti gravi

Sergio Spina

L'insufficienza respiratoria acuta (IRA), ipossiémica e globale, rappresenta un momento critico nell'evoluzione di patologie quali l'edema polmonare acuto, la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) riacutizzata e le interstiziopatie. Nella sua patogenesi un ruolo di rilievo è quello delle polmoniti gravi, a eziologia batterica, virale, micotica, con estensione del danno parenchimale e severa compromissione degli scambi gassosi; inoltre, a rendere più complesso il quadro clinico generale possono esservi concomitanti comorbilità, siano esse malattie respiratorie croniche (asma bronchiale, BPCO, bronchiectasie, sindrome obesità-ipoventilazione - OHS, apnee ostruttive nel sonno - OSA, interstiziopatie), di altri organi o metaboliche (cardiopatía ischemica, diabete mellito, insufficienza renale, patologie ematologiche e del sistema immunitario). Negli ultimi anni, tra le cause di IRA ha poi assunto una posizione di rilievo la polmonite da SARS-CoV-2, la quale ha evidenziato, in misura ancora maggiore, la necessità di un intervento rapido, con la scelta tempestiva del supporto adeguato, in grado di

garantire il flusso di ossigeno necessario per consentire alla terapia farmacologica di limitare la replicazione virale e contenere la risposta infiammatoria, discorso, questo, che va esteso a tutte le polmoniti, a eziologia batterica o virale, con quadro clinico severo e insufficienza respiratoria (ipossiémica o globale) grave.

La ventilazione meccanica invasiva (VMI) e i supporti respiratori non invasivi (SRNI) quali la ventilazione meccanica non invasiva (NIV), la pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) e la terapia con alti flussi (*high flow therapy*) sono metodiche che hanno modificato il trattamento e la prognosi dell'IRA, con l'utilizzo dei SRNI in *setting* non intensivi, che mostrano dati di efficacia, anche connessi alla riduzione del ricorso alla VMI e alle potenziali complicanze a essa collegate.

L'approccio, sia in area intensiva/subintensiva che nei reparti di degenza ordinaria, è incentrato dunque sul precoce utilizzo del supporto non invasivo adeguato.

Valutando i lavori scientifici effettuati negli anni (con attenzione particolare a una metanalisi del 2022), viene dimostrato un vantaggio di NIV e CPAP sugli alti flussi nel ridurre la necessità di intubazione,

anche se la maggior parte dei dati deriva da studi osservazionali eterogenei in termini di severità iniziale della malattia e di *setting*, lasciando pertanto aperta la discussione, che si estende anche al *timing* dell'eventuale intubazione, in considerazione anche del rapporto rischio/beneficio tra *patient self inflicted lung injury* (P-SILI) e il danno polmonare indotto da ventilazione (VILI). Vi sono altresì evidenze anche sull'efficacia della cannula nasale ad alto flusso (*high flow nasal cannula* - HFNC), grazie agli effetti fisiologici che vanno ricondotti per un versante al rilascio di flussi elevati di gas (*wash out* dello spazio morto naso-faringeo, riduzione delle resistenze delle alte vie respiratorie, generazione di una PEEP), per l'altro versante alla *clearance* muco-ciliare e al maggiore comfort legato alla metodica (Tabella 1). Queste caratteristiche, così come la versatilità della metodica, hanno consentito alla HFNC la diffusione sia in ambienti intensivi/semitensivi che nei reparti di degenza, andando ad alternarsi o sostituendosi ad altre

modalità di supporto ventilatorio, quando queste non sono indicate oppure risultano non praticabili. L'indice ROX (che esprime il rapporto tra pulsossimetria, frazione inspirata di ossigeno e frequenza respiratoria) è proposto come uno degli indicatori sull'efficacia del trattamento, misurato per la durata di 6 ore, alla distanza di 6-12 ore dall'inizio della terapia e l'intervallo entro il quale si può prevedere il successo del trattamento è compreso nel *range* 4,5-5,4.

Nei pazienti in respiro spontaneo o trattati con NIV, uno dei problemi è quello dell'elevato *drive* respiratorio che rende impossibile mantenere un adeguato volume corrente, comporta grandi variazioni di pressione transpolmonare dinamica, che risente delle elevate variazioni di pressione esofagea, generate dagli sforzi del paziente. In tal modo si innesca un circolo vizioso che fa ulteriormente peggiorare la meccanica respiratoria, provocato dalla ridotta *compliance* e che a sua volta porta a un peggioramento degli scambi gassosi, con aumento del lavoro respiratorio.

Principali vantaggi HFNC vs NIV/CPAP

Facilità di gestione e minor necessità di competenze tecniche

Minor rischio di lesioni da decubito sul volto

Ottimale umidificazione e riscaldamento dei gas

Migliore *compliance* legata anche alla capacità di bere, mangiare, comunicare

Stabilità della naso-cannula vs posizionamento di maschere/casco

Migliore tolleranza (specie nei pazienti claustrofobici)

Assenza di asincronie legate alla presenza di perdite

Principali svantaggi HFNC vs NIV/CPAP

Generazione di una lieve PEEP, non quantificabile

Non è in grado di garantire un supporto respiratorio in termini di volume tidale e ventilazione alveolare al pari della ventilazione meccanica e alla NIV

Tabella 1. Principali vantaggi e svantaggi dell'uso della HFNC rispetto all'uso di NIV e CPAP (Renda et al.).

I *trial* che hanno confrontato NIV, CPAP e HFNC hanno evidenziato che la NIV è l'unico dispositivo che riduce in maniera significativa l'entità degli sforzi inspiratori, paragonata agli altri NIRS, mantenendo costanti valori di pressione transpolmonare dinamica, mediamente al di sotto della soglia di 15 cmH₂O, suggerito (anche se non ancora dimostrato) come limite di sicurezza per evitare il deterioramento del danno polmonare e il potenziale rischio di P-SILI o VILI.

Per NIV e CPAP, inoltre, è stato verificato un miglioramento significativo della qualità dello scambio gassoso, se paragonate all'ossigenoterapia standard; non sono invece dimostrate modifiche significative dei parametri vitali e del *pattern* ventilatorio, confrontando le metodiche.

Vi sono molteplici meccanismi alla base dell'efficacia della NIV nel trattamento dell'IRA secondaria a polmonite, in primo luogo la riduzione del carico di lavoro dei muscoli respiratori, il miglioramento degli scambi gassosi (aspetto questo ancora più evidente nei pazienti affetti da BPCO), poi vi è la dilatazione delle piccole vie aeree con conseguente aumento della ventilazione, che aiuta a prevenire lo sviluppo di atelettasia, infine, prevenendo la necessità di una eventuale IOT, si riducono la flogosi delle vie aeree e il conseguente edema, connessi alla VMI.

Comparando ulteriormente NIV, CPAP e HFNC, quest'ultima mostra vantaggi legati al minor rischio di lesioni da decubito sul volto, una ottimale umidificazione e riscaldamento dei gas, migliore *compliance* del paziente, collegata in parte anche alla capacità di alimentarsi e comunicare; gli svantaggi riguardano la generazione di una lieve PEEP, non quantificabile in modo definito e la mancata capacità di garantire un supporto

respiratorio in termini di volume tidale e ventilazione alveolare.

I dati riguardanti gli effetti benefici della NIV nel trattamento dell'insufficienza respiratoria globale cronica sono acclarati, così come quelli sull'applicazione nella BPCO riacutizzata e nell'edema polmonare acuto. Vi è una discussione in atto sull'efficacia nell'IRA secondaria a polmoniti, una recente metanalisi che analizzava pazienti ricoverati in area intensiva ha mostrato una significativa riduzione della mortalità nei pazienti in terapia con NIV, rispetto a quelli trattati con la sola ossigenoterapia e una riduzione della necessità di IOT, quando la terapia ventilatoria veniva utilizzata nelle fasi precoci (Figure 1 e 2).

La popolazione analizzata includeva anche pazienti affetti da BPCO e l'efficienza della NIV sembra più pronunciata in questi ultimi.

È ormai chiara in ogni caso anche la tollerabilità ed efficacia della HFNC nel trattamento dell'IRA.

L'incremento della concentrazione di ossigeno, generando una pressione positiva nelle vie respiratorie, aumenta il volume teleinspiratorio, diminuisce la resistenza inspiratoria, aumenta la CFR, genera una pressione positiva espiratoria che contribuisce all'espansione del parenchima polmonare con conseguente reclutamento alveolare, l'umidificazione coadiuva e incrementa la *clearance* muco-ciliare. Questi effetti fisiologici suggeriscono che la terapia ha la sua efficacia nel trattamento dell'IRA nelle polmoniti gravi.

L'esperienza ottenuta nella recente pandemia rappresenta una ulteriore conferma dei dati raccolti negli anni precedenti sulla priorità che hanno le strategie di supporto respiratorie non invasive nell'IRA, con l'obiettivo di migliorare le

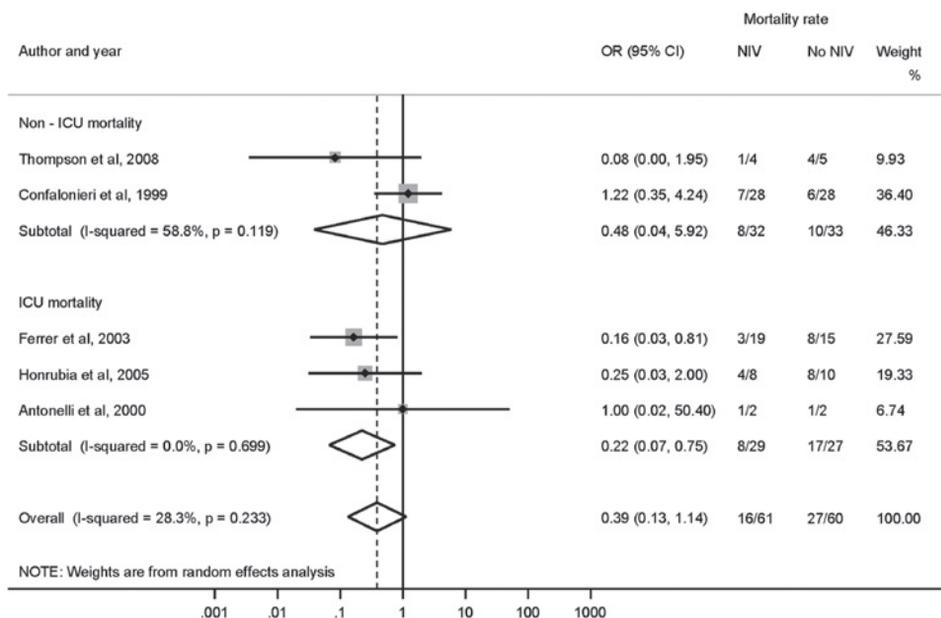


Figura 1. Forest plot degli OR per il tasso di mortalità in Terapia Intensiva e non tra i gruppi di pazienti con NIV e senza NIV utilizzando un modello a effetti casuali. ICU = Unità di Terapia Intensiva; NIV = ventilazione non invasiva; OR = rapporto di probabilità (Ruzsics et al.; © Contenuto pubblicato sotto licenza CC BY-NC-ND 4.0).

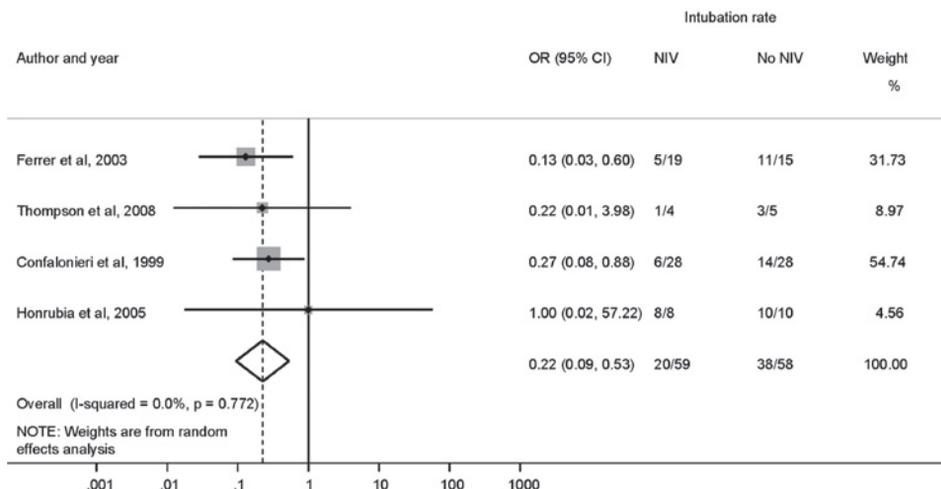


Figura 2. Forest plot degli OR per il tasso di intubazione nel gruppo di pazienti NIV e nel gruppo senza NIV utilizzando un modello a effetti casuali. NIV = ventilazione non invasiva; OR = rapporto di probabilità (Ruzsics et al.; © Contenuto pubblicato sotto licenza CC BY-NC-ND 4.0).

conoscenze sui meccanismi fisiopatologici relativi al danno polmonare provocato dallo sforzo inspiratorio dei pazienti insieme

all'individuazione dell'approccio più adatto, in grado di ottimizzare la ventilazione e la gestione complessiva dei pazienti

affetti da polmonite da diversa eziologia. Al momento le evidenze sulla superiorità, nell'ambito dei SRNI, della NIV rispetto alle altre metodiche sulla riduzione della necessità dell'IOT e della mortalità nell'IRA secondaria a polmonite, sono significative nell'ambito della popolazione ricoverata in terapia intensiva/subintensiva, mentre per i pazienti ricoverati in degenza ordinaria non è attualmente dimostrata.

Bibliografia di riferimento

- PISANI L, BETTI S, BIGLIA C, ET AL. *Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation: a prospective pilot study.* BMC Pulm Med 2020;20:12.
- RENDA T, SCALA R, MARSICO SA, ET AL. *Supporti respiratori non invasivi nell'insufficienza respiratoria acuta: storia dell'arte.* Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:1-9.
- RICARD JD, DIB F, ESPOSITO-FARESE M, ET AL.; for the REVA network. *Comparison of high flow nasal cannula oxygen and conventional oxygen therapy on ventilatory support duration during acute-on-chronic respiratory failure: study protocol of a multicentre, randomised, controlled trial.* The HIGH-FLOW ACRF study. BMJ Open 2018;8:e022983.
- RUZSICS I, MATRAI P, HEGYI P, ET AL. *Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis.* J Infect Public Health 2022;15:349-59.
- WEERAKKODY S, ARINA P, GLENISTER J. *Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research.* Lancet Respir Med 2022;10:199-213.

Difetti congeniti predisponenti i disturbi respiratori nel sonno

**Anna Lo Bue
Adriana Salvaggio
Giuseppe Insalaco**

I difetti congeniti sono un insieme ampio ed eterogeneo di alterazioni dello sviluppo umano che si verificano al momento del concepimento o durante la gravidanza. Essi comprendono malformazioni, disabilità congenite (motorie, sensoriali, cognitive), malattie genetiche. Si può stimare che la loro frequenza complessiva si aggiri intorno al 5-6% dei nati. In molti Paesi, compreso il nostro, rappresentano una delle prime cause di morte al di sotto dei 5 anni di vita.

Le malattie congenite hanno cause molto diverse fra loro: difetti genetici, esposizione ad agenti infettivi, chimici, a farmaci ad azione teratogena¹. I disturbi congeniti sono associati a un rischio più elevato di disturbi respiratori nel sonno (DRS), con manifestazioni di tipo ostruttivo, centrale, e di ipoventilazione, che si manifestano sin dai primi mesi di vita¹. Durante il sonno si ha un aumento della collassabilità delle vie aeree superiori: tra i fattori che influenzano questo rischio di collassabilità vi sono

anomalie craniofacciali, accumulo di grasso nelle vie aeree superiori, ipertrofia delle vie aeree superiori in cui l'infiammazione cronica è un fattore contributivo, tutti elementi che, in proporzioni differenti, si riscontrano nei disturbi congeniti². I DRS non trattati possono portare a un peggioramento delle manifestazioni neurocognitive e comportamentali, oltre che metaboliche, cardiovascolari. Identificare, diagnosticare e trattare tali disturbi può migliorare significativamente la qualità della vita del paziente, prevenire lo sviluppo di comorbidità, prolungarne la sopravvivenza³.

Alcuni difetti congeniti a maggior rischio di DRS

- La craniosinostosi è caratterizzata dalla fusione prematura di una o più suture craniche. L'incidenza è di 1/2.000 nati vivi. Le craniosinostosi sindromiche comprendono Apert, Crouzon, Pfeiffe, Muenke, e Saethre-Chotzen. Dagli studi si stima che il 40-70% di questi bambini ha DRS, in particolare la apnea ostruttiva nel sonno (OSA) causata da una combinazione di anomalie anato-

miche delle vie aeree superiori (stenosi delle coane, macroglossia, laringomalacia, etc.)⁴, nonché da diminuzione del tono muscolare faringeo.

- ▶ La sindrome di Down (DS), trisomia 21, si verifica in 1/650-1000 nati vivi³. Vi è un'alta prevalenza di DRS nei bambini con trisomia 21, di cui l'OSA è la più comune (50-75%); le apnee centrali e l'ipoventilazione notturna sono presenti rispettivamente nel 25 e nel 32% dei soggetti con trisomia 21⁵. Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics raccomandano uno studio del sonno per tutti i bambini con DS entro i 4 anni, indipendentemente dalla presenza dei sintomi⁵. L'alta prevalenza di anomalie anatomiche delle vie aeree superiori, tra cui ipoplasia medio-facciale e mandibolare, rinofaringe stretto, macroglossia, palato arcuato e stretto, ipertrofia linguale, ipertrofia adenotonsillare laringomalacia, aggravate dall'ipotonia generalizzata e da un sistema immunitario immaturo, con rischio di ricorrenti infezioni del tratto respiratorio, sono tutti fattori che predispongono questi bambini all'ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno.
 - ▶ La sindrome di Prader-Willi, malattia genetica che coinvolge il cromosoma 15 e caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie associate a grave ipotonia, *deficit* dell'ormone della crescita e insorgenza di iperfagia che esita nel rischio di obesità patologica durante l'adolescenza. La malattia colpisce 1/25.000 nati con un'alta prevalenza di DRS⁶. I fattori predisponenti sono dismorfismi facciali, ipotonia e obesità. Questi pazienti richiedono monitoraggi nel sonno nelle diverse età⁷ perché
- ▶ l'apnea centrale, più tipica nel neonato, tende a migliorare con l'età, mentre l'OSA e l'ipoventilazione relata al sonno possono svilupparsi con la crescita³.
 - ▶ L'acondroplasia, displasia scheletrica ereditaria con una incidenza di 1/10.000-30.000 nati. I fattori che predispongono i disturbi respiratori, prevalentemente ostruttivi, sono: ipoplasia della faccia mediana, micrognazia e stenosi delle coane, ipertrofia adenotonsillare, macroglossia, diminuzione della mobilità dell'articolazione temporomandibolare e ipotonia. Inoltre, la compressione del tronco encefalico dovuta alla stenosi del forame magno può anche causare un quadro di apnee centrali grave. Le apnee centrali nel sonno (CSA) possono aumentare il rischio di morte improvvisa nei neonati⁸. Si raccomandano valutazioni precoci per DRS con polisonnografia (PSG), in combinazione con *neuroimaging* (MRI), per individuare questi bambini entro i primi mesi di vita⁸.
 - ▶ Le mucopolisaccaridosi (MPS), gruppo eterogeneo di disordini da accumulo lisosomiale⁹. Si verificano in 1/20.000 nati vivi. I DRS sono una manifestazione frequente in tutti i tipi di MPS⁹. È stato suggerito che esista una scarsa correlazione tra i sintomi dell'apnea notturna e la presenza di OSA alla polisonnografia. Pertanto, i pazienti con MPS dovrebbero essere sottoposti a PSG già dalle prime fasi della vita. Nei neonati con ipertrofia adenotonsillare precoce e OSA, le MPS dovrebbero essere subito escluse poiché la deposizione di glicosaminoglicani nel tessuto linfoide è quasi universale in questo gruppo. Le cause sottostanti sono diverse e comprendono anomalie del sistema nervoso centrale

(SNC) (idrocefalo, compressione del midollo spinale), ostruzione delle vie aeree superiori (l'accumulo di glicosaminoglicani GAG può interessare ogni livello del tratto respiratorio), alterazioni scheletriche che causano un *pattern* restrittivo⁹. Le anomalie restrittive e la debolezza diaframmatica possono portare a ipoventilazione anche in assenza di eventi ostruttivi delle vie respiratorie superiori, che appare inizialmente durante il sonno REM, successivamente durante il sonno profondo e, alla fine, in veglia^{9,10}.

- ▶ La sindrome di Pierre Robin, caratterizzata dalla triade di micrognazia, glossoptosi e ostruzione delle vie aeree superiori, con o senza palatoschisi¹¹. L'incidenza è stata stimata in 1 caso per 3.000 nati vivi. A causa delle anomalie craniofacciali di questi pazienti (atresia coanale, laringomalacia, stenosi tracheale) ci sono alti tassi di OSA (47-80%) rispetto alla popolazione pediatrica generale¹². Il CSA e l'ipoventilazione notturna sono meno comuni dell'OSA. Le ostruzioni delle vie aeree possono migliorare con la crescita nel primo anno di vita¹⁰.
- ▶ La malformazione di Arnold Chiari, anomalia strutturale della fossa cranica posteriore che si caratterizza per l'erniazione delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno. Se ne riconoscono tre varianti (malformazione di Chiari tipo I, II, III). La malformazione di Chiari di tipo I (CM-I) è stata associata a OSA e CSA, nonché a ipoventilazione, con una prevalenza variabile nella popolazione pediatrica dal 24 al 70%¹³. I DRS nei pazienti con CM-I possono essere causati da diversi meccanismi tra i quali: idrocefalo, compressione di-

retta dei centri respiratori centrali e/o compressione dei nervi cranici inferiori, retrognazia, macroglossia. Lo *screening* per DRS è prudente in questa popolazione in quanto possono essere un fattore eziologico in complicanze potenzialmente fatali e morte improvvisa¹³, soprattutto se presente idrocefalo¹⁴.

- ▶ Le patologie neuromuscolari, in cui i DRS sono eventi molto comuni con una prevalenza che supera il 40%. Sono descritti eventi ostruttivi durante il sonno con un *pattern* temporale di tipo "bimodale"; una maggiore suscettibilità a presentare eventi ostruttivi nella fase iniziale della malattia combinati o sostituiti da ipoventilazioni nella fase più tardiva della malattia; si possono inoltre evidenziare eventi di tipo centrale associati a respiro periodico di Cheyne Stokes a seguito di un'instabilità del controllo del respiro¹⁵.
- ▶ La fibrosi cistica (CF), malattia cronica, ereditaria, sistemica, caratterizzata da una inefficiente *clearance* delle mucose delle vie aeree che porta a infezioni polmonari ricorrenti. La prevalenza dell'OSA è maggiore nei bambini con CF rispetto alla popolazione pediatrica generale¹⁶. La polisonnografia nei bambini con CF tra 6 mesi e 11 anni rivela una OSA moderata (indice di apnea-ipopnea, AHI ≥ 5) in circa il 46% dei soggetti affetti. I pazienti con CF con DRS, rispetto a quelli senza, hanno inoltre più esacerbazioni infettive polmonari¹⁷.
- ▶ L'ipotiroidismo congenito, in cui si riscontrano CSA, prevalentemente in epoca neonatale, con riduzione all'aumentare dell'età. Sembra che le alterazioni respiratorie del sonno nell'ipotiroidismo congenito siano legate ai

processi di maturazione del cervello in cui gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo importante¹⁸.

Conclusioni

Dall'analisi di ogni disturbo congenito con le proprie caratteristiche strutturali, fisiopatologiche e cliniche, emergono dei punti chiave comuni (Tabella 1).

I sintomi clinici non correlano clinicamente con la gravità dell'OSA
I DRS possono essere un fattore eziologico in complicanze potenzialmente fatali e morte improvvisa
Identificazione e trattamento dei DRS possono prevenire lo sviluppo di sequele e comorbidità, prolungare la sopravvivenza
Nell'ambito dello stesso disordine congenito, nel corso dello sviluppo, si possono riscontrare differenti manifestazioni dei DRS, con componente centrale o ostruttiva diverse in differenti epoche di vita

Tabella 1. Punti comuni nei difetti congeniti.

Lo screening per DRS è auspicabile in questa popolazione in quanto i DRS possono essere un fattore eziologico in complicanze potenzialmente fatali e morte improvvisa. Identificare, diagnosticare e trattare i DRS può migliorare significativamente la qualità della vita del paziente affetto da disturbo congenito, prevenire lo sviluppo di sequele e comorbidità, prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità della vita.

Bibliografia

- 1) EL-MALLAH M, BAILEY E, TRIVEDI M, ET AL. *Pediatric obstructive sleep apnea in high-risk populations: clinical implications.* *Pediatr Ann* 2017;46:e336-9.
- 2) GUILLEMINAULT C, HUANG YS. *From oral facial dysfunction to dysmorphism and the onset of pediatric OSA.* *Sleep Med Rev* 2018;40:203-14.
- 3) DOSIER LBM, VAUGHN BV, FAN Z. *Sleep disorders in childhood neurogenetic disorders.* *Children* 2017;4:82.
- 4) MATHEWS F, SHAFFER AD, GEORG MW, ET AL. *Airway anomalies in patients with craniosynostosis.* *Laryngoscope* 2018;129:2594-602.
- 5) TRUCCO F, CHATWIN M, SEMPLE T, ET AL. *Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome.* *Pediatr Pulmonol* 2018;53:1414-21.
- 6) CANORA A, FRANZESE A, MOZZILLO E, ET AL. *Severe obstructive sleep disorders in Prader-Willi syndrome patients in southern Italy.* *Eur J Pediatr* 2018;177:1367-70.
- 7) KHAYAT A, NARANG I, BIN-HASAN S, ET AL. *Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome.* *Arch Dis Child* 2017;102:634-8.
- 8) TENCONI R, KHIRANI S, AMADDEO A, ET AL. *Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia.* *Am J Med Genet A* 2017;173:868-78.
- 9) RAPOPORT DM, MITCHELL JJ. *Pathophysiology, evaluation, and management of sleep disorders in the mucopolysaccharidoses.* *Mol Genet Metab* 2017;122S:49-54.
- 10) KADITIS AG, ALONSO ALVAREZ ML, BOUDEWYNS A, ET AL. *ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children.* *Eur Respir J* 2017;50:1700985.
- 11) KHAYAT A, BIN-HASSAN S, AL-SALEH S. *Polysomnographic findings in infants with Pierre Robin sequence.* *Ann Thorac Med* 2017;12:25-9.
- 12) AARONSON NL, JABBOUR N. *Can telemetry data obviate the need for sleep studies in Pierre Robin sequence?* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;100:238-41.
- 13) EL-KERSH K, CAVALLAZZI R, FERNANDEZ A, ET AL. *Sleep disordered breathing and magnetic resonance imaging findings in children with chiari malformation type I.* *Pediatr Neurol* 2017;76:95-6.
- 14) FERRÉ Á, POCA MA, DE LA CALZADA MD, ET AL. *Sleep-related breathing disorders in Chiari malformation type 1: a prospective study of 90 patients.* *Sleep* 2017;40.
- 15) LO MAURO A, D'ANGELO MG, ALIVERTI A. *Sleep disordered breathing in duchenne muscular dystrophy.* *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:44.
- 16) ISAIHA A, DAHER A, SHARMA PB, NAQVI K, MITCHELL RB. *Predictors of sleep hypoxemia in children with cystic fibrosis.* *Pediatr Pulmonol* 2019;54:273-9.
- 17) SHAKKOTAI A, O'BRIEN LM, NASR SZ, CHERVIN RD. *Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis.* *Sleep Med Rev* 2018;42:100-10.
- 18) SANTANA-MIRANDA R, MURATA C, BRUNI O, ET AL. *Cyclic alternating pattern in infants with congenital hypothyroidism.* *Brain Dev* 2019;41:66-71.

COVID-19 nelle residenze sanitarie assistenziali: protezione ambientale e vaccinale

Francesca Remelli¹, Caterina Trevisan¹,
Chukwuma Okoye², Alba Malara³

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha colpito maggiormente la popolazione anziana, sia in termini di incidenza che di mortalità. Particolari criticità sono emerse tra gli anziani in residenze sanitarie assistenziali (RSA), in cui sono stati registrati tassi di mortalità notevolmente più alti rispetto a quelli osservati nella popolazione generale. Tale quadro è derivato, da una parte, dal maggior rischio di contagio all'interno delle RSA per fattori ambientali e di poco evitabile prossimità tra gli ospiti, e dall'altra, dall'aumentata vulnerabilità degli anziani istituzionalizzati alle complicanze a breve, medio e lungo termine dell'infezione. L'alta vulnerabilità di questa popolazione è stata determinata soprattutto dall'elevata prevalenza di fragilità e multimorbilità. Infatti, seppur l'età avanzata si sia dimostrata maggiormente associata a decesso nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2, la presenza di patologie croniche (soprattutto

multiple) e la fragilità sono risultate essere nette discriminanti rispetto al decorso più o meno severo di COVID-19.

L'avvento del vaccino anti-SARS-CoV-2 e lo studio GeroCovid Vax

Il corso della pandemia da COVID-19 è stato drammaticamente condizionato dall'introduzione del vaccino anti-SARS-CoV-2, tant'è che si può distinguere una fase pre- e una fase post-vaccino. Gli anziani residenti in RSA sono stati considerati fin dai primi momenti una delle categorie prioritarie da vaccinare. L'effettiva protezione del vaccino in questa popolazione, spesso esclusa dai *trial* clinici, è stata oggetto di iniziale scetticismo, promuovendo l'avvio di iniziative di monitoraggio. A questo scopo, nel 2021, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha supportato GeroCovid Vax¹, uno studio prospettico multicentrico volto a indagare la sicurezza e l'efficacia del vaccino anti-SARS-CoV-2 nella popolazione di anziani residenti in RSA. GeroCovid Vax, promosso dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha coinvolto 3.004 soggetti anzia-

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, caterina.trevisan@unife.it

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

³Fondazione ANASTE Humanitas, Roma

ni residenti in diverse RSA italiane, con un'età media di 83 anni. I partecipanti allo studio sono stati monitorati dal punto di vista clinico nell'anno successivo la somministrazione della prima dose di vaccino. A un sottogruppo di residenti, oltre alla raccolta di dati clinici, sono stati prelevati dei campioni ematici prima della vaccinazione e dopo 2, 6 e 12 mesi per effettuare un monitoraggio sierologico della risposta immunitaria umorale e cellulare.

Fattori associati alla risposta immunitaria in seguito a vaccino anti-SARS-CoV-2

Oltre all'età, molteplici fattori hanno mostrato un impatto rilevante sulla risposta al vaccino anti-SARS-CoV-2 nella popolazione anziana (Figura 1). In età adulta, è noto il ruolo del sesso nel condizionare la risposta umorale e cellulo-mediata ai vaccini, quanto l'incidenza degli effetti avversi, entrambe maggiori nelle donne. Tuttavia, se tali aspetti sesso-specifici siano confermati anche in età geriatrica è ancora largamente discusso, in particolare relativamente al vaccino anti-SARS-CoV-2. In base ai risultati emersi da GeroCovid Vax,

il vaccino sembra avere la stessa efficacia nelle donne e negli uomini, sia in termini di risposta umorale (IgG) che di rischio di re-infezione da SARS-CoV-2. Differenze di sesso però sono emerse rispetto alle condizioni cliniche associate a una più debole risposta anticorpale, tra cui diabete e presenza di *deficit* cognitivi nei soggetti di sesso femminile, nonché malattie cardiovascolari nei residenti di sesso maschile². Come osservato tra gli adulti, invece, le donne sono risultate più esposte a sviluppare effetti avversi locali da vaccino, come dolore, edema, e arrossamento nella zona di iniezione².

È noto come la compresenza di patologie croniche e trattamenti a lungo termine, definenti le condizioni di multimorbilità e polifarmacoterapia, sia comune nell'anziano residente in RSA e si associ a una ridotta efficacia della risposta immunitaria. Già prima dell'avvento della pandemia da COVID-19, infatti, numerosi studi avevano rilevato una maggiore suscettibilità alle infezioni e frequenti alterazioni nella risposta ai vaccini tra gli anziani. Questi fenomeni sono probabilmente dovuti ai processi di immunosenescenza e *inflammaging* legati

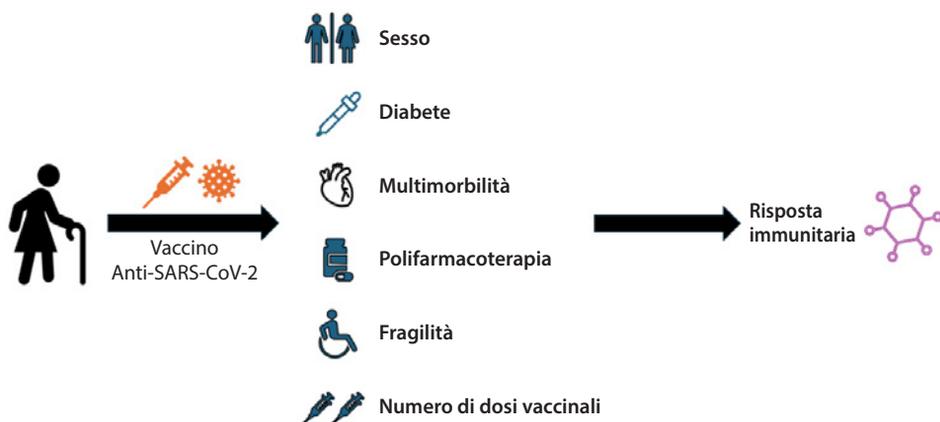


Figura 1. Fattori determinanti la risposta vaccinale negli anziani in residenze sanitarie assistenziali.

all'invecchiamento. Nonostante ciò, i soli cambiamenti età-correlati non sembrano in grado di giustificare pienamente le differenze di risposta immunitaria fra gli anziani, mentre la presenza di patologie croniche e le terapie associate sembrano giocare un ruolo centrale.

L'impatto di condizioni croniche sulla risposta anticorpale al vaccino anti-SARS-CoV-2 è stato confermato anche dai risultati dello studio GeroCovid Vax considerando i residenti affetti diabete mellito di tipo 2. Anziani con diabete, infatti, hanno mostrato una risposta anticorpale ridotta sia a 2 che a 6 mesi dalla prima somministrazione del vaccino anti-SARS-CoV-2 rispetto ai residenti senza diabete. Uno dei meccanismi fisiopatologici sottostanti a questa associazione riguarda la secrezione insulinica, in quanto tale ormone esercita una nota influenza sia nei confronti della risposta immunitaria innata che acquisita, preservando le cellule T. Coerentemente a questa ipotesi, nello studio menzionato, la terapia con insulina sembrava attenuare l'effetto negativo del diabete sulla risposta umorale alla vaccinazione, che risultava invece marcatamente ridotta tra i residenti trattati con farmaci antidiabetici orali¹.

Considerando la polifarmacoterapia, i dati di GeroCovid Vax hanno mostrato che residenti in RSA che assumevano cronicamente 10 o più farmaci al giorno (definiti la condizione di iperpolifarmacoterapia) tendevano a un più rapido declino dei valori anticorpali nel tempo in seguito alla prima dose della vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Questo dato potrebbe essere giustificato da un effetto immunodepressivo diretto di alcune categorie di farmaci, nonché, indirettamente, dalla maggiore complessità e *burden* di malattie croniche dell'anziano con polifarmacoterapia.

Un altro importante fattore condizionante la risposta al vaccino è la presenza di una pregressa infezione da COVID-19. GeroCovid Vax mostra come i residenti di RSA con storia di infezione da SARS-CoV-2 presentino una risposta umorale più marcata al relativo vaccino rispetto ai residenti *naïve*. In particolare, la risposta anticorpale al vaccino è risultata più elevata in coloro con storia di infezione pregressa da oltre 5 mesi prima della vaccinazione.

Nonostante l'interferenza di patologie croniche, farmaci e pregressa infezione sulla risposta umorale alla vaccinazione, la somministrazione della dose *booster* ha dimostrato un ruolo chiave nell'indurre un nuovo aumento dell'immunità umorale e cellulare, soprattutto nel versante T-mediato³.

Effetti avversi del vaccino anti-SARS-CoV-2 negli anziani in RSA

Come menzionato nei paragrafi precedenti, gli anziani ospiti di RSA riportano frequentemente prognosi più infauste rispetto ai residenti in comunità a seguito di diverse condizioni cliniche acute, sia in termini di impatto funzionale che di necessità di ospedalizzazioni, o mortalità. Tale scenario non è inaspettato, considerando che tale popolazione si caratterizza per una maggiore vulnerabilità e complessità clinica. Un aspetto interessante valutato nell'ambito della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 ha riguardato il riscontro di eventuali effetti avversi atipici in seguito alla somministrazione del vaccino. Fra questi, nello studio GeroCovid Vax è stata valutata la possibile insorgenza del *delirium* come effetto avverso atipico della vaccinazione. Il *delirium*, o stato confusionale acuto, identifica un disturbo cognitivo globale a insorgenza acuta con decorso fluttuante e durata transitoria che si manifesta con



alterazioni delle funzioni cognitive. Tale condizione si presenta comunemente in corso di eventi clinici acuti o in seguito all'introduzione o brusca sospensione di farmaci. Nell'ambito dell'infezione da SARS-CoV-2, il *delirium* è emerso come manifestazione atipica di malattia ed è risultato associato a una prognosi sfavorevole del paziente anziano. Dai dati raccolti nella popolazione di anziani in RSA, il vaccino anti-SARS-CoV-2 è apparso associato a una bassa incidenza di *delirium*, che andava ulteriormente riducendosi dalla seconda dose vaccinale in poi. A seguito di una *network analysis*, è inoltre emerso che la mancanza di appetito, il brivido e la febbre erano i sintomi che più si associavano all'insorgenza di *delirium*. Così come osservato nel contesto ospedaliero, anche in RSA gli ospiti che avevano un maggior rischio di sviluppare *delirium* erano coloro che avevano un'età più avanzata, preesistenti disturbi neurocognitivi e sindrome da fragilità, suggerendo quindi un più stretto monitoraggio dopo la vaccinazione

negli anziani con maggiore complessità clinica e funzionale⁴.

Efficacia delle misure preventive ambientali

Sino al 2023, il rischio di epidemia nelle strutture residenziali è dipeso oltre che dal tasso e dalla durata di copertura vaccinale dei residenti, anche dall'implementazione di misure ambientali anti-contagio. A questo proposito, un'analisi dei dati di GeroCovid Vax, da marzo 2021 a giugno 2022, ha considerato fattori tra cui le caratteristiche delle strutture residenziali (per esempio, numero di posti letto, presenza di medici nell'*équipe* di cura), i tassi di vaccinazione del personale di assistenza, l'uso di dispositivi di protezione individuali, la restrizione delle visite, e l'applicazione di misure di quarantena. Tale indagine ha dimostrato che circa il 66% della variabilità nella probabilità di infezione da SARS-CoV-2 era dovuta alle caratteristiche della struttura, mentre il 34% era imputabile alle caratteristiche dei residenti. In particolare,

i programmi vaccinali con dosi di richiamo (tra le caratteristiche legate al residente) e la disponibilità di aree protette per le visite dei familiari (tra le caratteristiche legate alle residenze) risultavano efficaci nel prevenire e limitare la diffusione delle infezioni da SARS-CoV-2 e le loro conseguenze negli anziani che vivono nelle strutture residenziali⁵.

Conclusioni

I residenti in RSA rappresentano una popolazione di anziani vulnerabile, particolarmente colpita durante la pandemia da COVID-19. L'introduzione del vaccino anti-SARS-CoV-2, in aggiunta all'implementazione di specifiche misure ambientali anti-contagio, ha drasticamente cambiato il corso della pandemia e ha dimostrato di essere efficace in termini di risposta anticorpale e cellulosa mediata anche in questa categoria di anziani con fragilità e complessità clinica. Come suggerito da studi di monitoraggio epidemiologico e biomorale, tuttavia, specifici fattori clinici, farmacologici e anamnestici possono avere un'influenza sostanziale sulla risposta vaccinale dell'anziano ospite di RSA.

Di conseguenza, l'inclusione di questa popolazione in studi longitudinali e *trial* clinici risulta essenziale al fine di valutare l'efficacia di interventi preventivi o terapeutici nelle categorie di soggetti più vulnerabili.

Bibliografia

- 1) VIRGILIO E, TREVISAN C, ABBATECOLA A, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Diabetes affects antibody response to SARS-CoV-2 vaccination in older residents of long-term care facilities: data from the GeroCovid Vax study*. *Diabetes Care* 2022;45:2935-42.
- 2) TREVISAN C, RAPARELLI V, MALARA A, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Sex differences in the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in residents of long-term care facilities: insights from the GeroCovid Vax study*. *Intern Emerg Med* 2023;18:1337-47.
- 3) FEDELE G, PALMIERI A, DAMIANO C, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Humoral immunity induced by mRNA COVID-19 vaccines in Nursing Home Residents previously infected with SARS-CoV-2*. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:2577-84.
- 4) OKOYE C, ZAZZARA MB, CEOLIN C, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Delirium incidence and predictors in SARS-CoV-2 vaccinated residents in long-term care facilities (LTCF): insights from the GeroCovid Vax study*. *J Am Med Dir Assoc* 2024;25:105251.
- 5) MALARA A, NOALE M, TREVISAN C, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Efficacy of COVID-19 control measures on post-vaccination outbreak in Italian long term care facilities: implications for policies*. *Front Public Health* 2023;11:1091974.

La breathomica nelle patologie respiratorie croniche: alla ricerca di nuovi biomarcatori

Giulia Scioscia^{1,2}, Fabrizia La Torre¹,
Piera Soccio¹

Introduzione

La Medicina di precisione (MP) rappresenta una delle frontiere più innovative nella gestione delle patologie respiratorie croniche, come l'asma e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). A differenza dell'approccio tradizionale, che si basa su trattamenti standardizzati, la MP mira a personalizzare le terapie, tenendo conto delle specifiche caratteristiche genetiche, molecolari e ambientali di ciascun paziente (tratti trattabili). Un elemento chiave della MP è l'uso dei biomarcatori, molecole misurabili che forniscono indicazioni su specifici processi biologici e sul tipo di infiammazione presente. Nonostante i progressi, la MP nelle malattie respiratorie croniche presenta ancora alcune sfide. La variabilità genetica e ambientale tra i pazienti rende complesso trovare biomarcatori universali e le terapie biologiche sono spesso costose, limitandone l'accesso. Tuttavia, la crescente disponibilità di

strumenti diagnostici avanzati e la ricerca nelle scienze omiche (genomica, metabolomica e proteomica) stanno favorendo una comprensione sempre più profonda delle basi biologiche di queste malattie.

La *breath analysis* e la breathomica

La *breath analysis* (analisi dell'espirsto) è una metodica non invasiva, economica, adatta a tutti i soggetti; inoltre, non richiede la presenza di personale specializzato, è sicura per i pazienti e il personale medico e può essere ripetuta frequentemente. Nonostante tutti questi vantaggi, l'analisi dell'espirsto è ancora poco impiegata come tecnica di routine in campo medico, a causa della scarsa presenza di procedure operative standardizzate. La metabolomica basata sull'analisi del respirsto, anche chiamata breathomica, è una tra le più recenti scienze omiche sviluppate ed è focalizzata sullo studio di *pattern* di composti organici volatili (VOC), presenti nell'espirsto come nuova possibile tecnica di *screening* o di monitoraggio. Le potenzialità di questa disciplina per la diagnosi e il monitoraggio non invasivo delle pato-

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia, giulia.scioscia@unifg.it

² U.O. Malattie Apparato Respiratorio Universitaria, Policlinico di Foggia

logie respiratorie croniche sono messe in evidenza dal crescente numero di studi di settore.

I VOC, prodotti dai processi metabolici che avvengono nell'organismo, variano in base allo stato di salute e possono fornire informazioni preziose sui meccanismi fisiopatologici alla base di malattie come asma e BPCO. Le tecnologie analitiche hanno fatto notevoli progressi, permettendo una misurazione sempre più accurata e rapida dei VOC presenti nell'espirato. L'obiettivo principale della *breathomica* è individuare biomarcatori specifici in grado di caratterizzare diverse condizioni patologiche e predire la risposta ai trattamenti, offrendo così un'alternativa ai metodi diagnostici tradizionali, spesso più invasivi. L'analisi dei VOC nell'aria espirata consente, inoltre, di monitorare l'evoluzione delle malattie respiratorie nel tempo.

Il presupposto sul quale si fonda la nascita della *breathomica* è che ogni patologia è associata ad alterazioni del metabolismo e della fisiologia cellulare che possono promuovere cambiamenti a livello della regolazione genica, dell'espressione proteica e della produzione di metaboliti. Tali alterazioni determinano significative differenze nel *pattern* VOC misurati in differenti distretti corporei, tra cui l'espirato.

L'espirato umano è infatti normalmente costituito da una miscela complessa di azoto (74-79%), argon (1%), ossigeno (15%), anidride carbonica (5%), vapore acqueo e innumerevoli metaboliti gassosi di natura endogena ed esogena. Questi componenti riflettono lo stato metabolico complessivo dell'organismo e sono influenzati da fattori quali età, stile di vita, alimentazione e ambiente. Le alterazioni patologiche possono essere collegate a cambiamenti nel profilo dei VOC e rap-

presentano quindi una preziosa fonte di informazioni diagnostiche¹.

Possiamo distinguere tre fasi chiave dell'espiazione:

- 1) fase I – rappresenta i primi istanti dell'espiazione. Il gas campionato durante questa fase non contiene né CO₂ né VOC endogeni ed è noto come spazio morto anatomico;
- 2) fase II – in questa fase si osserva un rapido aumento della CO₂ e si campiona una miscela gassosa costituita da componenti alveolari e dello spazio morto, definita espirato misto;
- 3) fase III – questa fase, conosciuta come *plateau* alveolare o espiratorio, corrisponde allo svuotamento alveolare, con un minimo aumento della CO₂. È in questa fase che si concentra la porzione più ricca di VOC endogeni ed è questa la fase utile all'analisi dell'espirato. In quest'ultima fase, infatti, si possono ottenere misurazioni precise dei VOC nell'espirato alveolare, che forniranno informazioni critiche sul metabolismo e lo stato infiammatorio (Figura 1).

Le misurazioni dei VOC vengono effettuate con tecniche di campionamento: quella *off-line* GC-MS (gas cromatografia-massa spettrometria) risulta una delle più utilizzate². Nello specifico, il campionamento dell'espirato alveolare avviene tramite respiri multipli, che consentono la raccolta di campioni gassosi su due cartucce adsorbenti. Una cartuccia immagazzina i VOC presenti nell'aria ambientale durante il campionamento, mentre l'altra raccoglie i composti provenienti dal tratto alveolare del respiro del paziente. Questa tecnica permette di distinguere l'impatto dell'ambiente sui VOC del paziente e di migliorare, pertanto, l'accuratezza diagnostica.

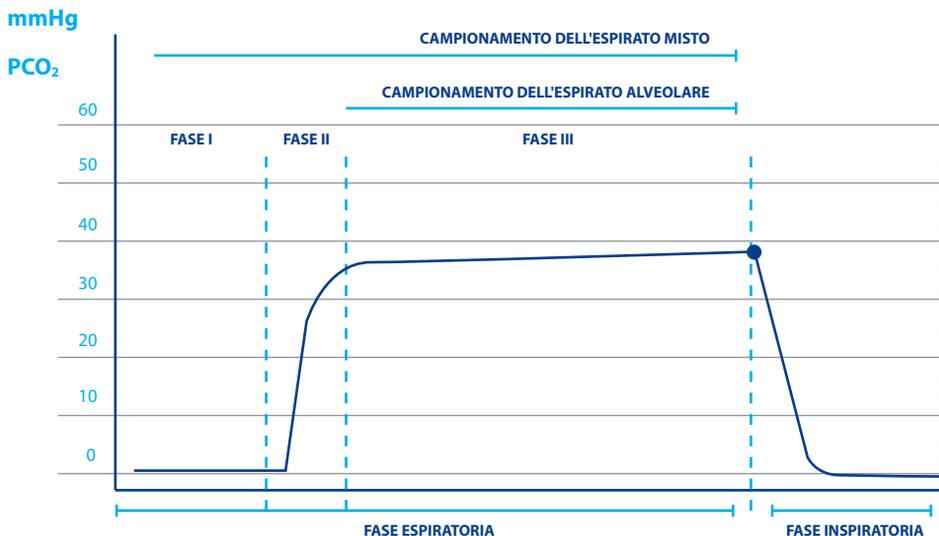


Figura 1. Raccolta e campionamento dell'espriato.

Produzione di VOC nelle patologie respiratorie croniche

Asma

Nell'asma bronchiale, caratterizzato da un'inflammatione cronica delle vie respiratorie, il profilo dei VOC appare significativamente alterato rispetto a quello dei soggetti sani. Studi hanno dimostrato che alcuni VOC, come isoprene, pentano e ossido nitrico (NO), sono spesso presenti a livelli più elevati nei pazienti asmatici. Questo è dovuto in parte all'aumento dello stress ossidativo nelle cellule delle vie respiratorie e alla rottura delle membrane cellulari, che rilascia acidi grassi e altri componenti che contribuiscono alla formazione di VOC³. Nell'asma, lo stress ossidativo gioca un ruolo cruciale nella produzione dei VOC. I radicali liberi e altre specie reattive dell'ossigeno, prodotti in risposta all'inflammatione cronica, contribuiscono all'ossidazione dei lipidi cellulari, generando composti come etanolo e acetone. Il monitoraggio di questi composti potrebbe quindi fornire informazioni sullo

stato ossidativo delle vie aeree, un parametro importante nell'asma, particolarmente nei casi più severi e nei pazienti con scarsa risposta ai corticosteroidi.

BPCO

La produzione di VOC nei pazienti affetti da BPCO è un argomento di grande interesse per la ricerca; nella BPCO, caratterizzata da inflammatione cronica e danno tissutale progressivo delle vie aeree, il profilo dei VOC nell'espriato risulta alterato, e diversi studi hanno suggerito che tali molecole possano agire come potenziali biomarcatori per monitorare la malattia e la risposta al trattamento. Lo stress ossidativo è uno dei principali fattori che contribuisce alla produzione di VOC nella BPCO. La malattia è associata a una produzione elevata di radicali liberi e altre specie reattive dell'ossigeno, che generano danni ossidativi alle membrane cellulari. Questo processo porta alla perossidazione lipidica, che a sua volta produce VOC come etanolo, etanale e isoprene⁴. Il monitoraggio di

questi composti volatili può quindi offrire una misura indiretta del livello di stress ossidativo e della gravità dell'inflammatione nelle vie respiratorie. Diversi studi hanno esplorato l'uso dei VOC come biomarcatori diagnostici e prognostici nella BPCO. Per esempio, è stato descritto come specifici VOC presenti nell'aria esalata possono distinguere i pazienti con BPCO dai soggetti sani con un'accuratezza significativa⁵. Altri composti, come pentano e 2-butanone, risultano particolarmente elevati nei pazienti con BPCO e sembrano essere correlati con la progressione della malattia e con l'intensità dell'inflammatione. L'analisi dei VOC può anche offrire informazioni utili per personalizzare il trattamento della BPCO. Per esempio, livelli più elevati di VOC legati all'inflammatione neutrofila, come toluene e xilene, possono indicare una maggiore attività infiammatoria che richiede trattamenti mirati. Inoltre, il monitoraggio dei VOC nel tempo permette di valutare l'efficacia delle terapie antinfiammatorie o broncodilatatorie, e di ottimizzare la gestione clinica del paziente.

Obiettivi futuri

La misurazione dei VOC esalati offre una prospettiva innovativa e non invasiva per comprendere i meccanismi di infiammazione e stress ossidativo nelle patologie respiratorie croniche. L'identificazione di VOC specifici potrebbe consentire di sviluppare nuovi strumenti per la diagnosi, la prognosi e il monitoraggio dei pazienti, migliorando la qualità della vita, ottimizzando i percorsi terapeutici e riducendo i costi sanitari a lungo termine.

Nonostante il grande potenziale, la breathomica deve ancora affrontare alcune sfide prima di essere adottata su larga scala nella pratica clinica. La standardizzazio-

ne dei protocolli di raccolta e di analisi, ai fini di azzerare l'influenza di fattori esterni come l'alimentazione e l'esposizione ambientale, è essenziale per garantire risultati riproducibili. Inoltre, l'integrazione di modelli di apprendimento automatico è ancora agli inizi e richiede ulteriori sviluppi per migliorare la precisione diagnostica.

Bibliografia

- 1) SMOLINSKA A, HAUSCHILD AC, FIJTEN RR, ET AL. *Current breathomics - a review on data pre-processing techniques and machine learning in metabolomics breath analysis*. J Breath Res 2014;8:027105.
- 2) SAVITO L, SCARLATA S, BIKOV A, ET AL. *Exhaled volatile organic compounds for diagnosis and monitoring of asthma*. World J Clin Cases 2023;11:4996-5013.
- 3) DRAGONIERI S, SCHOT R, MERTENS BJ, ET AL. *An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:856-62.
- 4) LI L, CHEN H, SHI J, ET AL. *Exhaled breath analysis for the discrimination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. J Breath Res 2024;18 046002.
- 5) KUO PH, JHONG YC, KUO TC, ET AL. *A clinical breathomics dataset*. Sci Data 2024;11:203.

L'assistenza al paziente in titolazione di CPAP: elemento chiave per il successo della terapia

Jessica De Bortoli

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è un disturbo cronico caratterizzato da frequenti interruzioni del respiro durante il sonno. La terapia con pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) è il trattamento di elezione per questa patologia. Tuttavia, l'efficacia della CPAP dipende in gran parte da una corretta titolazione e da un'adeguata assistenza al paziente.

La titolazione della CPAP è un processo fondamentale che consiste nell'individuare la pressione d'aria ottimale necessaria a mantenere aperte le vie aeree superiori durante il sonno e prevenire le apnee. Questo processo solo raramente viene eseguito in un laboratorio del sonno, più frequentemente avviene a domicilio utilizzando un dispositivo CPAP dotato di un sistema di titolazione automatica, negli ultimi anni spesso fornito di un sistema di telemonitoraggio a distanza.

Particolare attenzione richiede la scelta dell'interfaccia da utilizzare e l'addestramento al suo corretto utilizzo e posizionamento. U.O.S.D. Pneumologia Territoriale, AULSS 2 Marca trevigiana, jessydb@gmail.com

La scelta è personalizzata sull'anatomia facciale e deve essere condivisa con il paziente. Si preferisce l'utilizzo di maschere nasali o cuscinetti endonasali per evitare un ulteriore incremento delle resistenze delle vie aeree con necessità di aumento di pressione da applicare nel caso di scelta terapeutica con maschera oro-nasale¹.

L'aderenza viene solitamente definita accettabile quando vi è un uso della CPAP per almeno 4 h/notte per almeno il 70% delle notti. I pazienti affetti da apnee ostruttive nel sonno (OSA) possono avere risposte e adattamenti variabili al trattamento: alcune persone trovano un immediato miglioramento dei sintomi e un rinnovato dinamismo che rende l'accettazione del trattamento relativamente facile; altri subiscono effetti collaterali come abrasioni cutanee o secchezza di naso e bocca, o non sperimentano alcun miglioramento evidente dello stato di salute e ciò può rendere più difficile l'adattamento alla terapia.

Nei pazienti con disturbi respiratori nel sonno è frequente la presenza di disturbi legati allo stress, come sindromi psico-

somatiche, ansia e insonnia. Le relazioni multidirezionali tra depressione e OSA sono, inoltre, fonte di potenziale confusione diagnostica, poiché entrambe possono essere associate a disturbi del sonno, stanchezza e irritabilità².

Diversi studi recenti hanno infatti dimostrato come ansia e depressione incidano sui pazienti con OSA, influenzando l'aderenza alla CPAP sia durante la titolazione che a lungo termine.

L'aderenza alla terapia con CPAP rappresenta il punto chiave della gestione del paziente con OSA e giustifica i costi del percorso diagnostico e di titolazione. I dati epidemiologici evidenziano che in media il 25% dei pazienti con OSA non accetta il trattamento con CPAP e, di coloro che si impegnano a fare la terapia, solo il 30-60% può essere considerato aderente³.

È stato evidenziato come le attitudini dei pazienti e le percezioni sulla propria salute precedenti alla diagnosi predicano

la loro intenzione di accettare il trattamento. Pertanto, una persona con basse aspettative circa il suo stato di salute potrebbe non considerare la diagnosi di OSA come avente un impatto negativo, poiché possono essere trovate delle soluzioni ai sintomi percepiti, mentre per un soggetto che ha scarsa percezione dei propri sintomi, questa diagnosi può rappresentare un problema e non una soluzione.

L'aspetto dell'aderenza alla terapia con CPAP rappresenta il punto chiave della gestione del paziente OSA. La rapida identificazione e risoluzione dei problemi più comuni all'uso della CPAP può prevenire l'interruzione della terapia e promuovere e ottimizzare gli effetti del trattamento nel tempo.

Di rilevante importanza per l'aderenza alla terapia con CPAP possono risultare gli interventi tecnici e infermieristici di educazione e supporto, anche emotivo, nonché la valutazione e risoluzione di problemi di



competenza tecnico-infermieristica relativi all'utilizzo o alla gestione del *device* e dei dispositivi connessi (per esempio interfaccia, circuito, termo-umidificatore)³.

L'assistenza al paziente durante la titolazione della CPAP svolge un ruolo cruciale in diverse fasi del processo:

- ▶ selezione della maschera. La scelta della maschera CPAP corretta è fondamentale per garantire comfort e tenuta ottimale. Un professionista sanitario può aiutare il paziente a provare diversi tipi di maschera e a individuare quella più adatta alle sue caratteristiche anatomiche e alle sue preferenze;
- ▶ istruzione sull'utilizzo del dispositivo. È essenziale garantire al paziente istruzioni chiare e dettagliate sull'utilizzo della CPAP, sulla pulizia e sulla manutenzione. Un'adeguata istruzione può aumentare la *compliance* alla terapia e ridurre il rischio di complicanze;
- ▶ gestione degli effetti collaterali. Durante la titolazione, il paziente può sperimentare alcuni effetti collaterali comuni, come secchezza delle mucose, congestione nasale o fastidio alla maschera. È fondamentale fornire consigli e suggerimenti per gestire questi sintomi e migliorare il comfort del paziente;
- ▶ supporto psicologico. L'adattamento alla terapia con CPAP può essere difficile per alcuni pazienti, soprattutto all'inizio. Un approccio empatico e un supporto psicologico possono aiutarli a superare le difficoltà e a mantenere la motivazione;
- ▶ monitoraggio continuo. Il professionista sanitario deve monitorare costantemente i progressi del paziente e apportare eventuali modifiche alla terapia in base alle necessità, alle comorbidità e alla terapia farmacologica del paziente⁴.

Conclusioni

Un'assistenza adeguata e costante durante la titolazione di CPAP può portare a numerosi benefici, tra cui:

- ▶ aumento della *compliance*. Una migliore comprensione della terapia e un maggiore comfort aumentano la probabilità che il paziente utilizzi regolarmente il dispositivo CPAP;
- ▶ miglioramento della qualità del sonno. Una taratura ottimale della CPAP e un corretto utilizzo del dispositivo si traducono in un sonno più ristoratore e in una riduzione dei sintomi dell'OSAS;
- ▶ diminuzione del rischio di complicanze. Un'assistenza adeguata può aiutare a prevenire o gestire eventuali complicanze legate alla terapia CPAP, come per esempio ulcere da pressione, congiuntiviti, cefalea, congestione nasale o distensione gastrica;
- ▶ migliore qualità di sonno e di vita. Un sonno di qualità ha un impatto positivo su numerosi aspetti della vita, tra cui l'umore, la concentrazione e le relazioni sociali.

Bibliografia

- 1) GENTA PR, KAMINSKA M, EDWARDS BA, ET AL. *The importance of mask selection on continuous positive airway pressure outcomes for obstructive sleep apnea. An official American Thoracic Society workshop report.* Ann Am Thorac Soc 2020;17:1177-85.
- 2) IACONO ISIDORO S, SALVALAGGIO A, LO BUE A, INSALACO G. *Apnee ostruttive e CPAP: effetti sulla qualità di vita e strategie per migliorare l'aderenza alla terapia.* Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2016;31:194-7.
- 3) Commissione Paritetica Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS) e Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). *Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno dell'adulto.* Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2001;16:278-80.
- 4) Sleep Foundation. *CPAP titration sleep study.* April 17, 2023. <https://www.sleepfoundation.org/sleep-studies/cpap-titration-study>.

Intelligenza artificiale in Medicina: tra luci e ombre siamo davvero pronti?

Roberto Prota

L'intelligenza artificiale (IA) è la capacità di un "sistema-macchina" di riprodurre nella maniera più fedele possibile il pensiero critico umano, quindi "ragionare, apprendere e risolvere problemi", allo scopo di ottenere un comportamento intelligente, combinando un'enorme quantità di dati con l'utilizzo di algoritmi che vengono appresi dalla macchina in modo automatico.

Oggi l'IA contempla e include una serie di tecniche che conferiscono alle macchine l'abilità di apprendere automaticamente dai dati (*machine learning*), processo tramite il quale i computer possono, grazie al riconoscimento automatico di comunanze all'interno dei dati, imparare da essi e quindi in autonomia descrivere e predire nuove evidenze sulla base della tendenza statistica, e l'utilizzo di reti neurali artificiali profonde (*deep learning*) per imparare direttamente dai dati al fine di classificare, predire e identificare in modo gerarchico. Tra le evoluzioni più significative spiccano le reti neurali *transformer* che sono i costituenti

dei cosiddetti *large language model* (LLM), enormi modelli di IA, addestrati su una vasta mole di dati prelevati dal *web* e tramite *transfonder* generano analisi in grado di generare nuovi dati e modelli, la cosiddetta IA generativa, ispirata al modello di architettura neuronale della corteccia encefalica umana, il cui funzionamento è basato inizialmente sull'addestramento e supervisione umana e a seguire in autonomia.

Nel campo medico l'IA ha compiuto passi da gigante, ragione per la quale già nel 2016 la maggior parte degli investimenti nel settore è stata effettuata per lo sviluppo di applicazioni sanitarie. Oggi tra le evoluzioni più significative spiccano come detto le reti neurali *transformer*, modelli di IA addestrati su vaste moli di dati. Il campo nel quale sono stati fatti i progressi più tangibili per i medici è certamente quello diagnostico e in particolare nell'area oncologica, cardiologica e respiratoria. Nello specifico, dopo aver istruito una macchina nell'interpretare una mole di immagini (radiografie, TC, ecografie, ECG) e di esami derivati dall'analisi di campioni biologici (microbiologici, istologici, etc.), è possibile iden-

tificare con alta probabilità, patologie neoplastiche, cardiovascolari, dermatologiche, respiratorie. Attualmente l'altro campo nel quale si stanno applicando le tecnologie di IA è quello dei sistemi di predizione, cioè riuscire a identificare possibili patologie ancora prima del loro manifestarsi. Per esempio, attraverso le analisi dettagliate di ECG e delle storie cliniche dei pazienti è possibile predire in anticipo se una persona è a rischio di malattie cardiovascolari oppure la stessa metodologia permette di predire con un anticipo anche di 6 anni lo sviluppo di un tumore del polmone o di predire il rischio che una donna possa avere un tumore al seno. Patologie respiratorie croniche come la BPCO possono beneficiare dell'applicazione dell'IA con utilizzo di sistemi di monitoraggio a distanza in grado calcolare e predire il rischio di ri-

acutizzazione necessitante di ricovero, così come tecnologie di IA applicate in terapie intensive e semi intensive, sono in grado di predire il *timing* del supporto respiratorio. Molto interesse desta la possibilità nello *screening* di numerose molecole esistenti allo scopo di identificare le più promettenti da sottoporre a sperimentazione clinica, con riduzione significativa del tempo necessario nel trasferire i risultati dalla ricerca alla pratica clinica.

A oggi le applicazioni più significative dell'IA sono molteplici (Tabella 1).

Certamente, in questo momento storico, il nostro Servizio Sanitario Nazionale è di fronte a sfide importanti, in particolare le carenze di personale che impattano sulla capacità di erogare servizi tempestivi ed efficaci. In tale contesto l'IA, nell'ottica di economia sanitaria, può essere considera-

Analisi di immagini mediche
Diagnosi medica
Chirurgia robotica assistita
Analisi della cartella clinica elettronica
Scoperta e sviluppo di nuovi farmaci
Scrittura di progetti e articoli scientifici
Altre applicazioni (<i>chatbot per triage, coach personale, monitoraggio in remoto, applicazione e dispositivi indossabili</i>)
Analisi di immagini microbiologiche e istologiche
Interpretazione automatica dei dati di citofluorimetria
Utilizzo dei dati di laboratorio a fini diagnostici
Validazione automatica di risultati
Gestione dei controlli di qualità
Manutenzione predittiva delle strumentazioni
Ottimizzazione del flusso di lavoro

Tabella 1. Principali applicazioni dell'IA in Medicina.



to un potente strumento che può offrire soluzioni innovative per superare difficoltà pressanti nel campo della salute pubblica. Può rappresentare un primo punto di accesso alle cure mediche attraverso l'utilizzo di *chatbot* avanzati e assistenti vocali con iniziali consulenze e supporto nelle prenotazioni. L'applicazione dell'IA potrebbe ridurre il carico amministrativo su medici e professionisti del settore e questo si rifletterebbe su un maggior tempo da dedicare alla cura dei pazienti. La gestione delle epidemie è un altro campo di applicabilità, attraverso misure di contenimento più efficaci e ottimizzazione della sorveglianza ospedaliera con automatizzati processi gestionali. Tra i settori del futuro, certamente è importante quello di un utilizzo dei *big data* con l'obiettivo di rendere la Medicina sempre più predittiva e personalizzata utilizzando dati genetici, clinici e ambientali. Sarà quindi sempre più possibile prevedere il rischio clinico di sviluppare una determinata patologia e quindi

di adottare provvedimenti preventivi. Lo stesso dicasi dell'importanza della personalizzazione delle cure con trattamenti che potranno essere adattati in base a specificità biologiche, ambientali e stile di vita.

L'uso dell'IA in sanità, come si evince, prevede un ampio raggio di possibilità applicative per i professionisti sanitari da una parte e per i pazienti dall'altra. Tuttavia, l'applicazione solleva importanti questioni che riguardano la gestione dei dati, la sicurezza informatica, l'equità di accesso alle cure, la responsabilità legale ed etica. L'integrazione dell'IA nell'assistenza sanitaria richiede molta attenzione per evitare errori che possano minare la sicurezza e l'efficace delle cure. Si rende necessario promuovere un dialogo costruttivo tra tutti gli *stakeholder* coinvolti, dialogo incentrato certamente sull'innovazione ma anche sulla cultura della *privacy*, affinché i benefici siano responsabili e per tutti in modo equo. Uno dei rischi più importanti deriva dal fatto che sistemi utilizzati non siano stati ade-

guatamente testati e supportati da prove scientifiche, pertanto andrebbero condotti studi clinici con metodologia multicentrica, randomizzata e prospettica, prima di essere rilasciati all'uso corrente nella vita reale e necessariamente essere sottoposti a formale valutazione di *health technology assessment*.

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration ha approvato oltre 500 progetti di applicazione di IA, in Italia le applicazioni disponibili sono in fase prevalentemente di sperimentazione e laddove presenti riguardano aspetti organizzativi e gestionali di ospedali e/o di processi.

Va da sé che il quadro normativo debba necessariamente evolvere in modo da garantire che l'uso sia etico, sicuro, trasparente. Affrontare queste sfide richiede un impegno collettivo da parte di governi, istituzioni sanitarie, industria e professionisti medici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel documento del 2024 (con almeno 40 raccomandazioni forti) fornisce le linee guida su etica e *governance* dell'IA per la salute. Il documento considera la forte potenzialità dell'IA nel migliorare l'assistenza sanitaria, ma ne evidenzia anche i potenziali rischi, specie nell'ambito della diagnosi, del trattamento, dell'educazione medica e nella ricerca. Sulla stessa stregua recentemente sono in via di approvazione da parte del Parlamento europeo le indicazioni che vanno a regolare lo sviluppo, la fornitura e l'uso di sistemi di IA in tutta Europa e nello specifico si propone in modo molto chiaro lo sforzo di bilanciare la promozione dell'innovazione con la necessità di regolamentazione, specialmente in ambito di sicurezza, trasparenza e rispetto dei diritti umani. In Italia, il contesto regolatorio rispecchia sostanzialmente quello europeo e i sistemi di IA sono considera-

ti dispositivi medici quindi soggetti alla regolamentazione che richiede sicurezza. Questo aspetto se da una parte ci mette abbastanza al riparo in termini di *safety*, dall'altra ne riduce la disponibilità se confrontato con gli Stati Uniti dove le regole sono meno stringenti.

In conclusione, la Medicina digitale continuerà certamente a rivoluzionare il settore sanitario, migliorando la qualità delle cure e ottimizzando i processi clinici per tutti ma deve necessariamente basarsi su normative e regolatorie condivise che devono mirare non solo alla sicurezza e *privacy* del paziente ma contestualmente anche alle professioni del mondo sanitario che devono avere sempre il possesso dell'elemento decisionale in un contesto in cui la tecnologia sia utilizzata come strumento complementare e non come sostituto delle competenze umane.

Bibliografia di riferimento

- HAUG CJ, DRAZEN JM. *Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine*, 2023. N Engl J Med 2023;388:1201-8.
- Ministero della Salute. *I sistemi di intelligenza artificiale come strumento di supporto alla diagnostica*. 12 aprile 2022.
- World Health Organization. *Ethics and governance of artificial intelligence for health. Guidance for large multi-modal models*. Ginevra: World Health Organization, 2024.

La centralità del dialogo per ripensare il rapporto medico-paziente

Corrado Viafora

Al tempo dell'emancipazione del paziente

C'è un fenomeno che per tanti versi si colloca all'origine stessa della Bioetica e che comunque costituisce un fattore discriminante nell'evoluzione del rapporto medico-paziente: è quello che Diego Gracia, una tra le più autorevoli voci della bioetica europea, con un evidente riferimento all'interpretazione della modernità data da Kant, chiama "emancipazione del paziente"¹. L'espressione indica bene la presa di distanza dal tradizionale paternalismo medico e la rivendicazione anche nel campo sanitario di rapporti più alla pari. Senza mettere in questione le acquisizioni connesse con l'inserimento delle relazioni in ambito sanitario all'interno del processo di emancipazione che marca la modernità, non si può non evidenziare il connotato di ambivalenza che questo fenomeno comporta. Si tratta di un processo che può certo rendere la relazione medico-paziente più adulta, ma allo stesso tempo può renderla più conflittuale, più litigiosa

e di conseguenza più burocrattizzata. Da qui la problematica specificamente etica: quali sono le condizioni per sviluppare in positivo questo processo, favorendo la costruzione di relazioni di cura più mature e di conseguenza terapeuticamente più efficaci? Convinto che tali condizioni abbiano a che fare con il più ampio contesto culturale entro cui il rapporto medico-paziente si colloca, vorrei analizzare due tra i fattori che sono destinati a incidere sempre più sull'evoluzione del rapporto medico-paziente, per concludere che i problemi che ognuno di essi pone possono essere adeguatamente affrontati solo se si mette al centro il dialogo.

Salute e Medicina: reciproche seduzioni nel rapporto medico-paziente?

L'onnipresente preoccupazione per la salute è il fattore che in maniera sempre più evidente connota l'attuale atteggiamento verso la salute e la malattia. È quanto rileva l'antropologo francese François Laplantine a conclusione della sua ricerca sui diversi modi in cui uomini e donne delle nostre società si rappresentano salute e malattia². Ciò che ci caratterizza oggi,

Gruppo di ricerca Filosofia morale e bioetica, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova, corrado.viafora@unipd.it



secondo Laplantine, non è tanto la ricerca della sicurezza. Questa ricerca non è più intensa oggi che un tempo, in qualsiasi altro luogo. La novità consiste piuttosto nella forma sanitaria che essa oggi ha assunto. Espressione di questo fenomeno è l'ossessiva preoccupazione per la salute, considerata talmente importante da trasformarsi in obiettivo, fine e valore dell'esistenza. Come valutare questa attitudine nei confronti della salute? Due ambiguità ritengo vadano segnalate, per il rilevante impatto che hanno sul rapporto medico-paziente. La prima: salute o felicità? L'ambiguità nasce per il fatto che in questa nuova cultura della salute il bene salute non corrisponde più semplicemente all'assenza di malattia, ma tende invece a identificarsi con uno stato di completo benessere, sinonimo in sostanza di felicità. Ma per quanto valido sia il tentativo di mirare a un concetto globale di salute, è giusto identificare la salute con la felicità? È possibile? Merito indubbio di questa nuova cultura della salute è il fatto che nel concetto di salute si include sia la componente fisica che quella psichica e so-

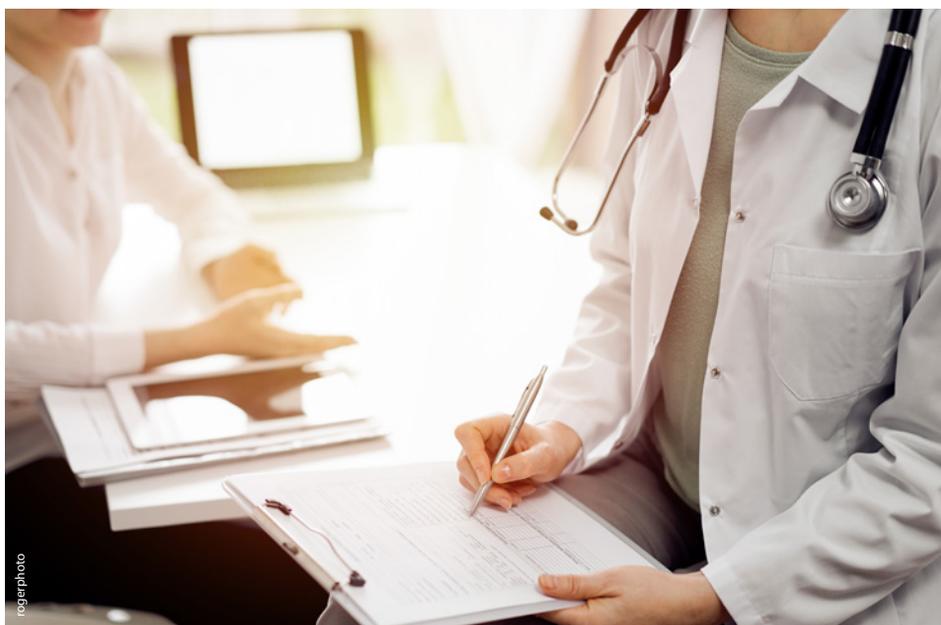
ciale. Questo ampliamento comporta certo un approccio olistico in grado meglio di altri approcci di comprendere l'esperienza umana della salute, e tuttavia resta aperta la questione di determinare quali aspetti della salute siano strettamente medici. Se, infatti scopo della Medicina è realizzare il nostro "completo benessere", non ci si mette in condizioni di chiedere troppo alla Medicina? Non si corre il rischio di esporre il rapporto medico-paziente a un'inevitabile frustrazione? La seconda ambiguità da chiarire: è la Medicina che tende a gestire in termini totalizzanti i bisogni di salute degli individui o sono gli individui a delegare la gestione dei loro bisogni di salute all'istituzione medica? L'interrogativo rimanda alle tesi di Ivan Illich, fermo sostenitore della prima tesi. Per Illich è la Medicina che tende ad appropriarsi della salute degli individui, espropriandoli per un verso delle capacità potenziali di far fronte ai propri bisogni di salute e "seducendoli" dall'altro con la spiegazione scientifica della malattia³. Al di là del tono provocatorio di questa tesi, c'è in essa un aspetto che

merita di essere attentamente valutato. È il forte richiamo a considerare la salute come compito da assumere personalmente più che aspettarsela dal medico e dai farmaci. E tuttavia è proprio la considerazione di questo aspetto che rende evidente il superamento delle sue tesi, dal momento che si deve prendere atto che le resistenze a intendere la salute come un compito affidato innanzitutto alla responsabilità personale non vengono solo dai medici. La resistenza dei medici è solo una parte di verità. L'altra parte di verità è che sono i pazienti stessi ad andare dal medico semplicemente per liberarsi dal sintomo⁴. Se è vero che la riluttanza a integrare la dimensione personale nel rapporto clinico ha indebolito, secondo alcuni, la mano guaritrice del medico, bisogna anche riconoscere che l'impersonalità diventa sempre più "seducente" anche per il paziente, nella misura in cui un rapporto terapeutico personale che inviti ad "appropriarsi" della malattia comporta un insostenibile confronto con propri stili di vita ammalanti.

Il rapporto medico-paziente di fronte alla crescente richiesta di giustificazione etica delle scelte cliniche

Un ulteriore fattore che incide in maniera rilevante sull'evoluzione del rapporto medico-paziente è dato dall'ampliamento delle potenzialità della Medicina. Finché le potenzialità a disposizione della Medicina erano limitate, la giustificazione delle scelte non comportava un particolare impegno. Esso invece assume un ruolo sempre più importante nel momento in cui, ampliandosi le potenzialità tecniche della Medicina, si richiede sistematicamente di valutare se un determinato trattamento sia giusto attivarlo o se sia più giusto astenersene; se sia giusto interromperlo una volta

avviato o se sia più giusto continuarlo. Tradizionalmente la convinzione dominante nel mondo medico era che a fare si facesse sempre bene e che a esigere una dovuta giustificazione fosse solo il non fare: astenersi o interrompere un trattamento. Non è più così. L'ampliamento delle potenzialità tecniche della Medicina chiede che si giustifichi non solo la scelta di astenersi o interrompere un determinato trattamento, ma che con lo stesso impegno si giustifichi la scelta di attivarlo o continuarlo. Fosse pure un trattamento di sostegno vitale, qualora il suo impiego comporti per una persona costi moralmente inaccettabili. L'esigenza di giustificazione del giudizio clinico si "radicalizza"⁵. Quello che di fronte a questa radicalizzazione si richiede è che si passi da un'attitudine "direttiva", frequente in campo sanitario, a un'attitudine "argomentativa", l'attitudine richiesta quando si tratta di scelte di natura propriamente etica. Un superamento non facile, a causa della persistenza in questo campo di radicate strategie di neutralizzazione dell'argomentazione: da una parte, quella legata alla struttura gerarchica della relazione, tipica del contesto sanitario; dall'altra, quella legata alla tendenza a proteggere la coesione, molto forte all'interno dei "gruppi di esperti". In un modello di relazione dove la struttura gerarchica è particolarmente sentita, tende ad affermarsi un'attitudine direttiva. In molti casi, tale attitudine ha certo le sue ragioni, per la rilevanza che hanno specifiche competenze legate a certi ruoli; tuttavia, essa deve lasciare il posto a un'attitudine argomentativa quando le questioni che si affrontano sono di natura etica. Una deliberazione che voglia definirsi etica deve inoltre mirare a un confronto serrato tra gli argomenti, non al consenso a tutti i costi. La coesione interna al gruppo non



può essere valorizzata al punto da evitare un esame approfondito degli argomenti a confronto. Per quanto radicate possano essere queste e altre strategie di neutralizzazione, l'argomentazione è però ineludibile. Inoltre, contrariamente a quello che molti professionisti sanitari possono pensare, eluderla sarebbe controproducente anche dal punto di vista etico-professionale. Far fronte alla crescente richiesta di giustificazione sia nel rapporto medico-paziente sia più in generale nel rapporto tra Medicina e società è un impegno a cui non ci si può sottrarre.

La centralità del dialogo per far fronte ai problemi posti dall'evoluzione del rapporto medico-paziente

Per quanto sintetica, la presentazione di questi fenomeni destinati a incidere sempre più in profondità sulla qualità del rapporto medico-paziente fa emergere chiaramente la consapevolezza che i problemi che ciascuno di essi pone possono

essere adeguatamente affrontati solo se si mette al centro il dialogo. È l'idea che all'interno dell'attuale dibattito bioetico è sostenuta da chi cerca una concettualizzazione del rapporto medico-paziente che vada da una parte oltre la riproposizione del tradizionale modello paternalistico e, dall'altra, oltre la proposta di chi riduce tale rapporto a mera prestazione tecnica, nel totale disimpegno dal coinvolgimento personale. Esempio al riguardo è l'approccio proposto da Ezekiel J. Emanuel e Linda L. Emanuel⁵. Tale approccio è esplicitamente indirizzato a superare i limiti sia del modello paternalistico, che del modello (puramente) informativo, attraverso una duplice direzione: quella indicata da un modello "interpretativo" (*interpretive model*) e quella indicata da un modello "deliberativo" (*deliberative model*). Se la soggettività morale del paziente – la cui rivendicazione è alla base del fenomeno dell'emancipazione – è disattesa dalla tradizionale relazione paternalistica, bisogna

però dire che non lo è meno da ogni approccio contrattualistico che sia centrato esclusivamente sulla prestazione, nel totale disimpegno dalla relazione. Il primo modello si basa sul presupposto che la malattia mini seriamente la capacità decisionale del paziente e che perciò sia il medico a doversi prendere la responsabilità di decidere; il secondo, basandosi sul presupposto che il paziente abbia chiari quali siano i suoi valori e come applicarli alla situazione clinica in cui si trova, chiede al medico di limitarsi a fornire tutte le informazioni su diagnosi, prognosi e trattamenti possibili, per lasciare poi il paziente a decidere per suo conto sulla base dei propri valori. Si tratta di una rappresentazione della dinamica relazionale a prima vista del tutto lineare. E tuttavia l'esperienza dimostra che non è vero che i valori del paziente gli siano sempre così chiari e che gli sia sempre facile stabilire che cosa questi suoi valori richiedano in una situazione clinica particolare. Da qui il compito che questo modello attribuisce al medico di aiutare a chiarire i valori del paziente e a interpretarli in una determinata situazione clinica. Rispetto a questo modello "interpretativo" un ulteriore passo si realizza nel modello "deliberativo". Questo modello si basa sul presupposto che i valori del paziente non debbano solo essere interpretati, ma che debbano anche essere discussi. Scopo dell'interazione medico-paziente, in questo modello, è di aiutare il paziente a determinare e a scegliere i migliori valori di ordine medico che si possono realizzare nella particolare situazione clinica del paziente. Il medico riconosce che ci sono altri valori di ordine non medico che il paziente può ritenere più importanti di quelli su cui si concentra il medico. Medico e paziente discutono tra loro sul significato di questi valori. Il medico non

soltanto indica quello che il paziente può fare, ma anche quello che dovrebbe fare sulla base dei valori in discussione. Il medico incoraggia il paziente a seguire la scelta migliore facendo opera di persuasione. A differenza, però, del modello paternalistico, quello che si dovrebbe fare diventa chiaro attraverso il dialogo.

Concludendo. Per le risorse che lascia intravedere, ritengo che questo modello possa fornire il quadro entro cui affrontare adeguatamente i problemi che i fenomeni analizzati pongono al rapporto medico-paziente. Quello che c'è di più convincente nella logica di questo modello è il fatto che, sia l'informazione, sia il consenso vengano situati all'interno di quello specifico dialogo che caratterizza l'interazione tra agenti morali: il dialogo ispirato alla logica del dar conto delle proprie scelte. È la logica di cui si nutre un rapporto medico-paziente che intenda ispirarsi a un autentico rispetto⁶.

Bibliografia

- 1) GRACIA D. *History of Medical Ethics*. In: TEN HAVE H, GORDIJN B. *Bioethics in a European perspective*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001.
- 2) LAPLANTINE F. *Antropologia della malattia*. Firenze: Sansoni editore, 1988.
- 3) ILLICH I. *Nemesi medica. L'espropriazione della salute*. Milano: Arnoldo Mondadori Editore, 1976.
- 4) SHORTER E. *La tormentata storia del rapporto medico paziente*. Milano: Feltrinelli, 1996.
- 5) EMANUEL E, EMANUEL L. *Four models of the physician-patient relationship*. JAMA 1992;267:2221-6.
- 6) VIAFORA C. *La cura e il rispetto. Il senso della bioetica clinica*. Milano: FrancoAngeli, 2023.

Platone e i miti fondativi dell'Occidente

1. Il mito di Eros

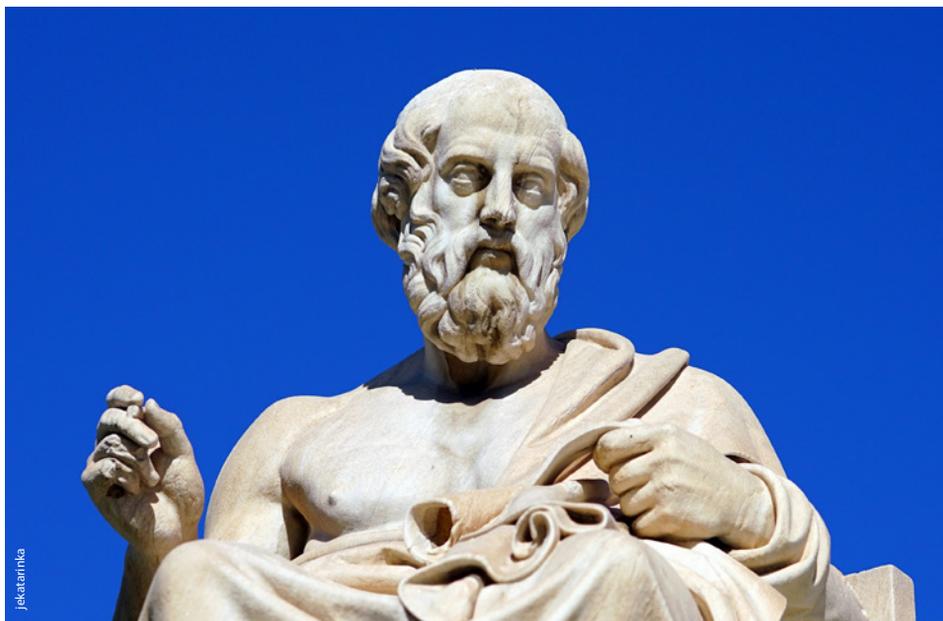
Salvatore Lo Bue

Dedicheremo gli interventi della nuova stagione di *Oltre il respiro* a chi, del respiro dell'anima è stato padre e maestro, il vero cuore pulsante della civiltà occidentale: Platone. E in particolare ai suoi miti, che hanno costruito le fondamenta del nostro modo di essere, di pensare e di vivere. Il complesso della "mitologia platonica" è davvero la storia della nostra anima: dall'"in principio" del *Demiurgo* dio della materia, primo mito, all'Iperurano sede della eternità dell'Idea da cui ogni anima proviene per poi, nel *Mito della biga alata*, precipitare, fino al momento della incarnazione dell'anima nel corpo che la ospiterà raccontati nel *mito di Er*, tutto in Platone è umano, narrazione prima e ultima della nostra essenza, del nostro destino. Della vita stessa.

Ma è dall'Amore che occorre sempre cominciare. Perché Amore è il nome della energia stessa dell'anima, è il dio che ci muove, che costringe tutti all'ascesa verso quell'universo altro dal reale dove splende la Bellezza e il Bene. Una idea d'amore,

quella platonica, volutamente e vigliaccamente banalizzata da tutti coloro i quali, e sono la maggioranza, pensano che l'amore platonico interessi chi non sa amare, di chi non sa tessere il dialogo con la realtà. Insomma, non l'amore degli impotenti ma di chi, innamorandosi, chiede alla sua anima di andare oltre il corpo, per diventare una sola anima con l'anima amata, per unirsi davvero in una dimensione misteriosa dove è possibile vedere, oltre il sensibile, l'anima stessa della persona amata e contemplarla.

La conclusione è una sola: l'Amore, se non è platonico, non è. Perché amore è il leopordiano "grande Iddio" che muove la nostra anima verso la dimensione altra della mente e del cuore dove tutto è bene e bellezza. Mai possesso. Mai violenza. Mai vanità. Soltanto così potremo capire che Amore è lo stesso principio che consente a noi tutti di andare oltre noi stessi per essere altro... Perché l'amore non platonico, che si ferma all'apparenza, alla banalità del reale, che non cerca le vie per raggiungere davvero l'anima della persona amata e si accontenta del banalissimo contatto fisico, è degno solo della nostra natura animale,



foriera di morte come oggi accade quasi ogni ora. Ritornare a ripensare con Platone il mistero di questa energia che l'anima stessa è l'unica strada percorribile per cancellare gli orrori di questo nostro mondo contemporaneo fondato sull'odio.

Di seguito allora, senza altro commento, la mia traduzione in versi dei luoghi platonici del *Convito* che invio con gioia ai miei colleghi medici perché platonicamente amino, come fanno ogni giorno, la loro scienza e i loro pazienti.

Il mito dell'Amore

Primo movimento

Io credo che mai abbiano sentito gli uomini la potenza dell'Amore. Gli avrebbero altrimenti dedicato templi e altari grandissimi e l'onore di sacrifici.

Il dio dimenticato
è degli uomini il solo protettore
che dai mali guarisce e che guarendo

perfetta felicità dona ai viventi.

Spiegarvi tutto, questo ora intendo a voi tutti che siete qui presenti. Quale era un tempo allora la natura dell'uomo? Quali prove egli ha sofferto?

L'umanità in principio, nell'oscura notte del tempo tre sessi comprendeva: alla femmina e al maschio, come siamo ora, un terzo sesso si aggiungeva partecipe di entrambi. Noi abbiamo soltanto il nome, quel sesso si è perduto. Era allora l'Androgino, a sé stante, maschio e femmina insieme nella forma, maschio e femmina insieme anche nel nome. Dell'androgino è rimasto solo il nome che dall'orecchio dei più suona vergogna.

... Poi la natura umana fu tagliata in due, e ciascuna parte fu vogliosa di ritrovare l'altra.
Perché amore
di due creature una sola cosa

vuole fare, di due cuori un solo cuore.
 Perché ciascuno di noi è la metà
 di un essere che prima era intero.
 diviso per sempre cercherà la sua metà.
 E a questa brama ti interezza diamo
 il nome di amore, al desiderio
 di ritrovare la nostra unità.

Secondo movimento

Il dio supremo dunque rispettiamo,
 ci sia maestro e guida, ci conduca
 dove regna da sempre il sommo bene.

Sempre di un corpo noi ci innamoriamo
 sempre di un corpo, della sua bellezza.
 E la felicità perfetta ritroviamo
 sulla nuova, sentita ora, interezza!

Ma poco a poco, e presto, ci accorgiamo
 che il corpo bello nasconde qualcosa,
 induce a una bellezza misteriosa
 che appena noi nell'anima intuiamo.
 È come se ci aspettasse un vasto mare
 oltre le forme dell'oggetto d'amore.

Il Dio Amore ci induce alla contemplazione
 graduale e giusta dalle più diverse
 bellezze, ci guida fino a quando noi tocchiamo
 il grado supremo della iniziazione.

Soltanto in quell'istante comprendiamo
 cosa è Bellezza, cosa è Amore!

Terzo movimento

Quando sia giunta al grado supremo
 di questa iniziazione sua amorosa,
 questa rivelazione noi vivremo:
 la natura, per sé, meravigliosa
 della bellezza eterna noi vedremo!

Bellezza che non nasce, che non muore
 che non si accresce e non diminuisce
 né bella è un giorno e brutta un altro giorno

né bella e brutta secondo come agisce.
 Né si rivelerà con volto e mani
 né con qualcosa che appartiene al corpo
 e non come concetto o come scienza
 e né come partecipe di cosa
 che abbia fuori di Lei sua sussistenza
 ma la Bellezza per sé, in sé, eterna
 cui le altre bellezze partecipano,
 e se tutto nasce e perisce, Lei si eterna,
 di niente si arricchisce, niente perde
 ma rimane da tutto immacolata.
 Accade a noi così, dall'età verde
 quando l'anima vola innamorata,
 è questo il modo giusto di avanzare
 guidati dal Maestro volto al bene.
 Si comincia così, noi cominciando
 dalla bellezza di chi abbiamo amato
 poi saliamo, gradino per gradino,
 da un corpo a un altro, per ritrovare
 in tutti i corpi la bellezza stessa.
 E ragionando sempre in noi d'amore
 dedichiamo l'anima alle scienze
 per giungere alla fine, a quella scienza
 che noi rivelerà quello splendore
 di chi dà luce la bellezza eterna.
 È il momento perfetto della vita
 quando contempi la bellezza eterna
 che è forma visibile del Bene
 che l'universo tutto in sé contiene.
 La bellezza è virtù, è felicità:
 che tu la scorga un giorno; ti parrà
 soltanto la vera forma dell'amore.

Bibliografia di riferimento

- PLATONE. *Fedro*. Torino: Giulio Einaudi Editore, 2011.
- PLATONE. *Simposio*. Torino: Giulio Einaudi Editore, 2009.
- ROBIN L. *La teoria platonica dell'amore*. Milano: Celuc, 1973.



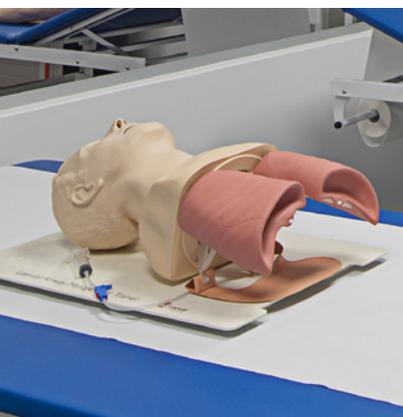
**UN CENTRO EVOLUTO
AL SERVIZIO DELLA FORMAZIONE**



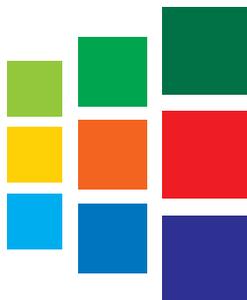
**UN CENTRO INTEGRATO
NEL CUORE DI MILANO**

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





sintex
EDITORIA

www.sintexservizi.it

**LE PERSONE
AL CENTRO
IN UN MONDO
SEMPRE PIÙ
DIGITALE**



sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

+39 02 36590350 - editoria@sintexservizi.it

SEGUICI SU

